

- (10) 嚥下機能評価 (MTF スコア²⁾、FOSS スコア)
- (11) 会話機能評価²⁾
- (12) QOL (EORTC QLQ-C30 および QLQ-H&N35)

9.3 腫瘍切除術前の検査・観察項目

以下の項目について、手術前 30 日以内に検査、観察を行う。(登録前検査が手術前 30 日以内であれば再検査不要)

(1) 臨床検査

血液学的検査：白血球、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

白血球分画：好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数

血液生化学検査：AST、ALT、 γ GTP、血清アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、TP、ナトリウム、カリウム、CRP

9.4 腫瘍切除術後から退院時までの検査・観察項目

- (1) 手術情報：術中出血量、術式、アーム径、手術時間、頸部外切開手術への移行の有無、輸血の有無、術中・術後合併症の有無、有害事象情報
- (2) 試験機器情報、機器の不具合の有無
- (3) 経口摂取開始日
- (4) 術後入院期間
- (5) 病理断端陽性の有無（水平断端陽性の有無、垂直断端陽性の有無、リンパ管侵襲の有無、静脈侵襲の有無、神経侵襲の有無）
- (6) 試験治療完遂の有無
- (7) 有害事象情報

9.5 術後 42 日目での検査・観察項目(術後 42 日目～術後 52 日目)

(1) 臨床検査

血液学的検査：白血球、赤血球、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数

白血球分画：好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数

血液生化学検査：AST、ALT、 γ GTP、血清アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン、TP、ナトリウム、カリウム、CRP

- (2) 術後合併症の有無、有害事象情報、後治療情報、胃管・胃瘻使用の有無（有の場合は詳細情報）
- (3) 嚥下機能評価 (MTF スコア、FOSS スコア)
- (4) 会話機能評価
- (5) QOL (EORTC QLQ-C30 および QLQ-H&N35)
- (6) 有害事象情報

9.6 中止情報

- (1) 中止判定日
- (2) 中止理由
- (3) 後治療情報
- (4) 有害事象情報

9.7 研究カレンダー

| データ項目 | 同意取得 | 登録時 | 治療前 | 手術 | 観察期間 | | 試験中止 |
|----------------|----------------------------------|-----|-----|----|---------------|------|------|
| | | | | | 退院時 | 外来受診 | |
| Day | | | | 0 | 5~14 | 42 | |
| 文書同意(登録情報) | ○ | | | | | | |
| 被験者背景 | | ○ | | | | | |
| 身体所見 | | ○ | | | | | |
| 原疾患情報 | | ○ | | | | ○ | |
| 臨床検査(血液学的検査) | | ○ | ○ | | | ○ | |
| 臨床検査(白血球分画像) | | ○ | ○ | | | ○ | |
| 臨床検査(血液生化学的検査) | | ○ | ○ | | | ○ | |
| その他検査 | 頸部 CT 撮影 | | ○ | | | | |
| | 頸部エコー検査 | | ○ | | | | |
| | PET 検査 | | ○ | | | | |
| | 上部消化管内視鏡検査 | | ○ | | | | |
| | 喉頭内視鏡検査 | | ○ | | | | |
| 臨床評価 | 嚥下機能評価(MTF スコア、FOSS スコア) | | ○ | | | ○ | |
| | 会話機能評価 | | ○ | | | ○ | |
| | QOL(EORTC QLQ-C30 および QLQ-H&N35) | | ○ | | | ○ | |
| 試験機器情報 | | | | ○ | | | |
| 試験機器の不具合 | | | | ○ | | | |
| 手術情報 | | | | ○ | | | |
| 有害事象情報 | | | | | | ○ | |
| 病理診断結果(断端陽性) | | | | | | ○ | |
| 中止情報(後治療含) | | | | | | | ○ |
| 併用薬 | | | | | 有害事象に関連するもののみ | | |

注) 臨床検査項目

血液学的検査：白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値

白血球分画像：好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数

血液生化学検査：AST、ALT、 γ GTP、総ビリルビン、血清アルブミン、血清クレアチニン、TP、ナトリウム、カリウム、CRP

10. 目標症例数と試験期間

10.1 目標症例数

本試験の目標症例数を 20 例とする。

本試験の目的は、本試験治療の早期有効性と安全性を評価することである。先行研究においては、経口的手術の断端陽性割合は 0～28%¹²⁻²⁷⁾ との報告がある。本邦においても、経口的ロボット手術による経口的喉頭・下咽頭部分切除術に関しては、断端陽性割合が 14.3% (N=7)⁴⁷⁾、7.89% (N=38)⁴⁸⁾であったことが報告されている。以上より、本試験治療について 5～30%程度の成績が見込まれる。本試験の目標登録症例数を 20 例として、断端陽性割合を 5～30%とした場合の精度を片側 90%信頼区間 (片側有意水準 10%に対応) および片側 95%信頼区間(片側有意水準 5%に対応)の上限を用いて評価すると、下表の通りとなる。ここでは少数例の早期試験であることを考慮し、簡便のため打ち切り症例を無視して、二項分布に基づいて区間推定を行った。断端陽性の症例 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限が約 30%、片側 95%信頼区間上限が約 34%となる。

