

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性に関する

多施設臨床試験

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 伊藤 壽一

平成 26 年 3 月

目 次

- I. 総括研究報告
咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性に関する多施設臨床試験
伊藤 壽一
- II. 研究成果の刊行に関する一覧表
- III. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性に関する
多施設臨床試験（ H25-医療技術-一般-009 ）

研究代表者 伊藤 壽一 京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

研究要旨

本研究の目的は、咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術（TORS）の多施設共同臨床試験を実施してその安全性・有用性を示し、薬事の適応拡大申請を行うことにある。早期咽喉頭癌患者を対象として経口的ロボット支援手術を行い、主要エンドポイントである病理学的断端陽性率に加え、副次エンドポイントとして手術完遂割合、術後入院日数、胃管・胃瘻利用割合、有害事象および不具合を評価する。試験は京都大学医学部附属病院、東京医科大学附属病院、鳥取大学医学部附属病院で実施し、本研究のデータにより薬事の適応拡大申請を行う。

研究分担者

楯谷一郎（京都大学講師）

平野 滋（京都大学講師）

北村守正（京都大学助教）

坂本達則（京都大学助教）

伊藤達也（京都大学助教）

鈴木 衛（東京医科大学教授）

伊藤博之（東京医科大学講師）

清水 顕（東京医科大学講師）

北野博也（鳥取大学教授）

藤原和典（鳥取大学助教）

福原隆宏（鳥取大学医員）

A. 研究目的

本研究の目的は、咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術(TORS)の多施設

共同臨床試験を実施し、薬事における適応拡大申請を行うことにある。咽喉頭癌

に対しては嚥下・発声機能の温存を目的に従来より(化学)放射線療法が広く行われているが、照射によって嚥下機能が高度に低下し、長期の胃瘻を必要とする患者も少なくない。一方で1990年頃よりレーザーを用いた経口的切除術の良好な成績が海外で報告されていたが、技術的に困難などの問題により普及には至らなかった。TORSは従来では困難であった低侵襲の経口的切除を広い視野の下で安全に行う術式であり、放射線治療に比べ良好な局所制御、術後嚥下機能が報告されている。画期的な技術であり本邦の咽喉頭癌治療を大きく変えることが期待される。

B. 研究方法

1. 本試験のロードマップに関する検討

平成25年3月29日付け本研究の採択通知において、採択条件として「薬事承認申請における国内治験成績の要否について、速やかに規制当局と相談すること」との通知があり、それを受けて、厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室、PMDAとの面談を行う。

尚、本試験を本研究費で施行する場合、費用面での遂行可能性という観点からは先進医療Bとして行う方が望ましいと考えられる。国内治験成績が不要ということであれば本試験を先進医療Bで行うが、国内治

験成績が必要であれば、医師主導治験として行う必要があり、その点について規制当局と相談する。

尚、平成25年10月1日に施行した厚生労働省医政局との面談において、本研究の申請手続き期間中に同一プロトコルの先行付随研究を行うことを助言された。

2. 多施設臨床試験の計画

A) 多施設臨床試験の体制構築

本試験はICH-GCPに準拠して行う必要があり、試験実施に向けての体制構築を行う。

B) 多施設臨床試験プロトコルの作成

京都大学臨床研究総合センターとの協議により多施設臨床試験のプロトコルを作成する。

3. 臨床試験開始に向けた本術式の安全性の確認(前臨床試験)

経口的口ポット支援手術の安全な遂行には術野を適切に展開して確保することが必要不可欠であり、術野が適切に展開できるか否かは本試験遂行におけるもっとも重要なポイントの一つである。海外においては本術式施行での術野確保の際にFK-WO喉頭鏡が一般的に用いられており、FK-WO喉頭鏡は試験施行に必須の器具とされている。FK-WO喉頭鏡は平成25年度に薬事承認され、

国内で使用可能となったが、承認されたばかりのため国内での使用経験がなかった。そのため、本試験を安全に施行することを目的に、FK-W0 喉頭鏡を含めた各種喉頭鏡により経口のロボット支援手術のための術野確保が適切に行えるか否かを、カデバーを用いて検証する。

4. 先行付随研究の実施

厚生労働省医政局との面談結果を踏まえ、本試験との同一プロトコルで先行付随研究を行う。

C. 研究結果

1. 本試験のロードマップに関する検討

平成 25 年 4 月 17 日に厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室との面談、同年 5 月 10 日・6 月 11 日に PMDA との事前面談・対面助言（機 P799）を行い、本試験のロードマップについて助言を得た（添付資料 1）。以下抜粋：

「本品（da Vinci Surgical System）を耳鼻咽喉科領域へ適用拡大するための承認申請に当たり、医療実態等を考慮し、本邦での臨床試験成績が必要との相談者の見解は妥当と考える。臨床試験で評価すべき内容によっては、先進医療 B で実施した臨床試験成績を承認申請に利用することも可能であるため、臨床試験のプロトコルの詳細について、別途、対面助言を利用することを検討されたい。尚、先進医療 B として実

施する臨床試験の成績を承認申請時に添付資料として添付するためには、ICH-GCP に従って実施する必要があること、また、医薬品医療機器総合機構が GCP 調査を実施する場合に適合することが必要であることに留意すること。耳鼻咽喉科領域の適応拡大に関する薬事承認申請を考えているのであれば、申請企業と十分に連携して開発を進めること。」

以上の面談結果により、本試験においては先進医療 B として ICH-GCP に準拠しつつ行うこととした。

尚、平成 25 年 10 月 1 日に施行した厚生労働省医政局との面談において、先進医療 B 申請手続き期間中に同一プロトコルの先行付随研究を行うことを助言された。

2. 多施設臨床試験の計画

A) 多施設臨床試験の体制構築

京都大学臨床研究総合センター支援の下、試験体制を以下のように設定・構築した。

- 1) 主任研究者 京都大学教授伊藤壽一
- 2) 副主任研究者 京都大学講師楯谷一郎
- 3) 試験実施医療機関および研究責任者

京都大学講師	楯谷一郎
東京医科大学講師	清水 顕
鳥取大学助教	藤原和典
- 4) 効果安全性評価委員会

京都大学泌尿器科准教授	吉 村 耕治
-------------	--------

天理よろづ相談所病院副院長 庄司 和彦

名古屋大学講師 藤本 保志

5) 中央判定委員

京都大学病理診断科 羽賀博典

京都大学病理診断科 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

7) データセンター

京都大学臨床研究総合センター データサイエンス部 統計解析責任者 森田智視教授

京都大学臨床研究総合センター EBM 推進部 統計解析担当者 田中佐智子

京都大学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

京都大学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

B) 多施設臨床試験プロトコルの作成

平成 25 年 6 月 11 日 PMDA 対面助言 (機 P799) 結果を踏まえて平成 25 年 12 月 16 日に PMDA 医療機器戦略相談対面助言を行い、その助言結果 (添付資料 2) を踏まえて本研究 (添付資料 3) 並びに前述の先行付随研究のプロトコルを完成した。プロトコル概略は以下の通りである。

0. 適格基準

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を適格として登録する。

0.1 選択基準

- 1) 中咽頭癌、下咽頭癌、または喉頭癌のいずれかで単発性の癌である。
- 2) 組織学的に扁平上皮癌と診断されている。
- 3) TNM 分類について、以下のすべてを臨床的に満たしている。

- ・ T 分類が Tis、T1、T2 のいずれかである
- ・ N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない
- ・ M 分類が M0 である

- 4) 原発巣の可動性が良好で周囲組織との癒着を認めない。
- 5) ECOG PS が 0、1、2 のいずれかである。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満である。
- 7) 試験参加について、患者本人から文書による同意が得られている。

0.2 除外基準

- 1) 開口障害など経口的手術が困難と予想される。
- 1) 以下のいずれかの既往を有する。
 - ・ 同時性または 3 年以内に診断さ

れた異時性重複癌（ただし、適切に治療された咽喉頭以外の部位の基底細胞癌、上皮内癌、表在膀胱癌、または内視鏡治療で根治可能な悪性腫瘍は適格とする）

- ・ 頸部への放射線治療

- 2) 異時性の咽喉頭癌の既往があり、今回の咽喉頭癌が、前回と同側の同亜部位かつ進行型である。
- 3) 以下のいずれかの合併症を有する。
 - ・ 重篤な心疾患、呼吸器疾患
 - ・ コントロール不良の糖尿病
- 4) 妊娠中または妊娠している可能性がある女性。授乳中である女性。
- 5) その他、研究責任者または担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

1. 治療計画

1.1 試験治療

本試験での試験治療とは、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とする。本試験では、登録後 28 日以内に腫瘍切除術を実施する。

1.1.1 経口的ロボット支援腫瘍切除術

1) 術前検査

経口的ロボット支援腫瘍切除術の 30 日前から前日までに、血液検査値が適格基準の範囲内であることを確認する。

2) 術式の選択と腫瘍切除術

手術は仰臥位で施行する。気管内挿管による全身麻酔導入の後、開口器（直達喉頭鏡）を挿入して術野を展開する。術者はサージョンコンソールに座り、マスターコントローラを用いつつ、片手で腫瘍を牽引し、もう片手で切開・止血を行いつつ腫瘍を切除・摘出する。助手は患者の頭側から経口的に手術器具を挿入し、手術操作の補助を行う。止血は通常は電気凝固止血を行うが、出血量が多い場合には助手が経口的に挿入した止血クリップにより止血操作を行う。腫瘍摘出後に入念な止血操作を行い、手術を終了する。

3) 手術標本のマーキング

摘出された腫瘍は、立体的で形状が複雑なため、病理部に提出する際に、断端となる部分すべてを術者が色素でマーキングする。実施医療機関の病理診断医は、マーキングを参考に標本を切開し、病理医の判断で最も断端に近いと思われる部および近傍の切片を作成する。

4) 術後の観察と管理

術後 0～1 日目：喉頭内視鏡検査（中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌）

術後 7 日目（1～14 日目）：食事開始

術後 5～14 日目：退院

1.2 試験治療の中止基準

以下のいずれかの項目に該当した場合、研究責任者 / 担当医師は直ちに試験治療を

中止し、適切な処置を行う。また、有害事象発生時は被験者の安全を確保するための処置・検査等を実施し、その旨を被験者に通知する。

- 1) 手術時の出血量が 500ml に達した場合。
- 2) 試験医療機器の不具合が発生し、手術の継続が困難となった場合。
- 3) 循環器・呼吸器・神経系に重篤な麻酔合併症が生じた場合
- 4) その他有害事象により研究責任者 / 担当医師が本試験治療の継続が困難であると判断した場合。
- 5) 被験者が試験治療の中止を希望した場合。
- 6) 重大な試験実施計画書違反が明らかになった場合。
- 7) その他、研究責任者 / 担当医師が本試験の継続が不適切であると判断した場合。

2. 観察・検査・報告項目とスケジュール

2.1 試験期間

各患者の「試験期間」は、症例登録から経口的ロボット支援腫瘍切除術後 42 日までの期間とする。

2.2 登録前の検査・観察項目

以下の項目について、登録前 28 日以内に検査、観察を行う。

- (1) 被験者背景：生年月日、性別、同意取得日、主な合併症、主な既往歴、アレ

ルギー歴、登録時の併用薬・併用療法

(2) 原疾患情報：診断名、組織型、TNM 分類、肉眼分類、腫瘍径、腫瘍占居部位、前治療情報

(3) 身体所見：身長、体重、BMI、ECOG PS

(4) 臨床検査

血液学的検査

血液生化学検査

(5) 頸部 CT

(6) 頸部エコー

(7) 上部消化管内視鏡検査

(8) 喉頭ファイバー検査

(9) ポジトロン断層法(PET)検査

(10) 嚥下機能評価 (MTF スコア)²⁾

(11) 会話機能評価²⁾

(12) QOL (EORTC QLQ-C30 および QLQ-H&N35)

2.3 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

血液生化学検査

2.4 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、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

2.5 術後 42 日目での検査・観察項目

- (1) 臨床検査
 - 血液学的検査
 - 血液生化学検査
- (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
- (3) 嚥下機能評価（MTF 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

2.6 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

3. 目標症例数と試験期間

3.1 目標症例数

先行付随研究	2 例
本研究	20 例

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。

3.2 試験期間

先行付随研究

症例登録期間：2013 年 12 月～2014 年 6 月予定

追跡期間：登録終了後 3 ヶ月

試験期間：2013 年 12 月～2014 年 9 月

本研究

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

4. エンドポイントの定義

4.1 主要エンドポイント

4.1.1 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、ほぼ癌の広がりの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(「15.3 中央判定」参照)で得られた結果を採用する。