表. 症例数 20 例の場合に予想される断端陽性割合の信頼区間上限

| 断端陽性割合 | 点推定値 | 片側 90%信頼区間上限 | 片側 95%信頼区間上限 |
|----------|------|--------------|--------------|
| 1 例／20 例 | 5 % | 18.1 % | 21.6% |
| 2 例／20 例 | 10 % | 24.4 % | 28.3% |
| 3 例／20 例 | 15 % | 30.4 % | 34.4% |
| 4 例／20 例 | 20 % | 36.0 % | 40.1% |
| 5 例／20 例 | 25 % | 41.4 % | 45.6% |
| 6 例／20 例 | 30 % | 46.3 % | 50.8% |

同様に、先行研究においては、化学放射線療法後の胃管・胃瘻利用割合は 7.5～18.8%との報告がある^{10, 35-40)}。本試験の目標登録症例数を 20 例とした場合の精度を片側 90%信頼区間および片側 95%信頼区間の上限を用いて評価すると、胃管・胃瘻利用の症例 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限が約 30%、片側 95%信頼区間上限が約 34%となる。

また本試験は経口的ロボット手術の評価を行う多施設共同試験として初めてのものであるため、副次エンドポイントではあるものの、今後開発を進めていく上では安全性の評価も重要な位置付けにある。参考のために精度を求めると、登録症例を 20 例とすると、治療関連死亡を含む生命に関わる手術関連有害事象が 1 例も観察されなかった場合の片側 90%信頼区間 (片側有意水準 10%に対応) の上限を求めると 10.8%となり、これより 15%以下であることが確認できる。

以上より 20 例を登録すれば、早期有効性および安全性の結果をもとに今後開発を進める

べき有望な治療であるかどうかについて、治療法のスクリーニングの観点から判断可能であると考えた。

尚、部位別の目標症例数については下咽頭癌・喉頭癌あわせて最低 4 例とする。また、原発巣進展度別の目標症例数については T1・T2 あわせて最低 11 例とする。

10.2 試験期間

症例登録期間：2014 年 1 月～2016 年 3 月予定

追跡期間：登録終了後 3 ヶ月

試験期間：2014 年 1 月～2016 年 6 月

11. エンドポイントの定義

11.1 主要エンドポイント

11.1.1 手術標本の病理診断における断端陽性

ロボット支援手術により摘出された手術標本の病理診断において、断端陽性である被験者を判定し、手術完遂例に対する断端陽性の割合を断端陽性割合とする。

断端陽性とは NCCN ガイドライン⁴³⁾ に準じ、切除標本の断端に浸潤癌あるいは上皮内癌が露出しているものと定義する。切除標本の断端と浸潤癌あるいは上皮内癌が近接している場合（5mm 以内）および 5mm 以上離れている場合には陰性と判断する。挫滅や広範な熱凝固反応等の影響で断端に癌組織を確認できない、あるいは分割切除で、ほぼ癌の広がり再構築が可能であるが、真の断端の判断が困難である等の場合、断端評価は判定不能とする。

なお、断端陽性の判定は、中央判定（「14.5 中央判定」参照）で得られた結果を採用する。

11.1.2 胃管または胃瘻利用割合

嚥下障害や有害事象などのため、術後 30 日から各被験者の試験期間終了までの間に一度でも胃管または胃瘻を利用された被験者の割合を胃管または胃瘻利用割合とし、これを評価する。胃管および胃瘻の利用に関しては、欧州静脈経腸栄養学会ガイドライン（2006）⁴⁶⁾ に基づき、適応を判断する。

11.2 副次エンドポイント

11.2.1 手術完遂割合

咽喉頭癌に対する手術用ロボット手術ユニットを用いた経口的ロボット支援腫瘍切除術により、予定されている腫瘍の切除が行われ手術を終了したものを手術完遂とする。完遂するまでに試験治療を中止した場合は手術完遂とはしない。また、断端陽性、あるいは術後の後治療の有無は問わない。

11.2.2 手術時間

経口的ロボット支援腫瘍切除術における、手術支援ロボットの準備に要するドッキング時間と、手術支援ロボットにより手術操作を行ったロボット手術時間とを合わせた時間を手術時間とする。経口的ロボット支援腫瘍切除術による手術中に、頸部外切開手術への移行を行った場合には、手術時間の評価の対象外とする。