4.2 副次エンドポイント

4.2.1 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。

4.2.2 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。

4.2.3 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。

4.2.4 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)に基づき、適応を判断する。

4.2.5 有害事象

4.2.6 不具合

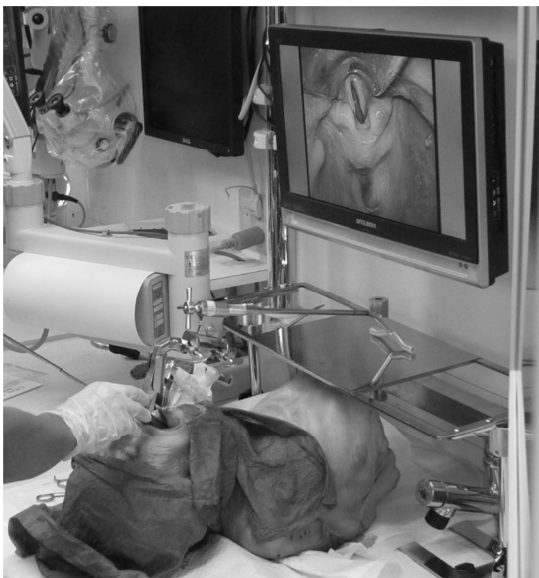
3. 臨床試験開始に向けた本術式の安全性の確認(前臨床試験)

各種喉頭鏡(図1)により経口的ロボット支援手術施行のための視野確保が適切に行えるかをカデバーを用いて検証した(図2)。

図1: FK-WO 喉頭鏡



図2: カデバーを用いて咽喉頭の術野展開を確認している



結果、FK-WO 喉頭鏡は中咽頭、下咽頭、喉頭いずれの部位についても適切に展開して視野確保できることが確認され、本臨床試験を安全に行えることが予想された。

4. 先行付随研究の実施

本研究と同一のプロトコルで先行付随研究を開始し、平成 26 年 2 月 10 日に 1 例目の手術を実施した（図 3，4）。

図 3 : 先行付随研究 1 例目。中咽頭癌 T1N0M0。ルゴール塗布で舌根部に不染帯（矢印）を認める。

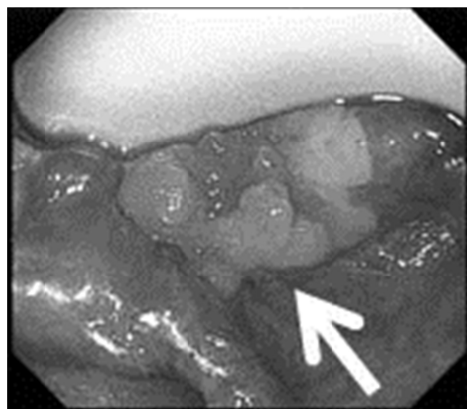


図 4 : 術中写真。da Vinci Surgical System を用いて腫瘍切除を行っている。



対象は中咽頭癌前壁型 T 1 N 0 M 0 であり、FK-WO 喉頭鏡により術野を展開して腫瘍を明視下に置き、da Vinci S Surgical System により腫瘍を切除した。術後経過は良好で、術後 3 日目より経口摂取を開始し、術後 1 週間で退院した。病理学的検査では断端陰性であり、現在のところ再発・遠隔転移は認めていない。

D. 考察

1. 本試験のロードマップに関する検討

厚生労働省医政局、医薬食品局医療機器

審査管理室、医薬品医療機器総合機構との相談の結果、本試験を先進医療 B で行い、その結果をもって薬事承認申請に利用することで問題ないとの合意を得た。また医政局の助言により本研究と同一プロトコルにより先行付随研究を行うこととなった。

2. 多施設臨床試験の計画

京都大学臨床研究総合センターの支援のもとで本研究、先行付随研究に関するプロトコルを作成し、平成 25 年 12 月 16 日 PMDA 医療機器戦略相談対面助言結果を踏まえて完成した

3. 臨床試験開始に向けた本術式の安全性の確認

FK-WO 喉頭鏡により適切に術野を展開できることをカデバーで確認した。

4. 先行付随研究の実施

本研究と同一プロトコルで臨床試験 1 例目を実施し、問題なく終了した。

E. 結論

規制当局との相談により本研究は先進医療 B で行うというロードマップが確定し、PMDA との戦略相談対面助言によりプロトコルが完成した。同一プロトコルの先行付随研究により臨床試験 1 例目が安全に実施され、多施設臨床試験本研究の開始にむけた準備が整った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

伊藤博之、清水顕：経口腔ロボット支援手術。耳喉頭頸 86 70-73, 2014

伊藤博之、清水顕、鈴木衛、船戸宣利、勝部泰彰：本邦における経口腔ロボット支援手術の現状と問題点。耳展 56 323-326, 2013

伊藤博之：耳鼻咽喉科 頭頸部外科領域のロボット支援手術。日本気管食堂学会専門医通信 47 20-26, 2013
藤原和典ダヴィンチ手術の実際手術看護エキスパート 7 巻 4 号 30-34, 2013.

福原隆宏、藤井太平、藤原和典、山崎愛語、片岡英幸、北野博也。低侵襲経口法手術での i-scan 併用高解像度鼻咽喉スコープを利用した癌切除範囲の明確化。日本気管食道科学会会報 64: 375-382, 2013

2. 学会発表

Ichiro Tateya. Transoral surgery for the pharyngeal cancer - endoscopic and robotic -. The 3rd 3rd International Severance Robotic Surgery Symposium (Seoul), October 19, 2013

楯谷一郎、伊藤達也、清水 顕、藤原和典、石川征司、伊藤博之、福原隆宏、岸本 曜、平野 滋、北村守正、坂本達則、鈴木衛、北野博也、伊藤壽一．咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性に関する多施設臨床試験．声帯癬痕に対する肝細胞増殖因子を用いた再生医療（医師主導治験）．第 6 回日本ロボット外科学会（福岡） 2014 年 2 月 22 日

楯谷 一郎． 咽喉頭表在癌に対する Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery (ELPS)．第 37 回日本頭頸部癌学会（東京） 2013 年 6 月 13-14 日

清水顕、伊藤博之、鈴木衛、 当科で行った経口腔ロボット支援手術(TORS)の検討 日本耳鼻咽喉科学会（札幌） 2013.05.12

清水顕、伊藤博之、鈴木衛 経口腔ロボット支援手術で摘出した中咽頭表在癌 4 症例 表在癌研究会（東京） 2013.06.15

清水顕、伊藤博之、鈴木衛 日本における経口腔ロボット支援手術の現状 日本耳鼻咽喉科学会 第 200 回東京都地方部会（東京） 2013.07.20

清水顕、伊藤博之、鈴木衛 FKWO

リトラクターを使用した TORS シミュレーション 第 15 回耳鼻咽喉科手術支援・ナビ研究会（京都） 2013.10.12

清水顕、伊藤博之、鈴木衛 本邦における経口腔ロボット支援手術 第 6 回日本ロボット外科学会（福岡） 2014.02.2

伊藤博之、清水顕、鈴木衛ら：本邦における頭頸部ロボット支援手術の問題点．第 37 回日本頭頸部癌学会（東京） 2013 年 6 月 13-14 日

伊藤博之：シンポジウム 耳鼻咽喉科領域の da Vinci ロボット支援手術 第 38 回臨床家フォーラム 東京、2013

片岡 英幸、藤原 和典、福原 隆宏、山崎 愛語、北野 博也．当院におけるロボット支援手術室の現状．第 37 回日本頭頸部癌学会（東京） 2013 年 6 月 13-14 日

藤原 和典、福原 隆宏、山崎 愛語、竹内 英二、片岡 英幸、北野 博也．当科における経口的ロボット支援下中咽頭癌切除術症例．第 37 回日本頭頸部癌学会（東京） 2013 年 6 月 13-14 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

KUTR-036-1

**咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の
安全性・有効性に関する多施設臨床試験**

臨床試験実施計画書

主任研究者： 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 伊藤壽一
副主任研究者： 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 楯谷一郎

第 1.3 版

2014 年 1 月 10 日

版数	作成（改訂）年月日
第 1.0 版	2013 年 9 月 24 日
第 1.1 版	2013 年 11 月 15 日
第 1.2 版	2013 年 12 月 25 日
第 1.3 版	2014 年 1 月 10 日

機密情報に関する注意

本試験実施計画書は、機密情報であり、本試験に参加する試験実施医療機関、研究責任者、担当医師、協力者、倫理審査委員会、効果安全性評価委員会、データセンター、試験機器提供者、開発業務受託機関等の試験関係者に対して提供されるものです。

本試験実施計画書は、被験者に対して本試験の内容を説明する場合を除き、主任研究者、副主任研究者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示または本試験の目的以外に利用することはできません。

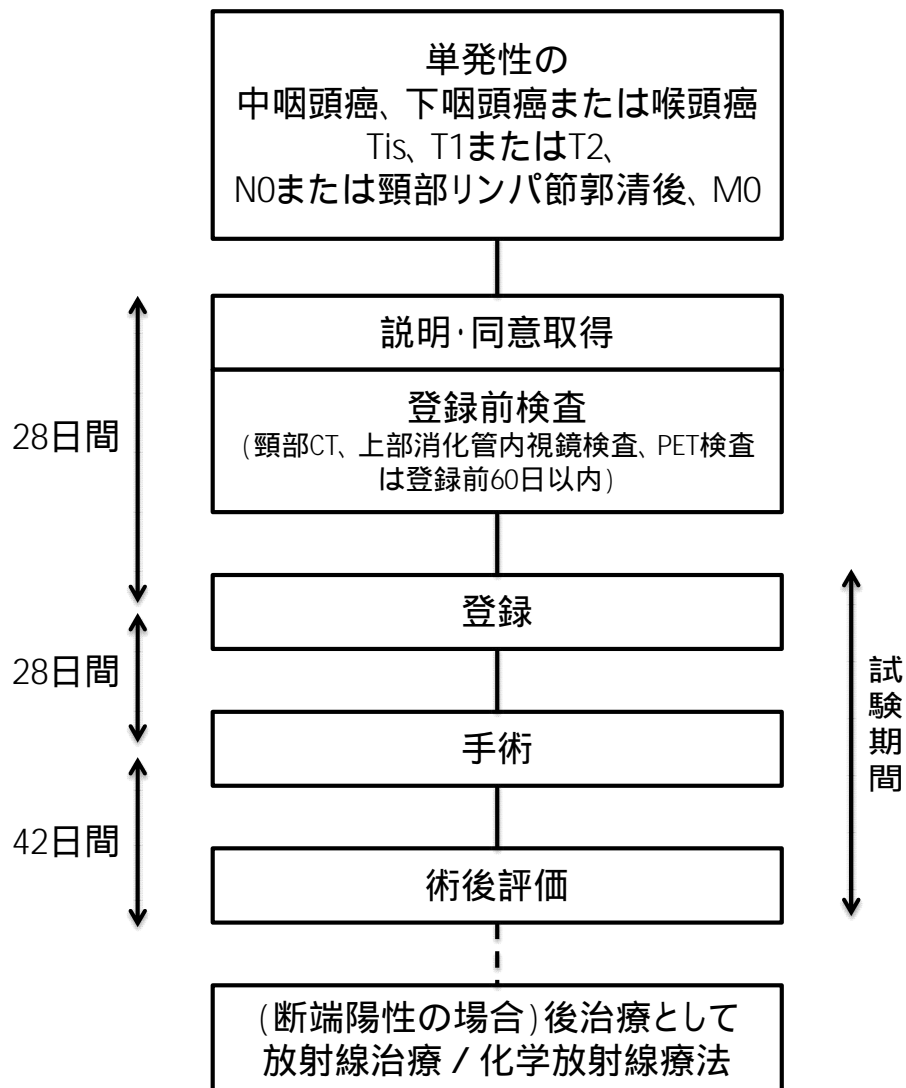
目 次

0. シェーマ	5
1. 目的	6
2. 背景と根拠	6
2.1 対象疾患と現在の治療	6
2.2 咽喉頭癌の標準治療と経口的ロボット手術の位置づけ	8
2.3 対象集団、試験治療・試験機器選択の根拠	9
2.4 試験デザインとエンドポイントの設定根拠	10
2.5 試験参加に伴って予想される利益および不利益・危険	11
3. 医療機器情報	11
3.1 試験医療機器	11
3.2 試験医療機器の保管・管理	12
4. 診断基準と病期・病型分類	12
4.1 咽喉頭癌の解剖学的部位	12
4.2 咽喉頭癌の TNM 分類	13
4.3 咽喉頭癌の肉眼分類	15
4.4 咽喉頭癌の病理組織分類	15
4.5 Performance Status の判定	16
5. 適格基準	16
5.1 選択基準	16
5.2 除外基準	17
5.3 前治療としての頸部リンパ節郭清	17
5.4 経口的手術の実施可能性の判定	18
6. 登録	18
6.1 患者への説明と同意取得	18
6.2 症例登録の手順	18
7. 治療計画	20
7.1 試験治療	20
7.2 併用療法	20
7.3 試験治療の中止基準	21
7.4 後治療	22
8. 有害事象等の評価・報告	22
8.1 有害事象および不具合の定義	22
8.2 有害事象の評価と報告	23
8.3 不具合の評価と報告	24
8.4 予期される有害事象	24
8.5 有害事象の緊急報告と対応	24