11.2.3 術後入院日数

試験治療の手術日を起算日として初回退院までの日数を術後入院日数とする。

11.2.4 嚥下機能スコア（MTF スコア、FOSS スコア）

MTF スコア：以下の表の合計点数により算出する²⁾。

| 1. 栄養摂取法 (Method) | 2. 食事摂取時間 (Time) 昼食摂取時間で確認する | 3. 摂取可能食品群 (Food) : 摂取可能な食品の数を得点とする |
|-------------------|---------------------------------|--|
| 経管栄養 (1 点) | 経管栄養 (0 点) | A : 水、お茶など |
| 経管栄養併用 (2 点) | 50 分以上 (1 点) | B : ポタージュ、濃厚流動食など |
| 食事形態の工夫 (3 点) | 40 分 (2 点) | C : ゼリー、ペースト食など |
| 若干の制限 (4 点) | 30 分 (3 点) | D : 全粥、軟菜 |
| 制限なし (5 点) | 20 分 (4 点) | E : 常食 |
| | 10 分 (5 点) | |

FOSS スコア

| | |
|---|--|
| 0 | 正常 |
| 1 | 生理的にはほぼ正常、多少の食形態の変更、咽頭違和感、つまり感 |
| 2 | 嚥下機能は代償されている、食形態制限あり、食事時間は延長、体重不変、ときに誤嚥あり(声門下まで)、栄養・呼吸状態は安定 |
| 3 | 嚥下機能の代償は不良、10%以下の体重減少、頻回の咳嗽、誤嚥(気管まで)、栄養・呼吸は不安定、肺合併症は起こっていないが、リスクあり |
| 4 | 嚥下機能の代償は高度不良、10%以上の体重減少、重度の誤嚥、気管肺合併症あり、経口では十分量の栄養はとれない |
| 5 | 完全に経口摂取不可、何も安全には摂食できない |

11.2.5 有害事象

本試験では、有害事象の評価は「8.1 有害事象および不具合の定義」に基づいて事象名、発現日、重篤度、重症度、因果関係、転帰、転帰判定日について評価する。有害事象の評価期間は、「8.2 有害事象の評価と報告」を参照する。評価方法は、「8.1 有害事象および不具合の定義」および「8.2 有害事象の評価と報告」を参照する。

11.2.6 不具合

本試験では、不具合は「8.1 有害事象および不具合の定義」に基づき、不具合名、発生日、不具合が発生した医療機器名、不具合の状態について評価する。評価方法は、「8.3 不具合の評価と報告」を参照する。

12. 統計学的考察

12.1 解析対象集団

12.1.1 最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）

本試験に登録され、試験治療の一部でも開始された症例を「最大の解析対象集団（FAS）」とする。ただし、登録後に重大な試験実施計画書違反があると判明した症例、登録後に不適格であると判明した症例については除外する。

12.1.2 安全性解析対象集団（Safety Analysis Set : SAS）

本試験に登録され、試験治療が一部でも開始されたものを「安全性解析対象集団（SAS）」とする。

12.2 データの取扱い

12.2.1 症例の取扱い

登録症例について解析対象集団に関係する問題が発生した場合は、主任研究者、統計解析責任者が協議の上、解析前までに取り扱いを決定することとする。ただし、症例の除外によりエンドポイントの評価に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

12.2.2 データの取扱い

データ集計・解析時、データの取り扱いは、主任研究者、副主任研究者、統計解析責任者が協議の上、解析前までに取り扱いを決定することとし、その項目、内容、決定した日時などを記録する。ただし、データの除外によってエンドポイントの評価に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

- ・ 検査値の欠測値に対し補完を行わず、当該データを欠測として取り扱う。
- ・ 同一期間中に複数の測定値があった場合、規定の日より前で最も近い日付の測定値を用いる。

12.3 解析方法

12.3.1 解析対象集団の構成

登録症例数、解析対象集団（FAS、SAS、手術完遂例）の各症例数を算出する。各解析集団から除外された症例については、必要に応じて理由別に集計を行う。

12.3.2 背景およびベースライン測定値

被験者背景およびベースライン測定値について、頻度および割合、または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。

12.3.3 治療情報

治療情報について、適切な要約統計量を用いて記述する。

12.3.4 有効性のエンドポイント

1) 手術標本の病理診断における断端陽性

本試験の主たる目的は主要エンドポイントである断端陽性割合において本試験治療の有効性を評価することにある。本試験の主たる解析として、手術完遂例を対象とし、主要エンドポイントである断端陽性割合の区間推定を行う。