8.6	健康危険情報に関する報告	26
9.	観察・検査・報告項目とスケジュール	26
9.1	試験期間	26
9.2	登録前の検査・観察項目	26
9.3	腫瘍切除術前の検査・観察項目	27
9.4	腫瘍切除術後から退院時までの検査・観察項目	27
9.5	術後 42 日目での検査・観察項目	27
9.6	中止情報	27
9.7	研究カレンダー	29
10.	目標症例数と試験期間	30
10.1	目標症例数	30
10.2	試験期間	31
11.	エンドポイントの定義	31
11.1	主要エンドポイント	31
11.2	副次エンドポイント	31
12.	統計学的考察	32
12.1	解析対象集団	32
12.2	データの取扱い	33
12.3	解析方法	33
13.	症例報告書の記入と提出	34
13.1	EDC (Electronic Data Capture) システム	34
13.2	症例報告書データの固定と保管	35
14.	品質管理・保証	35
14.1	原資料の直接閲覧の保証	35
14.2	モニタリング	35
14.3	データセンター	35
14.4	効果安全性評価委員会	36
14.5	中央判定	36
14.6	医療機関の長による自己点検	36
15.	倫理的事項	36
15.1	遵守すべき諸規則	36
15.2	試験実施医療機関の長への定期報告	36
15.3	説明文書・同意文書の作成と改訂	37
15.4	説明と同意 (インフォームド・コンセント)	37
15.5	個人情報とプライバシーの保護	37
16.	試験の費用負担	38
16.1	資金源および財政上の関係	38

16.2	試験に関する費用と患者負担について	38
16.3	健康被害に対する補償について	38
17.	試験実施計画書の逸脱・承認・変更・改訂	38
17.1	試験実施計画書および指針等からの逸脱	38
17.2	試験実施計画書等の承認および改訂	39
18.	試験の終了と早期中止・中断	39
18.1	試験の終了	39
18.2	試験の早期中止・中断	39
19.	試験に関する資料の取り扱い	39
20.	研究成果の帰属と結果の公表	40
21.	研究組織	40
22.	文献	41
23.	付録	44

0. シェーマ



1. 目的

本試験は、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌（Tis または T1 または T2、かつ N0 または頸部リンパ節郭清後、かつ M0）の患者を対象に、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の有効性および安全性を、それぞれ断端陽性および有害事象・不具合により評価することを主たる目的とする。副次的な目的として、患者の QOL（Quality of Life）にかかわる項目である、手術完遂割合、術後入院日数、胃管・胃瘻利用割合、嚥下機能を評価する。本試験は先進医療制度に従い実施され、手術用ロボット手術ユニットを利用することにより、経口的な病変の切除が安全に実施できるという結果が得られれば、承認申請を行う予定である。

主要エンドポイント：手術標本の病理診断における断端陽性

副次エンドポイント：手術完遂、手術時間、術後入院日数、胃管・胃瘻利用、嚥下機能、有害事象、不具合

2. 背景と根拠

2.1 対象疾患と現在の治療

2.1.1 咽喉頭癌に対する治療法の現状並びに経口的ロボット支援手術開発の背景

口腔・咽頭癌の罹患数は全癌のおよそ 1～2%と全癌に対する割合は多くないものの、1990 年 6444 人、2000 年 9475 人、2008 年 15522 人¹⁾と増加傾向にある。咽喉頭癌はその原発部位により上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭に分類され、各原発部位別の罹患数は小さいが、各原発部位別により治療方針が多少異なる。また、頭頸部癌では多重癌や再発が多く認められ、1995 年の本邦での報告では 14.5%で多重癌を認めるとされているが²⁾、画像診断技術の進歩により多重癌の頻度は上昇しており、現在では約 3 割に多重癌の発生を認める。

咽喉頭癌の治療は嚥下・発声機能と密接に関係しており、従来より早期の咽喉頭癌に対しては機能温存の観点から手術療法よりも放射線治療あるいは化学放射線療法が広く行われてきている。しかし、咽喉頭・頸部に放射線照射を行うことにより永続的な唾液腺分泌低下や嚥下機能低下が必発し、病気が治っても生涯口渇や摂食障害に悩むケースが少ない。実際、頭頸部癌に化学放射線療法を行った患者の 9%～39%が経口摂取困難となり、治療が終わっても胃瘻を必要とすると報告されている³⁾。

咽喉頭癌の手術療法に関しては、古くは頸部外切開術が実施されていたが、侵襲が大きく術後の嚥下機能低下も大きいという問題があった。1990 年前後より Steiner ら⁴⁾によって腫瘍を顕微鏡下にレーザー切除する経口的内視鏡手術（Transoral laser microsurgery）が始められ、局所制御のみならず嚥下機能においても良好な成績が報告された。しかし、顕微鏡下の経口的内視鏡手術では、一度に直視できる視野が狭い、器具の可動域が狭いた

め大きな病変の切除が技術的に困難などの問題点があり、適応症例は喉頭癌と中下咽頭癌 T1 の隆起性病変の一部に限られていた。

Weinstein ら^{5,6)} は従来の経口的内視鏡手術の欠点を克服する手法として、手術支援ロボット da Vinci を用いる経口的ロボット手術 (TORS : Transoral Robotic Surgery) を開発した。これは経口的に挿入した 3D 内視鏡下にロボットアームを用いて病変を経口的に切除する手法であり、広い視野の下で自由度の高い鉗子を用いた操作が可能である。2009 年に FDA (Food and Drug Administration) で初めて認可され、現在では世界的に広く普及してきている。耳鼻咽喉科領域の認可状況については、良性腫瘍及び T1-2 の悪性腫瘍に対する経口耳鼻咽喉科的手術を対象に、アメリカ、欧州、カナダにて認可されている。

約 500 例の T1・T2 を中心とした中咽頭癌に対する TORS 施行症例のメタ解析³⁾ によると、2 年生存率は約 90% と非常に良好であった。それ以外にも、TORS 施行症例の成績は、1 年疾患特異的生存率 97.8%⁷⁾ (N=46)、18 か月局所制御率 91%⁸⁾ (N=30、ただし他部位 3 例含む)、1 年局所制御率 96%⁶⁾ (N=46)、1 年無再発生存期間 89.3%⁹⁾ (N=89、ただし他部位 12 例含む) と報告されている。これらは、強度変調放射線 (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT) により化学放射線療法を行った場合の 2 年局所制御率 92%¹⁰⁾ (N=32) と同等の良好な成績であった。

本対象疾患に対する経口的ロボット支援手術と、既存の治療を比較するために、経口的ロボット支援手術に関する後ろ向き多施設研究¹¹⁾ と、他の経口的手術¹²⁻²⁷⁾、切開手術^{14, 28-34)} および化学放射線療法^{10, 35-40)} の実施可能性、有効性、安全性、機能を表に示す。実施可能性は切開手術に変更せずに手術を完了したことで評価し、経口的ロボット支援手術は他の経口的手術と比べ実施可能性は同等であった。有効性は断端陽性で評価し、経口的ロボット支援手術は他の経口的手術、切開手術と比べ同等の有効性であった。安全性は、耳鼻咽喉科的処置により発現する頻度の高い有害事象に関して比較し、経口的ロボット支援手術による新たなリスクは認められなかった。機能は、長期間の胃瘻依存率 (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy : PEG) により評価し、経口的ロボット支援手術は他の方法と比べ同程度であった (臨床研究機器概要書を参照)。

表：経口的ロボット支援手術の後ろ向き多施設研究と他の経口的手術、切開手術、化学放射線療法との比較

Endpoints	Retrospective Multicenter Study	Transoral Surgery Literature	Open Surgery Literature	Chemo- radiation Literature
Feasibility % Conversion rate	1.1	3.6-5.9	NA	
Efficacy % Positive surgical margin rate	4.3	0-28	5-36	
Safety % Airway obstruction	0	14.0	NA	
Fistula	0	0.7-6.0	3.6-18.0	
Infection	1.1	1.8	2.9-10.0	
Post-op transoral bleeding	4.0	0.5-10.4	NA	
Post-op neck bleeding	1.1	3.1	1.2-3.4	
Pneumonia	2.3	2.1-18	NR	
Wound dehiscence	0	2	2.0-14.3	
Carotid Artery Rupture	0	4	1.2-3.0	
Mandible Delayed Union	NA	NA	0.4-3.0	
Functional Assessment PEG dependency rate	7.4% within 12 months	1.6-8.3% within 44.4 months	6-50% within 12 months	7.5-18.8% within 31 months

2.2 咽喉頭癌の標準治療と経口的ロボット手術の位置づけ

咽喉頭癌はその原発部位別に治療方針に関するガイドライン^{2, 43)}が作成されている。以下に原発部位別に記載し、経口的ロボット手術の位置づけについてそれぞれ説明する。

上咽頭癌での標準治療は（化学）放射線治療であり、手術は原発巣に対する標準治療ではなく、経口的ロボット支援手術の対象になる症例は非常に限られている。

中咽頭・下咽頭癌では（化学）放射線治療と手術の両方が標準治療として両ガイドラインに記載されている。中咽頭癌に対する手術では、その病期、解剖学的部位により経口的手術、頸部外切開術が選択される。Tis、T1、T2の症例に対する術式としては経口的切除が一般的であり、肉眼的に切除可能な一部の症例については経口的肉眼的切除が行われ、良好な視野を得られない場合は経口的内視鏡手術が行われる。経口的ロボット手術では、従来から行われている経口的内視鏡的切除あるいは経口的肉眼的切除の対象となる患者に対して、より広く鮮明な視野の元で腫瘍の切除を行う事が可能となる。T1、T2の下咽頭癌に対する手術では、経口的内視鏡的切除あるいは頸部外切開が標準治療であり、経口的口

ロボット手術は経口的内視鏡的切除あるいは一部の頸部外切開の対象となる患者について、腫瘍の切除を行う事が可能となる。

喉頭癌は声門原発と声門上部原発、声門下部原発に細分される。T1 または T2 の声門原発・声門上部原発喉頭癌に対する手術療法としては、喉頭部分切除術（内視鏡手術、頸部外切開術含む）が選択され、T2 ではそれに加えて喉頭全摘出術が標準治療として挙げられている。経口的ロボット手術によって既存治療をより広く鮮明な視野の元に代わりに行うことが可能である。

2.3 対象集団、試験治療・試験機器選択の根拠

2.3.1 対象集団とその設定根拠

咽喉頭癌は、頭頸部癌の中では比較的頻度の高い悪性腫瘍であり、本試験の対象である Tis ~ T2、M0、N0 またはリンパ節郭清後の患者は全国で毎年約 2000 人と推定される。咽喉頭癌患者は、同時あるいは異時に別の部位に咽喉頭癌や口腔癌を発症する多重癌が多いという特徴がある。咽喉頭癌の治療としては手術の他に（化学）放射線治療が用いられてきたが、放射線治療は同部位に一度しか行えないため、一度放射線治療を行った患者で異時性に多重癌が発症した場合に、治療に難渋するという問題点があった。これらの患者については、放射線治療を追加することなしに手術により腫瘍を制御することが可能であると期待できるため、咽喉頭癌の既往のある例も対象に含める。ただし、同側の同垂部位に手術または放射線治療の既往がある場合は、解剖学的位置の変化や瘢痕化により、特に侵潤度が深いと判断される進行型の咽喉頭癌の切除については安全性・有効性に影響を与える可能性があるため除外した。また、初回の咽喉頭癌については、経口的腫瘍切除術により腫瘍が切除できた場合、将来の多重癌に備えて放射線治療を温存できるという利点が期待できる。

腫瘍の大きさに関して T2 までを対象とした根拠は、経口的ロボット手術により切除を安全に行える腫瘍のサイズが T2 以下と考えられ、FDA で先行して承認されている経口的ロボット支援手術の適応が T2 以下の咽喉頭癌であることより設定した。

組織型に関しては、咽喉頭癌の 90% を扁平上皮癌が占め、頭頸部癌診療ガイドライン²⁾において治療ガイドラインは扁平上皮癌のみを対象としていることから、本研究においても扁平上皮癌を対象とした。

2.3.2 試験治療とその設定根拠

咽喉頭癌に対する、（化学）放射線治療の合併症として、口渇、味覚障害、開口障害、嚥下機能障害が発生しうる。また内視鏡を用いた経口的腫瘍切除術では切除部位あるいは切除範囲が限られるという欠点があった。手術支援ロボットを用いることにより、3D 内視鏡による立体的な視野の元で、自由度の高い鉗子を用いた操作が可能であり、従来の内視鏡手術ではアプローチが困難であった部位の操作も容易に行う事が可能である。また人の手と比べてロボットのアームが小さいため、実際の手術操作の際にはロボットアーム 2 本の

他、助手が経口的に鉗子を 2 本入れて補助を行える。計 4 本の「手」で同時に手術操作を行う事が出来るが、これは従来の経口的手術では不可能であり、出血等の有害事象が発生した際にも安全に止血操作を行うことが可能である。このため、すでに標準治療として実施されている経口的内視鏡手術と比較し、実施可能性が高く、安全性も優れていることが期待される。

da Vinci サージカルシステムはロボットを用いた手術の分野では最も普及した機器であり、国内ではすでに一般消化器外科、呼吸器外科、泌尿器科、婦人科の 4 領域で薬事承認されている。内視鏡手術よりもはるかに容易に手術操作を行う事ができ、事実米国で行われている前立腺手術の 90%以上が da Vinci サージカルシステムを用いたロボット手術により施行されている。操作の習得も容易であり、内視鏡手術に比べて習得のスピードが早いことが報告されている。da Vinci サージカルシステムの利用は、耳鼻咽喉科領域の疾患に対しては国内では承認されていないが、機器自体はすでに多くの医療機関で設置されている。このため、手術の担当医師が操作の訓練を受けることにより、多くの咽喉頭癌の患者が従来の治療に替わり経口的ロボット支援手術による治療を受けられることが期待される。

2.4 試験デザインとエンドポイントの設定根拠

2.4.1 試験デザインとその設定根拠

本試験のデザインは多施設単群第 II 相試験で、早期の有効性と安全性を評価する目的で実施する。単群試験としたのは、対象となる咽喉頭癌の患者数が 2000 人程度と少数であり、また、現時点では da Vinci サージカルシステムに関する耳鼻咽喉科領域の操作訓練を受けた医師が試験参加医療機関である 3 機関にしか所属していないため、多数の被験者を見込めないからである。目標症例数を 20 例とし、主要エンドポイントである断端陽性の患者が 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限がほぼ 30%以下となり、ロボットを用いない経口的手術の際の断端陽性割合である 0~28%と比べ、臨床的に劣らないと判断できる。

2.4.2 エンドポイントとその設定根拠

本試験は断端陽性を主要エンドポイントとしており、断端陽性の判断は先行研究で利用された判定基準により手術の病理標本について評価する。断端陽性を主要エンドポイントとしたのは、先行研究および da Vinci サージカルシステムの承認申請時の資料で評価された項目であり、ロボット支援手術の有効性評価における確立したエンドポイントと判断されるからである。また、断端陽性は、局所制御や生存率と比べ比較可能性が高く、先行研究との比較が可能となるため、単群試験で効率的に有効性の評価が行える。

有効性に関する副次エンドポイントとして、手術完遂割合を設定した。これも先行研究および da Vinci サージカルシステムの承認申請時の資料で評価された項目であり、ロボット支援手術の安全性評価における確立したエンドポイントと判断される。

また、患者の QOL に関連するエンドポイントとして術後入院日数、胃管・胃瘻利用割合、嚥下機能スコア (MTF スコア) を設定した。これは、咽喉頭癌に対する (化学) 放射線治

療・他の経口的手術・頸部外切開術などの治療後に起こる経口摂取・嚥下機能の低下について、胃管・胃瘻利用の割合を用いて先行研究との比較が可能であること、また他の経口的手術・頸部外切開術との術後入院日数に関する比較が可能となること、MTF スコアが本邦における標準的な嚥下機能評価スコアとして頭頸部癌診療ガイドラインに採用されていることが、その根拠である。

安全性に関するエンドポイントとして有害事象および不具合を設定した。

2.5 試験参加に伴って予想される利益および不利益・危険

2.5.1 試験参加に伴って予想される利益

経口的ロボット支援手術は、経口的内視鏡手術と比べ、良好な手術視野が得られ、狭い空間での操作が可能となることにより、確実に、かつ完全に腫瘍を切除することが可能であると期待される。また、完全に腫瘍を切除できた場合、追加の（化学）放射線治療を回避できるという利益が期待される。

2.5.2 試験参加に伴って予想されるまたは可能性のある不利益・危険

本試験に参加した場合、経口的内視鏡手術と比べ、手術時間が長くなる可能性がある。また、「8.4 予期される有害事象」にあげられる有害事象が発生したり、術中出血によりロボット支援手術を中止し他の経口的手術や頸部外切開術への変更を余儀なくされる可能性がある。

3. 医療機器情報

3.1 試験医療機器

3.1.1 試験医療機器名

一般名：手術用ロボット手術ユニット（高度管理医療機器、特定保守管理医療機器）

製品名：da Vinci サージカルシステム(承認番号 22100BZX01049000)

da Vinci Si サージカルシステム(承認番号 22400BZX0038700)

使用目的・効能又は効果：一般消化器外科、胸部外科(心臓外科を除く)、泌尿器科及び婦人科の各領域において内視鏡手術を実施する際に、組織又は異物の把持、切開、鈍的/鋭的剥離、近置、結紮、高周波電流を用いた切開・凝固、縫合及び操作、並びに手術付属品の挿入・運搬を行うために、術者の内視鏡手術器具操作を支援する装置である。

3.1.2 試験医療機器提供者

製造販売業者：インテュイティブサージカル合同会社

製造業者：INTUITIVE SURGICAL, INC

販売業者：株式会社アダチ ダヴィンチ事業部

3.1.3 形状・構造・原理

da Vinci サージカルシステムおよび da Vinci Si サージカルシステムは、術者が操るサージョンコンソール、実際に手術を行うペイシャントカート、画像処理機を有するビジョンカートの3部から構成されている。サージョンコンソールでは、執刀医が3次元画像を見ながら、左右2本のマスターコントローラ(マスター)とフットスイッチを操作することにより遠隔手術を行う。操作者によるマスターコントローラの動きはサージョンコントロールで検出され、ペイシャントカートのアーム(スレーブ)に伝えられ、リアルタイムでアームの位置情報がフィードバックされる。ペイシャントカートは Endo Wrist という7つの自由度をもつ、直径8mmの特殊な鉗子で、執刀医からの指示を受けて実際に手術を行なう。術者の手の動きと鉗子の動きを2:1、3:1、5:1に調整することのできる scaling 機能や、術者の手の震えを除去する filtering 機能を有する。ビジョンカートのタッチパネルでアームの位置情報、内視鏡の角度、ズームなどの操作や画像情報、術者同士のコミュニケーションに用いるためのマイク等、本システム全体の情報を監視することができる。

詳細は臨床研究機器概要書を参照のこと。

併用医療機器として、Endo Wrist インストゥルメント、Endo Wrist モノポーラインストゥルメント、Endo Wrist バイポーラインストゥルメント、da Vinci シリーズエンドスコープなどを用いる。ドレープは滅菌済みのディスポーザブル製品なので、1回限りの使用のみで再使用できない。開封は使用直前に行い、かつ無菌的に行う。

3.2 試験医療機器の保管・管理

3.2.1 試験機器の交付

本試験では、各実施医療機関で所有している da Vinci サージカルシステム、または da Vinci Si サージカルシステムを使用するため、新たな交付はない。消耗品の納品・設置については、「試験機器の取り扱いに関する手順書」に従い、適切に実施する。

3.2.2 試験機器の保管・管理

試験機器は、周囲温度 0~50、湿度 10~85%で結露を避けて保管する。試験機器管理者は主任研究者が提供する「試験機器の取り扱いに関する手順書」に従い、本試験機器を適切に管理・保管するとともに、試験機器の管理状況を把握するため、「試験機器管理表」を作成する。

4. 診断基準と病期・病型分類

咽喉頭癌の診断と TNM 分類・組織分類には「頭頸部癌取り扱い規約(第5版、2012年)」⁴⁾を用いる。

4.1 咽喉頭癌の解剖学的部位

咽喉頭癌はその部位により、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌に分類され、喉頭

癌は声門上癌、声門癌、声門下癌に分類される。このうち、本試験では中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌を対象とする。

上咽頭癌：硬口蓋と軟口蓋の接合部の高さから頭蓋底までに発生する癌

中咽頭癌：硬口蓋と軟口蓋の接合部の高さから舌骨上縁（または喉頭蓋谷底部）の高さまでに発生する癌

下咽頭癌：舌骨上縁（または喉頭蓋谷底部）から輪状軟骨下縁の高さまでに発生する癌

声門上癌：喉頭蓋、披裂喉頭蓋ヒダ、喉頭面披裂、仮声帯のいずれかに発生する癌

声門癌：声帯、前連合、後連合に発生する癌

声門下癌：声門よりも尾側に発生する癌

4.2 咽喉頭癌の TNM 分類

4.2.1 T - 原発巣

【中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌共通】

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌

【中咽頭癌】

T1 最大径が 2cm 以下の腫瘍

T2 最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下の腫瘍

T3 最大径が 4 cm をこえる腫瘍、または喉頭蓋舌面へ進展する腫瘍

T4a 喉頭、舌深層の筋肉 / 外舌筋（オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋）、内側翼突筋、硬口蓋、および下顎骨のいずれかに浸潤する腫瘍

T4b 外側翼突筋、翼状突起、上咽頭側壁、頭蓋底のいずれかに浸潤する腫瘍、または頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

【下咽頭癌】

T1 下咽頭の 1 亜部位に限局し、および / または最大径が 2cm 以下の腫瘍

T2 片側喉頭の固定がなく、下咽頭の 1 亜部位をこえるか、隣接部位に浸潤する腫瘍、または最大径が 2cm をこえるが 4cm 以下で片側の喉頭の固定がない腫瘍

T3 最大径が 4 cm をこえるか、または片側喉頭の固定、または食道へ進展する腫瘍

T4a 甲状軟骨、輪状軟骨、舌骨、甲状腺、頸部正中軟部組織のいずれかに浸潤する腫瘍

T4b 椎前筋膜への浸潤、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、または縦隔に浸潤する腫瘍

【喉頭癌】

声門癌

- T1 声帯運動が正常で、(一側)声帯に局限する腫瘍(前または後連合に達していてもよい)
- T1a 一側声帯に局限する腫瘍
- T1b 両側声帯に浸潤する腫瘍
- T2 声門上部、および/または声門下部に進展するもの、および/または声帯運動の制限を伴う腫瘍
- T3 声帯が固定し喉頭内に局限する腫瘍、および/または傍声帯間隙および/または甲状軟骨の内側に浸潤する腫瘍
- T4a 甲状軟骨の外側を破って浸潤する腫瘍、および/または喉頭外、すなわち気管、舌深層の筋肉/外舌筋(オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋)を含む頸部軟部組織、前頸筋群、甲状腺、食道に浸潤する腫瘍
- T4b 椎前間隙に浸潤する腫瘍、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、縦隔に浸潤する腫瘍

声門上癌

- T1 声帯運動が正常で、声門上部の1亜部位に局限する腫瘍
- T2 喉頭の固定がなく、声門上部の他の亜部位、声門または声門上部の外側域の粘膜に浸潤する腫瘍
- T3 声帯が固定し喉頭に局限するもの、および/または輪状後部、喉頭蓋前間隙に浸潤する腫瘍、傍声帯間隙浸潤、および/または甲状軟骨の内側に浸潤する腫瘍
- T4a 甲状軟骨を破って浸潤する腫瘍、および/または喉頭外、すなわち気管、舌深層の筋肉/外舌筋(オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋)を含む頸部軟部組織、前頸筋群、甲状腺、食道に浸潤する腫瘍
- T4b 椎前間隙に浸潤する腫瘍、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、縦隔に浸潤する腫瘍

声門下癌

- T1 声門下部に局限する腫瘍
- T2 声帯に進展し、その運動が正常か制限されている腫瘍
- T3 声帯が固定し、喉頭内に局限する腫瘍
- T4a 輪状軟骨あるいは甲状軟骨に浸潤する腫瘍、および/または喉頭外、すなわち気管、舌深層の筋肉/外舌筋(オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋)を含む頸部軟部組織、前頸筋群、甲状腺、食道に浸潤する腫瘍
- T4b 椎前間隙に浸潤する腫瘍、頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍、縦隔に浸潤する腫瘍

4.2.2 N - 所属リンパ節

【中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌共通】

- NX 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0 所属リンパ節転移なし

- N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cm 以下
 N2 以下に示す転移：
 N2a 同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cm をこえるが 6 cm 以下
 N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が 6 cm 以下
 N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が 6 cm 以下
 N3 最大径が 6 cm をこえるリンパ節転移
 注：正中リンパ節は同側リンパ節である。

4.2.3 M - 遠隔転移

【中咽頭癌、下咽頭癌、喉頭癌共通】

- M0 遠隔転移なし
 M1 遠隔転移あり

4.3 咽喉頭癌の肉眼分類

癌の肉眼分類は、内視鏡あるいは喉頭鏡等により観察される癌の肉眼型により判断する。2 種類以上の肉眼型が混在する場合は、原則として大きい病変から順に肉眼型を記載し、可能な限り肉眼型をあてはめる。

表在型	表在型
表在隆起型	0-I
有茎性	0-Ip
無茎性（広基性）	0-Is
表面型	0-II
表面隆起型	0-IIa
表面平坦型	0-IIb
表面陥凹型	0-IIc
表在陥凹型	0-III
	進行型
隆起型	type 1
潰瘍型	
潰瘍限局型	type 2
潰瘍浸潤型	type 3
内向浸潤型	type 4
分類不能	type 5

4.4 咽喉頭癌の病理組織分類

本試験では病理組織分類の Squamous cell carcinoma を試験の対象とする。

4.4.1 組織分類

疣状癌	Verrucous carcinoma
扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma
	Well differentiated
	Moderately differentiated
	Poorly differentiated
	Undifferentiated carcinoma (上咽頭癌に準ずる)
	Other cancers
	Schneiderian carcinoma
	Basaloid carcinoma
	Neuroendocrine cell carcinoma
	Spindle cell carcinoma