2) 胃管または胃瘻利用割合

本試験のもう一つの主たる目的は主要エンドポイントである胃管・胃瘻利用割合において本試験治療の有効性を評価することにある。本試験の主たる解析として、FAS を対象として胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合など適切な要約統計量を用いて記述する。参考のために、手術完遂例においても同様の解析を行う。

3) 手術完遂割合

FAS を対象として手術完遂割合を求め、区間推定まで行う。

4) 手術時間

手術完遂例を対象として、手術時間を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。

5) 術後入院日数

手術完遂例を対象として、術後入院日数を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。

6) 嚥下機能スコア (MTF スコア、FOSS スコア)

FAS を対象として MTF スコアと FOSS スコアを頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。参考のために、手術完遂例においても同様の解析を行う。

12.3.5 安全性のエンドポイント

1) 有害事象

SAS を対象とし、有害事象について、発生頻度および発生割合を事象別、重症度別、重

篤度別に算出する。

2) 不具合

SAS を対象とし、不具合について、発生頻度および発生割合を事象別に算出する。

12.3.6 中間解析

本試験では、中間解析を実施しない。

13. 症例報告書の記入と提出

13.1 EDC (Electronic Data Capture) システム

本試験では、症例報告書の作成および提出に関して、電子的に症例報告書を作成する EDC システムを採用する。EDC システムの使用に先立ち、倫理委員会承認後、研究責任者、担当医師、試験協力者はデータセンターから個人の ID とパスワードを入手し、それを用いて症例報告書の作成を行う。

本試験では、症例報告書の作成、提出、修正および閲覧はすべて EDC システムを介して行う。これらの作業に際して、ID およびパスワードで個人認証が行われ、各作業内容と作成者が電子的に記録される。研究責任者、担当医師、試験協力者は、決められた時期に必要なデータを入力する。

13.2 症例報告書データの固定と保管

本試験での症例報告書データは、試験期間中は EDC データベースに電子データとして保管される。最終的なデータ入力・修正が完了後、症例報告書データ（修正記録等を含む）をデータセットとして出力し、電子媒体 2 つに保存する。電子媒体のうちの 1 つは試験実施医療機関で、もう 1 つは主任研究者が、本試験で規定する保管期間まで適切に保管する。

14. 品質管理・保証

主任研究者および各試験実施医療機関の研究責任者は、標準業務手順書に基づく品質管理および品質保証のシステムを履行することによって、試験の実施、データの作成、記録および報告が、以下を遵守して行われることを保証する。

- ・ 試験実施計画書
- ・ ICH-GCP : Guideline for Good Clinical Practice ICH E6 (R1) (10 June 1996)
- ・ 厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについての一部改正について(平成 25 年 11 月 29 日付医政発 1129 第 25 号、薬食発 1129 第 1 号、保発 1129 第 2 号)

主任研究者は、試験に関連するすべてのデータの信頼性とその適正な処理を保証するた

めに、データ取扱いの各段階において品質管理を適用する。

なお、主任研究者は、必要な場合、品質保証の一部として監査を実施する。この場合、監査担当者および手順等の詳細については、監査計画書に別途定める。

14.1 原資料の直接閲覧の保証

各試験実施医療機関の長および研究責任者は、モニタリング、規制当局および倫理審査委員会、監査が実施される場合には監査担当者による調査の際に、原資料等すべての治験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

14.2 モニタリング

本試験が被験者の人権と福祉を保護して実施されていること、試験実施計画書および関連する指針等に従って実施されていること、およびデータの信頼性が十分に確保されていることを確認するために、モニタリングを実施する。

モニタリングの範囲および方法等の詳細については、モニタリング計画書に別途定める。

14.3 データセンター

主任研究者および各試験実施医療機関の研究責任者は、試験の実施、データの作成、記録及び報告が試験実施計画書を遵守して行われることを保証する。

また、データセンターは、別途定めるデータマネジメントに関する計画書・手順書に従い、本試験のデータおよび結果に関する品質管理を実施する。

14.4 効果安全性評価委員会

本試験の進行、安全性データを適当な間隔で評価し、主任研究者に研究の継続、変更、または中止を提言することを目的として、効果安全性評価委員会を設置し、下記の事項について必要に応じて審議の上、主任研究者に対して勧告を行う。

- ・ 試験の進行の重大な遅れ
- ・ 重篤な有害事象の発現
- ・ モニタリング等で重大な問題が認められた

14.5 中央判定

主任研究者は、本試験の主要エンドポイントである病理診断における断端陽性において、評価者によるばらつきを最小化する目的で、第三者である専門家による中央判定を実施する。各被験者の病理診断について中央判定を行い、判定結果を主任研究者に提出する。各実施医療機関において病理診断医等が病理診断を行うが、中央判定も行い、中央判定結果を主要エンドポイントの解析データとして採用する。

14.6 医療機関の長による自己点検

本試験に対して、医療機関の長が自ら行う点検および評価を実施する場合、本試験の関係者はこれを受け入れる。

15. 倫理的事項

15.1 遵守すべき諸規則

本試験に関与するすべての者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2013年修正）」、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）」、「ICH-GCP: Guideline for Good Clinical Practice ICH E6 (R1) (10 June 1996)」「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準を定める件（平成20年厚生労働省告示第129号）」、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（平成26年11月25日付 医政発1125第12号、薬食発1125第16号、保発1125第3号）」を遵守して行う。

15.2 試験実施医療機関の長への定期報告

各試験実施医療機関の研究責任者は、年1回以上、本試験の進捗、有害事象・不具合、試験実施に際しての問題点等を、それぞれの試験実施医療機関の長に報告する。

15.3 説明文書・同意文書の作成と改訂

説明文書・同意文書は、研究責任者が作成し、必要に応じてこれを改訂する。また、作成あるいは改訂した説明文書・同意文書は、あらかじめ倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも「臨床研究に関する倫理指針」に定められた事項を記載しなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

試験開始後に研究責任者が患者の同意に関連する新たな知見を得て、説明文書・同意文書の変更が必要と判断した場合には、それを改訂し、倫理審査委員会の承認を得る。ただし、変更内容が試験実施や患者の試験参加の決定に影響を与えない軽微な事項（事務的事項等）の場合、倫理審査委員会への申請および承認は必須としない。

なお、新たな知見とは、新たな安全性の情報または当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報等を指す。

15.4 説明と同意（インフォームド・コンセント）

研究責任者／担当医師は、被験者候補が試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し理解を得た上で、試験参加について自由意思による同意を被験者候補本人より文書で得る。同意を得る際には、被験者候補に試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える必要がある。

説明した研究責任者／担当医師ならびに被験者候補は、同意文書に署名し、各自日付を

記入する。同意文書は試験実施医療機関で保存し、説明文書および同意文書の写しは被験者候補での試験を開始する前に被験者候補に渡す。

この際、研究責任者／担当医師は、被験者候補に同意に関する説明を行った日付および被験者候補から同意を得た日付を診療記録に記載する。

説明文書に重大な改訂があった場合、研究責任者または担当医師は試験期間中の患者に対して再度説明し、試験参加の継続について自由意思による再同意を本人から得る。

15.5 個人情報とプライバシーの保護

試験に関わる関係者は、被験者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また関係者は、被験者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本試験を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

研究責任者／担当医師および試験協力者は、症例登録および症例報告書等の作成の際には、被験者識別コードまたは登録番号を用い、当該試験実施医療機関以外の者が被験者を特定できる情報（氏名、住所、電話番号、カルテ番号等）は記載しない。

データマネジメント責任者または担当者は、被験者識別コードまたは登録番号を用いてデータ管理を行う。また、研究責任者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。

16. 試験の費用負担

16.1 資金源および財政上の関係

本試験は、da Vinci サージカルシステムを用いて実施される。本試験は、主任研究者の医療機関である京都大学と本試験の試験医療機器である da Vinci サージカルシステムの販売企業である Intuitive Surgical, Inc.が共同研究契約を締結した上で、Intuitive Surgical, Inc.から試験医療機器のメンテナンスやトレーニングなどの支援を受け、多施設共同試験として試験を実施する。本試験は、厚生労働科学研究費補助金など各試験実施医療機関が管理する研究費を資金源として実施され、Intuitive Surgical, Inc.からの資金提供はない。主任研究者および副主任研究者と、Intuitive Surgical, Inc.との間において、試験の実施および成果に関して利益相反が生じる可能性に関して、適切にこれを管理し、京都大学及び大学院医学研究科の医療機関の利益相反マネジメントポリシーに基づき、本試験実施前に利益相反審査委員会の審査および承認を受ける。

16.2 試験に関する費用と患者負担について

各被験者の「先進医療に係る費用」のうち、経口的腫瘍切除術にかかる費用は各試験実施医療機関ごとに別途定める。試験期間中の診察費、入院費、試験治療以外の投薬と注射など、上記「先進医療に係る費用」以外の費用については、評価療養として健康保険（保険外併用療養）を適用する。従って、患者は一般診療同様の自己負担分を支払う。

本試験では、患者の交通費や食費などに対する負担軽減費は支払わない。

16.3 健康被害に対する補償について

研究責任者、担当医師、実施医療機関は、本試験の実施に起因して有害事象が発生し、患者に健康被害が生じた時、患者がただちに適切な診断、治療および必要な措置を受けることができるように対応する。主任研究者は、本試験に関連して被験者に生じた健康被害に対する補償措置として、保険に加入する。