4.5 Performance Status の判定

本試験では、Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) を用いる。

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座つての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

5. 適格基準

以下の選択基準をすべてみたし、除外基準のいずれにも該当しない患者を適格として登録する。

5.1 選択基準

- 1) 中咽頭癌、下咽頭癌、または喉頭癌のいずれかで単発性の癌である。(「4.1 咽喉頭癌の解剖学的部位」参照)
- 2) 組織学的に扁平上皮癌と診断されている。(「4.4 咽喉頭癌の病理組織分類」参照)
- 3) TNM 分類について、以下のすべてを臨床的に満たしている。(「4.2 咽喉頭癌の TNM

分類」(「5.3 前治療としての頸部リンパ節郭清」参照)

- ・ T 分類が Tis、T1、T2 のいずれかである
 - ・ N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない
 - ・ M 分類が M0 である
- 4) 原発巣の可動性が良好で周囲組織との癒着を認めない。
 - 5) ECOG PS が 0、1、2 のいずれかである。(「4.6 Performance Status の判定」参照)
 - 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満である。
 - 7) 登録前 4 週間以内の最新の検査で以下の全てを満たしている。
 - ・ ヘモグロビン量 8 g/dL
 - ・ 血小板数 5 万/ μ L
 - ・ AST 120 IU/L
 - ・ ALT 120 IU/L
 - ・ Cre 1.5mg/dL
 - 8) 試験参加について、患者本人から文書による同意が得られている。

5.2 除外基準

- 1) 開口障害など経口的手術が困難と予想される。(「5.4 経口的手術の実施可能性の判定」参照)
- 2) 以下のいずれかの既往を有する。
 - ・ 同時性の重複癌(同時性多発性咽喉頭癌を含める)
 - ・ 3 年以内に診断された異時性重複癌(ただし、適切に治療された咽喉頭以外の部位の基底細胞癌、上皮内癌、表在膀胱癌、または内視鏡治療で根治可能な悪性腫瘍は適格とする)
 - ・ 頸部への放射線治療
- 3) 異時性の咽喉頭癌の既往があり、今回の咽喉頭癌が、前回と同側の同亜部位かつ進行型である。(「4.3 咽喉頭癌の肉眼分類」参照)
- 4) 以下のいずれかの合併症を有する。
 - ・ 重篤な心疾患、呼吸器疾患
 - ・ コントロール不良の糖尿病
- 5) 妊娠中または妊娠している可能性がある女性。授乳中である女性。
- 6) その他、研究責任者または担当医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

5.3 前治療としての頸部リンパ節郭清

頸部リンパ節転移を認める、あるいはその可能性がある場合と臨床的に診断される場合は、頸部リンパ節郭清術を行う。頸部リンパ節郭清範囲は「頭頸部癌診療ガイドライン(2013 年

版)」に従う。

5.4 経口的手術の実施可能性の判定

開口障害などを合併している場合、経口的手術が困難となる場合がある。経口的手術の実施可能性の判定のために、開口障害の有無および腫瘍の可動性の有無を診察および軟性喉頭鏡により確認する。下咽頭癌の場合は、必要に応じて事前に全身麻酔下に直達咽頭・喉頭鏡検査を行い、実際の体位を取って視野確保が十分に出来るか、摘出が可能かの確認を行う。

6. 登録

6.1 患者への説明と同意取得

研究責任者または担当医師は、症例登録に先立ち、倫理審査委員会で承認された説明文書・同意文書を用いて候補となった患者本人に十分に説明した上で、試験参加について自由意思による同意を患者本人より文書で得る。同意を得る際には、患者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。

説明した研究責任者または担当医師ならびに患者は、同意文書に記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。同意文書は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患者に渡す。

なお、本試験において適格であるかを検討するための検査については、一般診療の検査として同意取得前に実施された検査の結果を採用してよい。

また、研究責任者、担当医師または協力者は、同意を取得した患者から、他科または他院を受診しているかを確認する。

6.2 症例登録の手順

本試験での症例登録は、Web 登録システムを用いた登録とする。

6.2.1 施設登録と ID・パスワードの事前入手

研究責任者は、本試験の実施に対して倫理審査委員会の承認が得られた後、試験実施医療機関の長による「指示・決定通知書」等承認に関する文書の写しとともに、試験実施医療機関および研究責任者・担当医師・協力者の情報をデータセンターに連絡する。

データセンターは、施設登録と Web 登録の使用開始手続きを行い、症例登録が可能になった旨、研究責任者に通知する。Web 登録使用開始手続きは、別途定める登録マニュアルに従う。登録マニュアルでは、Web 登録を含む EDC システムの使用開始手続き(ユーザー登録)から症例登録までの手順を定める。ユーザー登録された試験実施医療機関の研究責任者・担当医師・協力者には ID とパスワードが付与される。研究責任者および担当医師は、入手した ID とパスワードを適切に管理し、症例登録を実施する。

6.2.2 術者の資格要件確認

本試験において、術者は執刀医および助手と定義する。da Vinci 使用に際しては、製造元である Intuitive Surgical 社が主催するブタを用いたトレーニングコースを受講し、個人名で "Certificate of Off-Site Training as a Console Surgeon" を取得する事が Intuitive Surgical 社からのサポートを受けられる条件となっている。

本試験においては、

- 1) "Certificate of Off-Site Training as a Console Surgeon" を取得している
 - 2) カデバーを用いて経口的ロボット支援手術を行うトレーニングコースを受講している
 - 3) 実際の経口的ロボット支援手術症例を 2 例以上見学している
- ことを術者の資格とする。なお、術者の資格要件確認は施設登録の際に実施する。

6.2.3 Web 症例登録

- 1) 研究責任者または担当医師は、候補となる被験者からインフォームド・コンセントを文書にて取得し、適格性を確認する。また、経口的ロボット支援手術の適応は、各試験実施医療機関の規定に従い耳鼻咽喉科と他診療科で構成される検討会議の合議により決定する。
- 2) 研究責任者または担当医師は、インターネット経由で本試験の Web 登録システムにアクセスし、症例登録に必要な情報を入力する。(土日祝日を問わず、24 時間登録可能)
- 3) Web 登録システムで適格と判定された場合、登録結果として登録番号が表示される。研究責任者または担当医師は、登録結果を確認し、本試験で規定する試験治療を開始する。登録結果は研究責任者または担当医師等宛にメール等でも通知される。
- 4) Web 登録システムで不適格と判定された場合、研究責任者または担当医師は、当該被験者に本試験への登録が不可である旨を説明する。
- 5) 2)～3)の作業を試験協力者が支援する場合は、研究責任者または担当医師があらかじめ「症例登録票」を記載して適格性を確認した上で、試験協力者は記載された「症例登録票」に従って 2)～3)の処理を行い、研究責任者または担当医師が登録結果を確認する。記載された「症例登録票」は、登録後、適切に保管する。

なお、研究責任者または担当医師は、患者の登録が完了されるまで試験治療を開始してはならない。

Web 登録先：

URL および ID は登録可能施設それぞれに送付

24 時間登録可能 (土・日・祝祭日も可)

Web 登録の操作等に関する問い合わせ先：

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

データセンター

FAX : 075-751-3399 TEL : 075-751-3397 (問い合わせ用)

登録時間 : 月 ~ 金曜日 9:00 ~ 17:00 (祝祭日、創立記念日、12/29~1/3 を除く)

7. 治療計画

7.1 試験治療

本試験での試験治療とは、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とする。本試験では、登録後 28 日以内に腫瘍切除術を実施する。

7.1.1 経口的ロボット支援腫瘍切除術

1) 術前検査

経口的ロボット支援腫瘍切除術の 30 日前から前日までに、血液検査値が適格基準の範囲内であることを確認する。

2) 術式の選択と腫瘍切除術

手術は仰臥位で施行する。気管内挿管による全身麻酔導入の後、開口器（直達喉頭鏡）を挿入して術野を展開する。ペイシェントカートをベッドサイドに移動させ、内視鏡アーム、左右の手術操作アームを経口的に挿入してドッキングを行う。ドッキングに先立ち患者の目を保護するためアイ・プロテクターを装着しておく。術者はサージョンコンソールに座り、マスターコントローラを用いつつ、片手で腫瘍を牽引し、もう片手で切開・止血を行いつつ腫瘍を切除・摘出する。助手は患者の頭側から経口的に手術器具を挿入し、手術操作の補助を行う。止血は通常は電気凝固止血を行うが、出血量が多い場合には助手が経口的に挿入した止血クリップにより止血操作を行う。腫瘍摘出後に入念な止血操作を行い、手術を終了する。

3) 手術標本のマーキング

摘出された腫瘍は、立体的で形状が複雑なため、病理部に提出する際に、断端となる部分すべてを術者が色素でマーキングする。各大学の病理診断医は、マーキングを参考に標本を切開し、病理医の判断で最も断端に近いと思われる部および近傍の切片を作成する。

4) 術後の観察と管理

術後 7 日目 (1 ~ 14 日目) : 食事開始

術後 5 ~ 14 日目 : 退院

7.2 併用療法

7.2.1 併用禁止療法

試験期間中、以下の薬剤および治療の併用は行わない。

- ・ 化学療法 (抗癌剤および抗体等)
- ・ 手術療法
- ・ 放射線治療 / 化学放射線療法
- ・ 未承認薬

7.2.2 併用注意薬

以下の薬剤については、手術時の出血のリスクを上昇させるため、各医療機関での方針に従い手術前後で休薬する。

- 1) 抗凝固剤、抗血小板剤
- 2) 血管拡張薬、脳循環・代謝改善薬

7.2.3 併用可能薬および推奨される支持療法

1) 気管切開術

気道浮腫が予想された場合には、安全のため気管切開を行う。

2) ステロイド投与

軽度の気道浮腫が予想された場合には、ステロイド投与（ソルコーテフ 100mg～200mg など）を考慮する。

3) 経腸栄養

創部保護・創傷治癒促進のため絶飲食が望ましいと判断した場合、術後胃管または胃瘻による経腸栄養を考慮する。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。すなわち、1週間以上の絶食が続く場合、また/あるいは経口摂取量が必要エネルギー量の60%以下が10日間以上続く場合には胃管や胃瘻による経腸栄養を行う。

4) 嚥下機能評価・嚥下訓練

切除範囲が大きい例、高齢者など潜在的な嚥下機能が低下している例では術後に誤嚥性肺炎を来すリスクがあるため、必要に応じて嚥下機能評価・嚥下訓練を行う。

7.3 試験治療の中止基準

以下のいずれかの項目に該当した場合、研究責任者/担当医師は直ちに試験治療を中止し、適切な処置を行う。また、有害事象発生時は被験者の安全を確保するための処置・検査等を実施し、その旨を被験者に通知する。

- 1) 手術時の出血量が500mlに達した場合。
- 2) 試験医療機器の不具合が発生し、手術の継続が困難となった場合。
- 3) 循環器・呼吸器・神経系に重篤な麻酔合併症が生じた場合
- 4) その他有害事象により研究責任者/担当医師が本試験治療の継続が困難であると判断した場合。
- 5) 被験者が試験治療の中止を希望した場合。
- 6) 重大な試験実施計画書違反が明らかになった場合。
- 7) その他、研究責任者/担当医師が本試験の継続が不適切であると判断した場合。

7.4 後治療

各実施医療機関における手術標本の病理診断において、断端陽性であった場合、術後 42 ~ 90 日後から術後放射線治療、または化学放射線療法を追加する。ただし、断端部が上皮内癌の場合は経過観察とする。放射線治療、化学放射線療法の方法については「頭頸部癌診療ガイドライン（2013年版）」に従う。

断端陽性以外の場合の試験治療終了後および試験治療中止後の後治療については規定しない。

8. 有害事象等の評価・報告

8.1 有害事象および不具合の定義

8.1.1 有害事象および不具合

本試験における有害事象（AE：Adverse Event）とは、本試験に登録され試験治療が開始された被験者、および試験機器の使用者その他の者（使用者等）に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または疾病とし、試験治療との因果関係の有無は問わない。すなわち、試験機器使用の際の麻酔等による合併症、原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状であっても、患者にとって好ましくない徴候であれば、すべて有害事象に含める。ただし、被験者以外の者に生じたものについては、試験機器の使用による影響と疑われるものに限る。

試験機器の破損や作動不良等、品質、安全性、性能などにおいて試験機器の具合がよくないことを試験機器の不具合として取り扱う。これは、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。有害事象には試験機器の不具合による影響と疑われるものを含む。

8.1.2 有害事象の重篤度

有害事象の重篤度は、以下のいずれかとする。

1. 非重篤
2. 重篤

重篤な有害事象（SAE：Serious Adverse Event）とは、「8.1.1 有害事象および不具合」で規定した有害事象のうち、以下に該当するものをいう。