本試験では、健康被害に対する治療に係る医療費は、被験者の健康保険を適用する。医療費、医療手当等の金銭による補償はしない。

17. 試験実施計画書の逸脱・承認・変更・改訂

17.1 試験実施計画書および指針等からの逸脱

研究責任者および担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由がある場合、主任研究者および倫理審査委員会等の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者および担当医師は、重大な逸脱または変更の内容および理由、また試験実施計画書等の改訂が必要であればその旨を速やかに、主任研究者および倫理審査委員会等に提出する。

17.2 試験実施計画書等の承認および改訂

各試験実施医療機関の研究責任者は、試験開始前に試験実施計画書を倫理審査委員会等へ提出し、試験の実施に関して倫理審査委員会等および医療機関の長の承認を得る。

試験機器概要書については、1年ごとに内容を見直す。

試験実施計画書・試験機器概要書の改訂を行う場合は、主任研究者は、改訂・変更の決定を研究責任者および試験関係者に速やかに伝達する。研究責任者は、倫理審査委員会に改訂版を提出し承認を得なければならない。重大な変更の場合は、患者保護の観点から症例登録の一時中止を検討する。

18. 試験の終了と早期中止・中断

18.1 試験の終了

試験期間の終了および全ての症例報告書の確定をもって、試験を終了する。主任研究者は、試験が終了したことを各試験実施医療機関の研究責任者、データセンター、効果安全性評価委員会および本試験の関係者に報告する。また、各試験実施医療機関の研究責任者は、それぞれの医療機関の長に対して、その旨および結果の概要を文書で報告する。

18.2 試験の早期中止・中断

主任研究者は、本試験開始後に新たに得られた情報により、試験治療の安全性または有効性に関して試験継続に重大な問題があることが明らかになった等の理由で、効果安全性

評価委員会から早期中止の提言があった場合は、その提言を受け、試験の早期中止または中断の決定をおこなう。提言に従わない場合は、主任研究者はその理由を効果安全性評価委員会に報告する。

主任研究者が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに各試験実施医療機関の研究責任者、データセンターおよび本試験の関係者に連絡し、中止後の処理にあたる。

研究責任者または担当医師は、試験が早期中止または中断された場合、理由のいかんを問わず、本試験に参加した患者に速やかにその旨を通知し、適切な措置を講じ患者の安全を確保するための検査等を実施する。各試験実施医療機関の研究責任者は、医療機関の長にその理由とともに文書で報告する。

19. 試験に関する資料の取り扱い

主任研究者、各試験実施医療機関の研究責任者および本試験の関係者は、以下の本試験の実施に関わる記録を、試験機器の製造販売承認日または、試験終了または中止の後 3 年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。

- 1) 原資料（患者の同意および情報提供に関する記録、診療記録、画像フィルム等）
- 2) 試験実施計画書、説明文書・同意文書、その他本試験の計画に関する書類
- 3) 本試験の審査に係る書類、記録
- 4) 本試験の実施および報告に係る書類、データ、作業記録等
- 5) 本試験の試験医療機器管理に係る書類、記録

なお、患者の秘密保持の立場から、病院管理の診療記録以外の診療データ、患者の同意に関する記録等は各試験実施医療機関において、また症例報告書およびそれに準ずる書類は主任研究者において保管することとする。

また、本試験で得られたデータ・試料については、個人識別情報とリンクしない形で二次利用する可能性がある。二次利用の際にはあらかじめ同意を得ることを原則とするが、該当する指針に基づき研究の情報の公開等を行う。

20. 研究成果の帰属と結果の公表

本試験で得られた成果は、京都大学に帰属する。本試験で得られた成果を論文または学会にて発表する場合は、主任研究者、統計解析責任者および副主任研究者等が協議の上取り決める。

21. 研究組織

- 1) 主任研究者

本試験の計画、実施および運営管理におけるすべての責任を持つ。

京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授 伊藤壽一
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話：075-751-3346 Fax：075-751-7225

2) 副主任研究者

本試験の計画、実施および運営管理が適切に実施されるよう主任研究者を支援する。

京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 楯谷一郎
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話：075-751-3346 Fax：075-751-7225

3) 試験実施医療機関および研究責任者

京都市左京区聖護院川原町 54 電話：075-751-3346

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 楯谷一郎

東京都新宿区西新宿 6-7-1 電話：03-3342-6111

東京医科大学病院 耳鼻咽喉科 講師 清水 顕

鳥取県米子市西町 36-1 電話：0859-33-1111

鳥取大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教 藤原和典

4) 効果安全性評価委員会

試験開始後、重篤な有害事象が発現した場合、試験全体を早期中止しなければならない問題が生じた場合、その他、主任研究者または各試験実施医療機関の研究責任者が効果安全性評価委員会の審議を必要とした場合、主任研究者からの諮問に応じて審議を行い、対応について勧告を行う。