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの
- f. その他、a~e に準じて重篤であるもの

8.1.3 有害事象の重症度

有害事象の重症度は、以下のいずれかの区分とする。

1. 軽度：無症状または症状が軽く、日常生活に支障を来さない程度
2. 中等度：高度な障害でないが、日常生活に支障を来す程度
3. 高度：障害が高度で、日常生活を送ることが不可能

8.1.4 因果関係の判定

試験治療との因果関係は、以下のいずれかの区分で判定する。

1. 因果関係が否定できる：試験治療との合理的な因果関係がない
2. 因果関係が否定できない：試験治療との合理的な因果関係がある
3. 不明：情報不足により因果関係を判断できない

試験治療との因果関係の判定に際しては、被験者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、時間的關係を勘案して判断する。因果関係の判定は、研究責任者または担当医師が行う。

8.1.5 有害事象の転帰

有害事象の転帰は、以下のいずれかの区分とする。なお、消失と軽快を「回復」とする。

1. 消失：有害事象が消失し、被験者が発現前の状態に回復した
2. 軽快：有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った
3. 未回復：有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様の状態にある（不変）
4. 回復したが後遺症あり：有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある
5. 死亡：被験者が死亡した（因果関係は問わない）
6. 不明：情報がなく、転帰が不明

8.2 有害事象の評価と報告

本試験では、試験治療開始前より症状が悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判断する。試験治療開始前から発現していた事象についても、試験治療開始後に症状が悪化した場合に有害事象として症例報告書にて報告する。

研究責任者または担当医師は、有害事象の発現を認めた場合、適切な処置を行い、症例報告書により報告するとともに、因果関係の有無にかかわらず、試験期間終了まで観察し、可能な限り回復するまでその後も追跡観察する。経口的ロボット支援腫瘍切除術の手術日

から、手術後 42 日以内までに患者に発現した有害事象は、因果関係の有無に関わりなくすべて観察対象とする。ただし、後治療開始後に発現または悪化した有害事象については、本試験の評価対象としない。また、手術後 43 日以降に発生した有害事象については、試験治療との因果関係が否定できないものについて、可能な限り観察する。使用者等に発現した有害事象については、試験機器の使用による影響と疑われるものについて、可能な限り観察する。ただし、原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状が慢性化している場合、転院や後治療の開始等で継続的な観察が困難な場合は、この限りではない。

8.3 不具合の評価と報告

研究責任者または担当医師は、試験機器使用時・保管時に認められた不具合について、当該試験機器の使用の可否について判断し、症例報告書にて報告する。当該不具合に付随して使用者等への健康被害が認められたかどうかを判定し、それが認められた場合には「8.2 有害事象の評価と報告」に従い報告する。

8.4 予期される有害事象

本試験治療の予期される有害事象は以下のとおりである。

(「da Vinci サージカルシステム」の添付文書も参照のこと)

8.4.1 経口的ロボット支援腫瘍切除術

手術中に予期される有害事象として、出血、口角損傷、口唇裂傷、歯牙損傷、気道浮腫、頸動脈出血がある。

手術後に予期される有害事象として、出血、嚥下障害、気道のトラブル(咽頭浮腫、喉頭浮腫、出血の誤嚥による窒息、出血による咽喉頭浮腫による窒息、両側反回神経麻痺)、舌神経麻痺(舌のしびれ)、舌運動障害(構音障害)、開口障害、創感染、皮下気腫、縦隔膿瘍がある。

8.5 有害事象の緊急報告と対応

8.5.1 各試験実施医療機関からの緊急報告

各試験実施医療機関の研究責任者/担当医師は、重篤な有害事象が発生した場合、適切な処置を行い、試験治療との因果関係を問わず、各試験実施医療機関で定められた重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアルに従い、直ちに当該試験実施医療機関の長および主任研究者/副主任研究者に報告する。主任研究者/副主任研究者は、当該研究責任者が重篤な有害事象に関する情報を知り得てから 15 日以内に試験機器提供者にも緊急報告する。報告の際には被験者識別コードを用いる。

主任研究者/副主任研究者は、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院の「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」に従い、当該重篤な有害事象について報告する。また、データセンターおよび他の試験実施医療機関の研究責任者に速やかに

報告する。各試験実施医療機関の研究責任者は、各試験実施医療機関で定められた手順に従い、他施設で発生した重篤な有害事象について試験実施医療機関の長に報告する。死亡等が発生した場合、迅速に効果安全性評価委員会に報告する。

< 主任研究者 / 副主任研究者の連絡先 >

京都大学医学部附属病院 伊藤壽一（主任研究者）、楯谷一郎（副主任研究者）

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL : 075-751-3346 FAX : 075-751-7225

< 休日・夜間連絡先 >

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科病棟

TEL : 075-751-3348（平日夜間・休日対応）

8.5.2 詳細報告および追加報告

各試験実施医療機関の研究責任者は、緊急報告で報告した有害事象の詳細について、文書で各試験実施医療機関の長および主任研究者 / 副主任研究者に速やかに報告する。主任研究者 / 副主任研究者は、重篤な有害事象に関する詳細な情報を速やかに試験機器提供者に報告する。主任研究者 / 副主任研究者は、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院の「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」に従って報告するとともに、他の医療機関の研究責任者、データセンター、試験機器提供者にも通知する。各試験実施医療機関の研究責任者は、各試験実施医療機関で定められた手順に従い、試験実施医療機関の長に報告する。

8.5.3 医療機関の長が行う報告

各試験実施医療機関の開設者は、先進医療の実施に伴う重篤な有害事象等（不具合をふくむ）が生じた場合、当該事象が「死に至るもの」または「生命を脅かすもの」と判断される場合、発生を知った日より7日以内に、先進医療別紙7の様式第2号により地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告する。また、当該事象の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できない場合、発生を知った日より15日以内に、先進医療別紙7の様式第2号により地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告する。（「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（平成24年7月31日付医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7号）」）

研究責任者または担当医師から重篤な有害事象が報告された場合、各試験実施医療機関の長は、必要な対応を行うとともに、速やかに倫理審査委員会等へ報告し、必要な措置を講じる。また、当該事象が本試験に関連する予期しない重篤な有害事象（「8.4 予期される有害事象」を参照）である場合は、速やかに厚生労働大臣等へ報告する（「臨床研究に関する

る倫理指針」)。なお、京都大学医学部附属病院においては、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院の「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」に従う。各試験実施医療機関では、各医療機関の規定に従う。

8.6 健康危険情報に関する報告

各試験実施医療機関の長は、国内外を問わず、本試験実施に係る患者の生命、健康の安全に直接関わる危険情報の収集に努め、学会発表・論文・国内外の規制当局等から当該情報を入手した場合は、他の各試験実施医療機関の長に通知する。

各試験実施医療機関の開設者は、先進医療別紙 7 の様式第 3 号により、直ちに地方厚生(支)局長及び厚生労働省医政局長に報告する。

9. 観察・検査・報告項目とスケジュール

9.1 試験期間

各患者の「試験期間」は、症例登録から経口的ロボット支援腫瘍切除術後 42 日までの期間とする。

9.2 登録前の検査・観察項目

以下の項目について、登録前 28 日以内に検査、観察を行う。ただし、頸部 CT、上部消化管内視鏡検査、PET 検査については登録前 60 日以内の検査を許容する。

- (1) 被験者背景：生年月日、性別、同意取得日、主な合併症、主な既往歴、アレルギー歴、登録時の併用薬・併用療法
- (2) 原疾患情報：診断名、組織型、TNM 分類、肉眼分類、腫瘍径、腫瘍占居部位、前治療情報
- (3) 身体所見：身長、体重、BMI、ECOG PS
- (4) 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、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
- (5) 頸部 CT
- (6) 頸部エコー
- (7) 上部消化管内視鏡検査
- (8) 喉頭内視鏡検査
- (9) ポジトロン断層法(PET)検査
- (10) 嚥下機能評価 (MTF スコア)²⁾
- (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、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、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

(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、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

(3) 嚥下機能評価 (MTF 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)						
	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、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)の下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%信頼区間上限がほぼ 30%以下となる。

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
1 例 / 20 例	5 %	18.1 %
2 例 / 20 例	10 %	24.4 %
3 例 / 20 例	15 %	30.4 %
4 例 / 20 例	20 %	36.0 %
5 例 / 20 例	25 %	41.4 %
6 例 / 20 例	30 %	46.3 %

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。

11.2 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 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。

11.2.5 嚥下機能スコア（MTF スコア）

嚥下機能は以下の表を用い、合計点数により MTF スコアを算出する²⁾。

1.栄養摂取法（Method）	2.食事摂取時間（Time）	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）	

11.2.6 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。

11.2.7 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) 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。

3) 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。

4) 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。

5) 胃管または胃瘻利用割合

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。

6) 嚥下機能スコア (MTF スコア)

FAS を対象として MTF 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（平成 24 年 7 月 31 日付医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 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（2008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（平成24年7月31日付医政発0731第2号、薬食発0731第2号、保発0731第7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、同意文書に記名・捺印または署名し、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、厚生労働省科学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、試験終了または中止後3年間、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

東京医科大学病院 耳鼻咽喉科 講師 清水 顕

鳥取大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・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。

京都大学医学部附属病院 泌尿器科 准教授	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 EBM 推進部	
統計解析担当者	田中佐智子
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

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. Tranoral 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

患者さんへ

「咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の 安全性・有効性に関する多施設臨床試験」

についてのご説明



京都大学医学部附属病院

耳鼻咽喉科・頭頸部外科

1. はじめに

これは、臨床試験について説明する文書です。本書の説明をよくお読みになって、臨床試験に参加されるかどうかを、自由な意思で決めて下さい。この説明文書でわからないことや心配なことがありましたら、遠慮なくこの試験の説明をする医師もしくは担当医師(この試験を実施する医師)におたずね下さい。

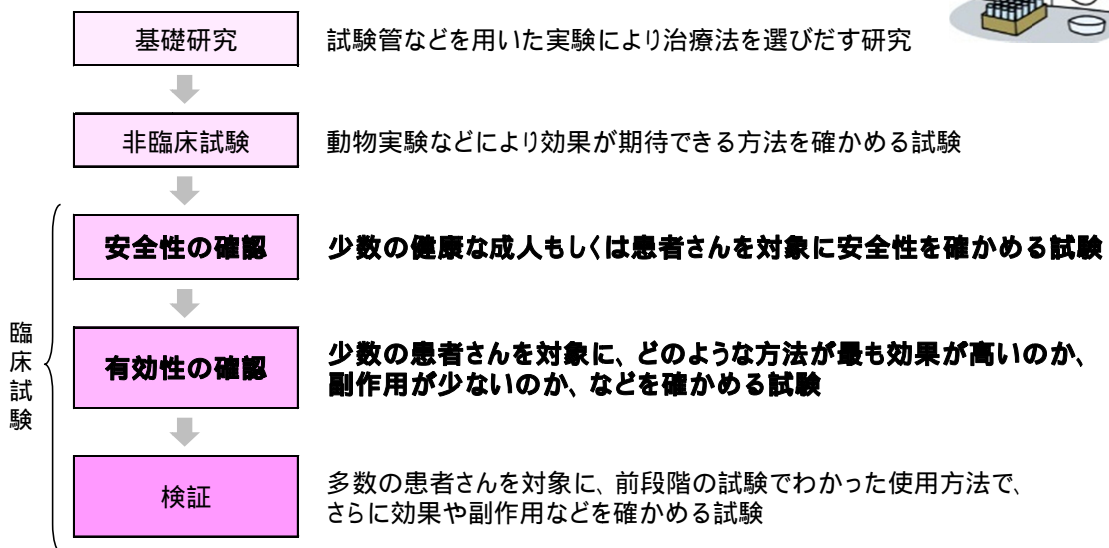
2. 臨床試験とは？

「新しい治療法」が一般的な治療法として認められるようになるまでには、いくつかの段階を踏む必要があります。基礎研究や非臨床試験を行い、「新しい治療法」に効き目があり安全であることを確かめたあと、人を対象とした臨床試験へと進んでいきます。そのため、臨床試験は通常の治療と比べて研究的な面があります。

現在使われている一般的な治療は、これまでに多くの患者さんのご理解とご協力のもとにおこなわれた、さまざまな臨床試験の成果から生みだされています。

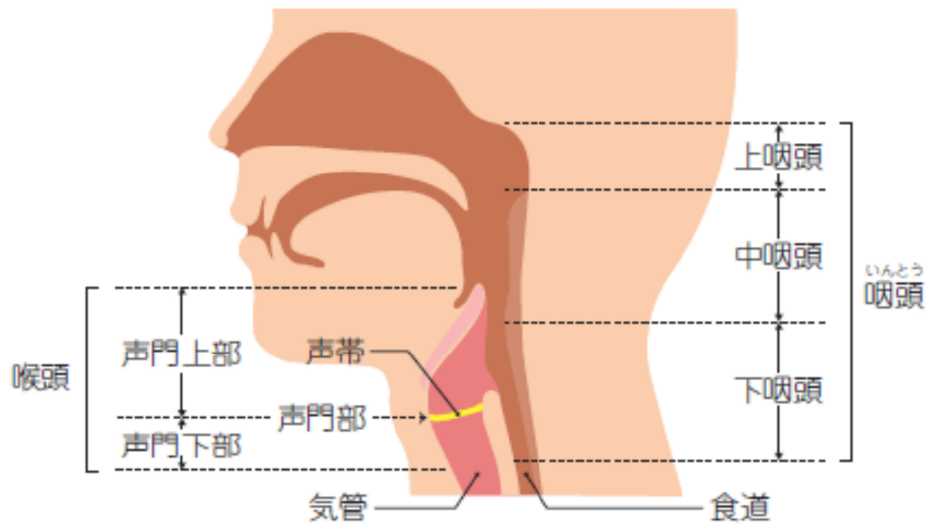


< 新しい治療法が認められるまでの一般的な流れ >



* 今回の臨床試験は「安全性と有効性の確認」の段階にあたります。

3. 咽喉頭がんについて



人間の「のど」は、^{いんとう こうとう}咽頭と喉頭からできています。このうち鼻の奥から食道までの部分を咽頭と呼び、上咽頭、中咽頭、下咽頭に分かれています。咽頭は、空気の通り道になったり、食べ物を食道に運んだり、声を出す機能を助けて上手く言葉を発声する(構音)ための重要な働きをしています。

喉頭には声のもとになる音を作る声帯があり、声帯を閉じて振動させることで音を出す役割をしています。また食べ物を飲み込む時は、^{がい}喉頭蓋というフタを閉めて、間違っ^{ごえん}て食べ物が気管に入ってしまうこと(誤嚥)を防いでいます。

咽頭や喉頭にできる悪性腫瘍を咽喉頭がんといい、進行すると声がかすれたり、飲み込むときに違和感や痛みなどの症状が出ます。

咽喉頭がんの患者数は、近年増加傾向にあり、他のがんを併発していたり、治療しても再発するケースも多く報告されていることから、安全で効果の高い治療法の開発に期待が高まっています。

4. 咽喉頭がんに対する治療法

咽喉頭がんの治療では、放射線治療、抗がん剤治療(化学療法)、手術(外科治療)を組み合わせて行いますが、どの治療法を中心とするかは、がんのできている部位や広がり、リンパ節や別の臓器への転移の有無などによって異なります。

1) 放射線治療、化学放射線治療

のどは飲み込みや声と深く関わっています。近年はのどを温存するために放射線治療あるいは化学療法を併用した化学放射線治療が多くの施設で行われています。しかし放射線治療には副作用があり、時には深刻な副作用が起こります。放射線治療により唾液を作る唾液腺がダメージを受けたり、のどの組織がダメージを受けて動きが悪くなるので、治療でがんが治っても、口の中がカラカラに乾いたり、食べ物がうまく飲み込めなくなったりして、口から食べることができなくなることがあります。咽喉頭がんや喉頭がんなどを含む頭頸部^{とうけいぶ}がん^{がん}に放射線治療を行った患者さんの 9～39%が長年にわたり、口から食べることができなくなり、治療が終わっても胃瘻^{いろう}(お腹に孔をあけ胃内に管を通し、食物や水分などを流入し、直接胃に栄養を入れる)を必要とするという報告もあります。

また、治療開始後早くから起こる可能性のある副作用として、発声しにくい、声がれ、唾液が出にくい、味がわからない、食べものを飲み込むときに痛いなどの症状がでたり、照射部の皮膚が日焼けのように赤くなるなどが報告されています。

2) 手術療法

手術療法は、大きく分けると、皮膚の切開はせず口から内視鏡や手術器具を挿入してがんを切除する手術(内視鏡手術)と頸部(くび)を外から(皮膚から)切開してがんを切除する手術(頸部外切開術)があります。

従来より頸部外切開術が行われていましたが、侵襲(手術の結果として、痛み・熱・出血など患者さんのおからだに影響がおよぶこと)が大きく術後の嚥下機能(食^{えんげ}べ物などを飲み込む機能)が低下することも多いという問題がありました。その後、腫瘍を顕微鏡下にレーザーで切除する内視鏡手術が始められ、がんの根治率のみならず嚥下機能においても良好な成績が報告されました。しかし、顕微鏡下の内視鏡手術では、一度に直視できる視野が狭い、器具の可動域が狭いため大きな病変の切除が技術的に困難などの問題点があり、手術の対象が限られていました。

これらの欠点を克服し、今までの内視鏡手術の利点をさらに向上させる手法として、手術支援ロボットを用いる経口的ロボット支援手術が開発されました。

<それぞれの治療法の長所と短所>

	ロボット手術	放射線治療・ 化学放射線治療	外切開手術	内視鏡手術
手術操作	侵襲が少なく、繊細で 正確な操作が可能	-	侵襲が大きい	腫瘍の大きさや部位により 適応になる症例が限られる
治療経験	近年開発された。 咽喉頭がんに対する 適応は未承認	確立されている	確立されている	(一部の領域で) 確立されている
出血	少ない	ない	多い	少ない
治療後の痛み	軽い	強い	強い	軽い
入院期間	短い	長い	長い	短い
嚥下機能	温存	低下	低下	温存
発声機能	温存	温存	低下	温存
胃瘻 (栄養チューブ)	少ない	可能性あり	可能性あり	少ない

5. 経口的ロボット支援手術について

経口的ロボット支援手術は、アメリカで 2009 年に FDA(アメリカ食品医薬品局)から承認を得た後、安全で有効な治療法として世界的に広まっています。日本でも泌尿器科などの病気に対しては手術支援ロボットを用いた手術が普及してきており、その安全性が確認されています。しかし、咽喉頭がんに対する経口的ロボット支援手術は、欧米からの報告では手術の安全性・有効性が確認されているものの、日本では咽喉頭がんに対する適応は未承認であり、試験的な使用が始まったばかりなので、日本人の患者さんにおいても安全で有効な治療法なのかどうかを確認する必要があります。

今回の臨床試験では、米国インテューティブ・サージカル社が製造した「ダヴィンチサージカルシステム」という機械を用いて手術を行います。

この機械は図 1 のように 3 つの部分からなっています。

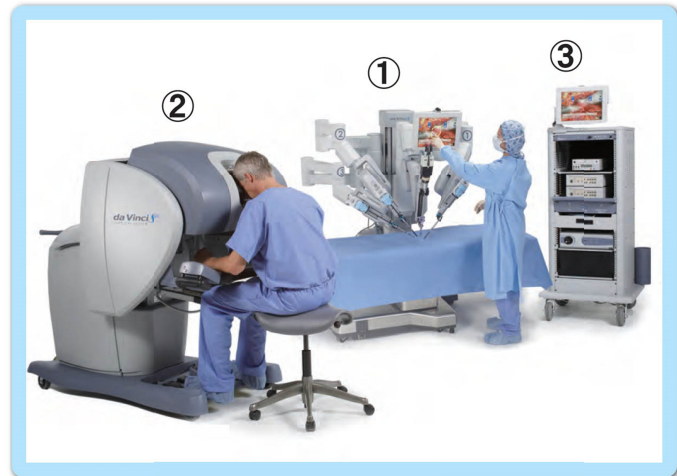


図 1

は患者さんの口の中で鉗子類(ハサミなど)を動かすロボット、はそのロボットの「手」の動きを医師が操作する場所、は手術の映像を映し出すモニターです。医師がに座って手を動かすことで、ロボットの「手」はその動きを正確に再現します。ロボットの「手」には人間の手のように、いくつかの関節があるので、医師の手の動きを正確かつ繊細に再現することができます。(図 2)

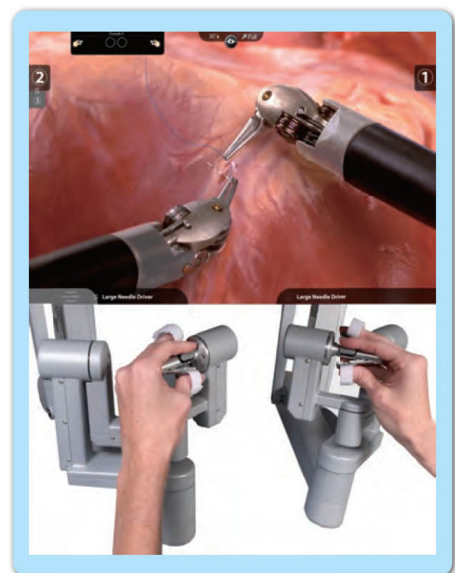


図 2

この「手」を口の中に挿入することで、今までは口からとることが困難だった腫瘍を安全に摘出することができます。(図 3)

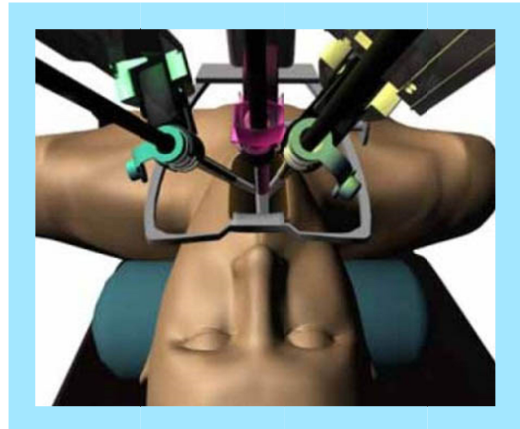


図 3

重要なことは、ロボットは医師の手の動きを正確に再現するだけで、ロボットが自動で手術をするわけではない、ということです。

また、医師が手術をするときに見る画面は 3次元像(いわゆる 3D 画面)であり、手術を

している医師は術野の奥行きを正確に読み取ることができるため、より安全に手術を行うことが可能です。

今回の臨床試験では、手術用ロボットシステムのトレーニングを受け、使用許可の認定を取得した担当医師が手術を行います。

6. 臨床試験の目的

この臨床試験は、早期の咽喉頭がんの患者さんを対象に、ロボット手術システムを用いた経口的ロボット支援腫瘍切除術の有効性および安全性について調べることを目的としています。あわせて、予定通りに腫瘍を切除できた手術の件数、術後入院日数など患者さんの QOL*に関わることも調べます。

また、この試験の結果を咽喉頭がんの適応を国に認めてもらうための資料として申請することがあります。

*QOL (Quality of Life)

『生活の質』と訳され、ひとりひとりの人生の内容の質や社会的にみた生活の質のことを指し、人間らしく、満足して生活しているかを評価する概念



7. 臨床試験の方法について

臨床試験への参加基準

<参加できる方> (以下のすべてに当てはまる方が参加できます)

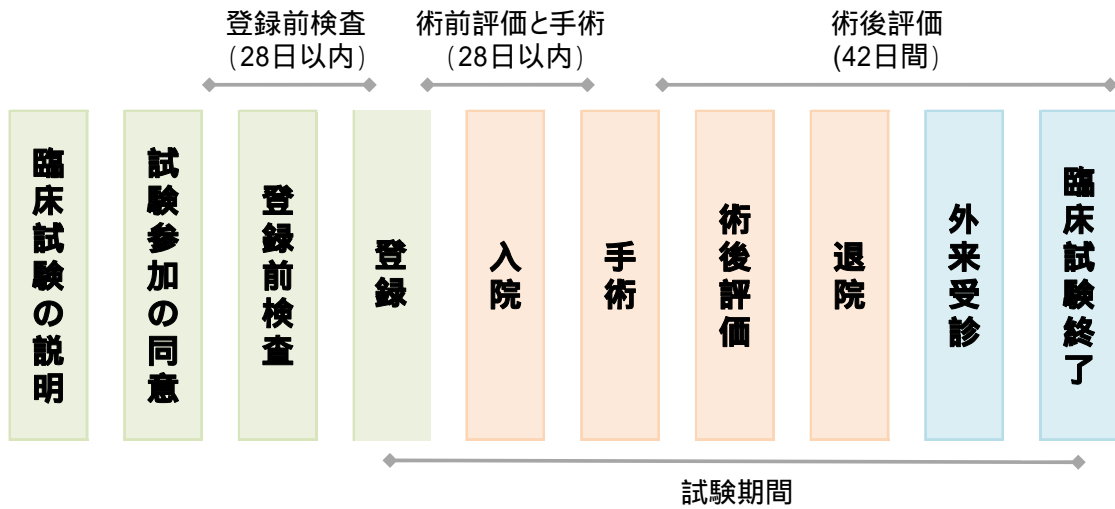
- 1) 中咽頭がん、下咽頭がん、喉頭がんのいずれかで単発性の方
- 2) リンパ節*や他の臓器にがんが転移していない方
*頸部リンパ節に転移がある場合でも、登録前にリンパ節郭清(リンパ節切除)し、がんがリンパ節内にとどまっている場合は試験参加可能ですが、リンパ節外浸潤(がんがリンパ節から外の組織にはみ出た状態)が確認された場合は、本試験にご同意いただいた場合でも、他の治療に切り替えることがあります。
- 3) 登録時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満の方
- 4) 全身状態が良好で、登録前の血液検査結果で一定の基準を満たしている方
- 5) この臨床試験への参加について、本人が文書で同意できる方

<参加できない方> (以下のどれか1つでも当てはまる方は参加できません)