静岡県立総合病院 泌尿器科 部長 吉村 耕治

天理よろづ相談所病院 副院長（耳鼻咽喉科部長） 庄司 和彦

名古屋大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 講師 藤本 保志

5) 中央判定委員

京都大学医学部附属病院 病理診断科 羽賀博典

京都大学医学部附属病院 病理診断科 南口早智子

6) 試験医療機器製造販売会社

インテュイティブサージカル合同会社

〒107-6023 東京都港区赤坂一丁目 12 番 32 号アーク森ビル

電話：03-5575-1341

7) データセンター

本試験における症例登録・データ管理業務、および統計解析を行う。

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部 教授

統計解析責任者 森田智視

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

統計解析担当者 魚住龍史

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

データマネジメント責任者 多田春江

8) モニター

本試験におけるモニタリング業務を行う。

京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

モニタリング責任者 渡邊 美恵子

モニタリング担当者 町田 優子

榎本 佳代子

徳澤 咲絵

22. 文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター
- 2) 頭頸部診療ガイドライン 2013 年版（日本頭頸部癌学会）
- 3) Dowthwaite SA, et al. The role of transoral robotic surgery in the management of oropharyngeal cancer: a review of the literature. *ISRN Oncology* 2012, Article ID945162, 1-14.
- 4) Steiner W. Experience in endoscopic laser surgery of malignant tumors of the upper aero-digestive tract. *Adv Otorhinolaryngol* 39:135-44, 1988.
- 5) Weinstein GS, et al. Transoral robotic surgery; Does the ends justify the means? *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 17: 126-131, 2009.
- 6) Weinstein GS, et al. Transoral robotic surgery for advanced oropharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:11:1079-1084, 2010.
- 7) Cohen MA, et al. Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: oncologic results. *Head & Neck* 2011 Apr;33(4):573-80.
- 8) Genden EM, et al. Transoral robotic surgery and reconstruction for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2011 Aug;121(8):1668-74.
- 9) White HN, et al. Transoral robotic-assisted surgery for head and neck squamous

- cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:12:1248-1252,2010.
- 10) Lawson JD, et al. Concurrent platinum-based chemotherapy and simultaneous modulated accelerated radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the tongue base. *Head & Neck* 2008 Mar;30(3):327-35.
 - 11) Weinstein GS, et al. Transoral Robotic Surgery: A Multicenter Study to Assess Feasibility, Safety, and Surgical Margins. *Laryngoscope* 122:1701-1707, 2012
 - 12) Moore EJ, et al. Transoral resection of tonsillar squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 119:508-15, 2009
 - 13) Preuss SF, et al. Transoral laser surgery for laryngeal cancer: Outcome, complications and prognostic factors in 275 patients. *European Journal of Surgical Oncology* 2009
 - 14) Villarreal Renedo PM, et al. Treatment of oral and oropharyngeal epidermoid carcinomas by means of CO2 laser. *Med Oral* 9:168-72, 2004
 - 15) Grant DG, et al. Carcinoma of the tongue base treated by transoral laser microsurgery, part one: Untreated tumors, a prospective analysis of oncologic and functional outcomes. *Laryngoscope* 116:2150-5, 2006
 - 16) Grant DG, et al. Carcinoma of the tongue base treated by transoral laser microsurgery, part two: Persistent, recurrent and second primary tumors. *Laryngoscope* 116:2156-2161, 2006
 - 17) Grant DG, et al. Transoral laser microsurgery for untreated glottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 137:482-6, 2007
 - 18) Jackel MC, et al. Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. *Laryngoscope* 117:350-6, 2007
 - 19) Blanch JL, et al. Prognostic significance of surgical margins in transoral CO2 laser microsurgery for T1-4 pharyngo-laryngeal cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:1045-51, 2007
 - 20) Roh JL, et al. Voice, swallowing and quality of life in patients after transoral laser surgery for supraglottic carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 98:184-9, 2008
 - 21) Caballero m, et al. Distant metastases after transoral laser microsurgery for laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Head and Neck* 30:1599-1606, 2008
 - 22) Steiner W, et al. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124:58-67, 2001
 - 23) Martin A, et al. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope* 118:398-402, 2008
 - 24) Cabanillas R, et al. Functional outcomes of transoral laser surgery of supraglottic

- carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp* 56:156-60, 2005
- 25) Hinni ML, et al. Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:1198-204, 2007
- 26) Holsinger FC, et al. Transoral lateral oropharyngectomy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: I. Technique, complications, and functional results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:583-91, 2005
- 27) Sesterhenn AM, et al. Complications after CO(2) laser surgery of laryngeal cancer in the elderly. *Acta Otolaryngol* 126:530-5, 2006
- 28) Lefebvre JL, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 88:890-9, 1996
- 29) Tiwari RM, et al. Advanced squamous cell carcinoma of the base of the tongue treated with surgery and post-operative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 26:556-60, 2000
- 30) Agrawal A, et al. Resection of cancer of the tongue base and tonsil via the transhyoid approach. *Laryngoscope* 110:1802-6, 2000
- 31) O'Brien CJ, et al. Changing trends in the management of carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Aust N Z J Surg* 63:270-4, 1993
- 32) Chung K, et al. Squamous cell carcinoma of the tonsil-clinical features and treatment results. *J Korean Med Sci* 12:416-20, 1997
- 33) Seikaly H, et al. Functional outcomes after primary oropharyngeal cancer resection and reconstruction with the radial forearm free flap. *Laryngoscope* 113:897-904, 2003
- 34) Skoner JM, et al. Swallowing function and tracheotomy dependence after combined modality treatment including free tissue transfer for advanced-stage oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 113:1294-8, 2003
- 35) Machtay m, et al. organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania phase II Trial. *J Clin Oncol* 20:3964-71, 2002
- 36) Nguyen NP, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer 15:383-8, 2004
- 37) de Arruda FF, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer experience. *Int J Radiant Oncol Biol Phys* 64:363-73, 2006
- 38) Lee NY, et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiant Oncol Biol Phys* 66:966-74, 2006
- 39) Greven KM, et al. Swallowing dysfunction is a common sequelae after

chemoradiation for oropharynx carcinoma. Am J Clin Oncol 31:209-12, 2008

40) Lee H, et al. Effect of oral nutritional supplementation on weight loss and percutaneous endoscopic gastrostomy tube rates in patients treated with radiotherapy for oropharyngeal carcinoma. Supportive Care in Cancer 16:285-9, 2008

43) NCCN Guidelines Version 1.2012 Head and Neck Cancers

44) 頭頸部癌取り扱い規約（第5版、2012年）

45) WHO classification 2000 Tumours of the Digestive Systems

46) Weimann A, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. Clin Nutr. 2006 Apr;25(2):224-44.

47) 大上研二ら「喉頭声門上部癌に対する経口的部分切除術」頭頸部外科 21(2):167-173, 2011

48) 富藤雅之ら「声門上癌、下咽頭癌に対する経口的喉頭・下咽頭部分切除術」日気食会報 61(2):160-167, 2010

23. 付録

- ・ 付録1：EORTC QLQ-C30（version 3）および QLQ-H&N35

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|--------------------------------|------|-------------------------|------|
| Tateya I, Ishikawa S, Morita S, Sakamoto T, Hirano S, Kitamura M, Kishimoto Y, Morita M, Murayama T, Ito J | Magnifying endoscope with narrow band imaging to determine the surgical margin in transoral robotic surgery for superficial oropharyngeal cancer | Case Reports in Otolaryngology | 2014 | 604737 | 2014 |
| Tateya I, Morita S, Muto M, Miyamoto S, Hayashi T, Funakoshi M, Aoyama I, Hirano S, Kitamura M, Ishikawa S, Kishimoto Y, Morita M, Mahattanasakul P, Morita S, Ito J | Magnifying endoscope with NBI to predict the depth of invasion in laryngopharyngeal cancer | Laryngoscope | 2014 | doi: 10.1002/lary.25035 | 2014 |
| 楯谷 一郎、伊藤 壽一 | 論説- 耳鼻咽喉科におけるロボット支援手術の現状と今後の展望- | 耳鼻咽喉科臨床 | 108 | 1-9 | 2015 |
| 楯谷一郎 | 喉頭癌に対するロボット手術の適応 | JOHNS | 30 | 481-484. | 2015 |
| 藤原和典、福原隆宏、北野博也 | 頭頸部外科領域でのロボット手術 —TORSを中心として— | 日本耳鼻咽喉科学会会報 | 117 | 887-892 | 2014 |
| 藤原和典、福原隆宏、北野博也 | 頭頸部外科におけるロボット支援手術の現状 | 内分泌・甲状腺外科学会雑誌 | 31.2 | 87-90 | 2014 |
| 福原隆宏、藤原和典、北野博也 | ロボット支援手術の概要について | 内分泌・甲状腺外科学会雑誌 | 31.2 | 78-82 | 2014 |