- 1) 開口障害など経口的手術が困難と予想される方
- 2) 同時に他のがんがある方、3年以内にがんの診断を受けた方(すでに治療が終わっていて、転移・再発のないがんなどは参加できる場合もありますので、医師にご相談下さい)
- 3) 頸部への放射線治療を受けたことがある方
- 4) 以下のいずれか1つでも合併している方
 - ・ 重篤な心疾患、呼吸器疾患
 - ・ コントロール不良の糖尿病
- 5) 妊娠中または妊娠している可能性がある女性、授乳中の女性

この他にもいくつかの基準がありますので、参加できるかどうかは検査や診察の結果により医師が判断します。詳しくはこの試験の説明をした医師または担当医師におたずねください。

臨床試験のながれ



< 登録前検査 >

試験参加の同意後、参加基準を満たしているかどうかを規定の検査と診察で確認します。ただし、事前に検査を受けられている場合には、同意前の検査結果を代用することがあります。また、患者さんの状態によっては、医師の判断で追加の検査を受けていただくこともあります。検査や診察の結果、本試験への参加が適していることが確認できれば、臨床試験への登録が可能です。

< 術前評価 >

手術前 28 日以内に、外来または入院にて術前検査を受けていただきます。登録前検査の時期と重複している場合は、省略できる検査もあります。

< 手術 >

手術は仰向けの状態で、全身麻酔をかけて行います。患者さんの口から手術支援ロボットの「手」、内視鏡を挿入し、医師が 3D の内視鏡映像のモニターを見ながらロボットの「手」を操作し、がんを切除します。

手術自体にかかる時間は 3～4 時間です。

<術後評価>

年齢や切除部位・範囲によって異なりますが、手術翌日～14 日目頃に水を飲むことができるかを確かめてから、食事を開始します。

傷の状態や体調に問題がなければ、術後 5～14 日目頃に退院し、術後 42 日目に外来で検査と診察を受けていただき、臨床試験は終了となります。

<後治療>

手術時に切除した組織の検査結果により、術後 42～90 日後から放射線治療または化学放射線治療を追加して実施する場合があります。

スケジュール表

	同意取得時	登録時	手術前	術後観察期間			試験中止時
				手術日	退院時	外来	
				0日	5～14日	42日	
試験説明・同意							
身長・体重測定							
血液検査*1							
頸部CT検査							
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							
嚥下機能評価							
会話機能評価							
QOLアンケート							
診察・自覚症状の聴き取り							
併用薬情報の聴き取り							
中止時情報の聴き取り							

*1 血液検査項目

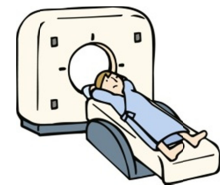
白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数、AST、ALT、GTP、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニン、総タンパク、ナトリウム、カリウム、CRP

この他に、担当医師が必要と判断した場合には、追加で採血などの検査を実施することがあります。

検査について

臨床試験参加中は、規定日に以下の項目を評価します。

- 身体所見：身長・体重測定
- 血液検査：絶食等の必要はありません。
- 頸部造影 CT、頸部エコー：がんの広がり方、リンパ節転移の有無などを調べます。CT は通常、造影剤を投与して撮影を行います。造影剤に対するアレルギーの既往がある方は、造影剤を使用せずに撮影を行います。
- 上部消化管内視鏡検査：食道がん、胃がんなどを合併することが多いため、先端に小型カメラのついた器具（内視鏡）を鼻または口から挿入し、他にもがんができていないかを調べます。
- 喉頭内視鏡検査：鼻から内視鏡を挿入し、喉頭の内部を直接観察します。
- ポジトロン断層法（PET）検査：がん細胞に目印をつける特殊な検査薬を点滴し、専用の装置で体を撮影することで、全身のがんを見つけることができます。
- アンケート：嚥下や会話の状態、味覚異常の有無、口内乾燥の有無、その他日常生活に関する質問票にお答えいただきます。



併用治療に関する注意

患者さんの安全を守り、経口的ロボット支援手術の効果と安全性を正しく評価するために、試験参加中に実施できない治療法（併用禁止療法）、服用に注意が必要

な薬(併用注意薬)があります。登録時に実施されている療法、服用中のお薬をお知らせ下さい。また試験開始後に新たに始められる場合は、担当医師にお問い合わせください。

< 併用禁止療法 >

- 化学療法(抗がん剤および抗体等)
- 手術療法
- 放射線療法 / 化学放射線療法
- 未承認薬: 海外では使用を認められているが、日本では薬事法上承認されていない医薬品

< 併用注意薬 >

以下の薬剤は、手術時の出血のリスクを上昇させるため、手術前後で休薬していただく場合があります。

- 抗凝固剤、抗血小板剤: 血を固まりにくくする薬
- 血管拡張薬: 血管を拡張させる薬。狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、高血圧などの治療・予防に使用する。
- 脳循環・代謝改善薬: 脳の血流を良くしたり、エネルギー代謝を改善する薬

< 支持療法 >

手術に関連して、以下のような処置を行う場合があります。

- 気管切開術: 気道浮腫が予想された場合には安全のため気管切開を行います。
- ステロイド投与: 軽度の気道浮腫が予想された場合には、ステロイド投与を行うことがあります。

- 経腸栄養:手術による創(手術時に切開したところ)部保護・創傷治癒促進のため絶飲食が望ましいと判断した場合、術後胃管(鼻から胃にチューブを挿入し、栄養を補給する)または胃瘻による経腸栄養を行うことがあります。
- 嚥下機能評価・嚥下訓練:切除範囲が大きい場合や、高齢者など嚥下機能が低下している場合は誤嚥性肺炎を来すリスクがあるため、必要に応じて嚥下評価機能・嚥下訓練を行います。

8. 臨床試験への参加予定期間と参加予定人数

臨床試験全体の実施期間は 2016 年 6 月までを計画しており、全国で 20 名の患者さんに参加していただく予定です。



それぞれの患者さんの参加期間は、術前評価(28 日以内)と術後 42 日間の観察期間の最大 2.5 ヶ月となります。

9. 臨床試験の予想される利益および起こる可能性のある危険

< 予想される利益 >

経口的ロボット支援手術は、経口的内視鏡手術と比べ、良好な手術視野が得られ、狭い空間での操作が可能となることより、確実に、かつ完全に腫瘍を切除することが可能であると期待されています。また、完全に腫瘍を切除できた場合、追加の(化学)放射線治療を回避できるという利益が期待されます。

< 起こる可能性のある不利益・危険 >

本試験に参加した場合、経口的内視鏡手術と比べ、手術時間が長くなる可能性があります。また、以下のような事象が発生したり、術中出血によりロボット支援手術を中止し、他の経口手術や頸部外切開術への変更を余儀なくされる可能性があります。

・手術中に予期される事象：

出血、口角損傷、口唇裂傷、気道浮腫、^{し が}歯牙損傷

・手術後に予期される事象：

出血、^{えんげ}嚥下障害(食べ物などをうまく飲み込むことができない)、咽頭や喉頭の浮腫(むくみ、腫れる症候)、出血の^{ごえん}誤嚥による窒息、出血による咽頭浮腫・喉頭浮腫による窒息、両側反回神経麻痺(術後やけがなどで声帯を動かす筋肉の動きを支配する神経が麻痺し、声がかすれたり、出なくなったりする)、舌神経麻痺(舌のしびれ)、舌運動障害(構音障害)、開口障害、創感染、皮下気腫(肺や気管からもれた空気が皮下組織にたまり、^{じゅうかくのうよう}痛みがでる)、^{うみ}縦隔膿瘍(左右の肺にはさまれた領域に膿がたまる)

担当医師は、上記のような症状が起きていないか細心の注意を払いながら、安全に試験を進めていきます。気になる症状がみられた場合は、どんなことでもすぐにお伝えください。

10. 臨床試験への参加と辞退について

この試験を説明した医師もしくは担当医師から受けた臨床試験の説明を十分理解した上で、参加するかどうかを自由な意思で決めてください。参加を断ってもよいですし、同意された後で参加を取りやめることもできます。参加を辞退されたとしても不利益を受けることはなく、これまで通り、最善の治療をおこないますので、遠慮することなくお申し出ください。



試験の途中で参加を取りやめた場合は、健康状態を確認するために必要な検査を受けていただくことがあります。また、途中で中止した場合も、それまでの検査結果などを使用させていただきますが、それらを使用してほしくない場合は、その旨を

お伝えください。

また、臨床試験の参加中に、試験継続の意思決定に関わるような新しい情報が得られたときには、すみやかにお知らせします。その際、継続して試験に参加されるかどうかを改めておたずねしますので、ご自身でご判断ください。

11. 臨床試験の中止について

次のような事項が認められた場合は担当医師の判断で試験を中止しますので、ご了承ください。

- 1) 手術時の出血量が 500ml に達した場合
- 2) 試験医療機器の不具合が発生し、手術の継続が困難となった場合
- 3) 循環器・呼吸器・神経系に重篤な麻酔合併症が生じた場合
- 4) 研究責任者や担当医師が試験治療の継続が困難と判断した場合
- 5) 患者さんご自身が中止の申し入れをされた場合
- 6) 重大な試験実施計画書違反が明らかになった場合
- 7) 研究責任者や担当医師が手術を実施できないと判断した場合

12. プライバシーの保護について

臨床試験の結果は、医学雑誌などに発表されることがありますが、その際に患者さんのお名前やご住所などの個人情報が明らかになることはありません。また、医療関係者は患者さんの秘密を守ることを法律により義務付けられていますし、当院のきまりに基づき個人情報保護法に沿って皆様の情報を取り扱いますので、プライバシーが外部に漏れることもありません。



臨床試験の内容を確認するために、試験の関係者*がカルテなどの資料を確認することがありますが、すべての関係者には守秘義務があり、患者さんのプライバ

シーは保護されます。同意文書に署名いただくことで、関係者がカルテ等の内容を
確認することについてもご承諾いただいたものとして取り扱います。

* 試験の関係者：病院職員、研究者、試験が問題なく行われているかを確認する人（モニタ
リング担当者）、倫理審査委員会や厚生労働省の担当者など

13. データの二次利用について

この臨床試験のために集められたデータ・試料を、この研究とは別の目的の研究
で利用することがあります。現時点では、計画・予測されていないものの、将来非常
に重要な検討が必要となる場合です。こうしたデータ・試料の二次利用に関しては、
可能な限り患者さんにあらためてご説明の上、ご同意いただくこととしますが、ご説
明できない場合には、該当する指針（厚生労働省や文部科学省が定める指針）に
基づき研究の情報の公開等を行います。この際も「二次利用」データ・試料に個人
を特定できる情報を含むことはありません。

14. 臨床試験の審査委員会について

京都大学医学部附属病院で行われる全ての臨床試験は、試
験に参加される患者さんの権利と安全を守るために、「京都大
学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院」医の倫理
委員会」で検討され、その意見をもとに病院長が実施を許可し
ています。



また今回の試験は、厚生労働省へ計画書を提出し、許可を得て、「先進医療」と
いう制度のもとで実施されます。

15. 試験資料の開示について

患者さんのご希望により、試験の計画や研究方法に関する資料を閲覧すること

ができます。ご希望がありましたら担当医師にお申し出ください。

16. 費用について

臨床試験参加中にかかる費用のうち、経口的ロボット支援手術にかかる費用は研究費で負担致します。その他、診察費、入院費、試験治療以外の投薬と注射、リンパ節郭清、検査などは健康保険(保険外併用療養)を適用するため、一般診療と同様の自己負担分(1~3割)を患者さんにお支払いいただきます。

なお、本試験では交通費等に対する負担軽減費のお支払いはありません。

17. ^{りえきそうはん}利益相反について

この試験は、厚生労働省などからの補助金を用いて実施されます。本試験の研究責任者と、本試験で用いる手術用ロボットシステムを販売する会社との間には、研究成果に影響を与えるような利害関係はありません。(この利害関係には、金銭および個人の利害関係を含みます。)この点について、研究責任者は「京都大学大学院医学研究科利益相反マネジメントポリシー」にしたがって適切に管理し、京都大学内の「利益相反委員会」の審査と承認を受けています。

18. 健康被害が発生した場合の治療と補償について

臨床試験はこれまでの研究に基づいて科学的に計画され慎重に行われますが、健康被害が生じた場合は、京都大学医学部附属病院において速やかに適切な医療を提供します。その際の医療費はご自身の健康保険を適用し、自己負担分をお支払いいただくこととなります。もしこの試験治療が原因で重大な健康被害が生じた場合には、補償が受けられます。ただし、事実と違う報告をしたり、患者さん自身の重大な過失または故意によりその被害が発生した場合は、補償金が減額された

り受けられないことがあります。補償の詳しい内容については別紙「補償制度の説明文書」をご覧ください。なお、特に重篤な有害事象が発生した場合は、**当院の「臨床研究における重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」**にしたがって適切に対応いたします。

19. 守っていただきたいこと

臨床試験参加中は次の点を守っていただくようお願いいたします。

- 1) 臨床試験参加中はスケジュール通りの来院をお願いします。ご都合がわるくなった場合は日程を調整しますので、なるべく早めにお知らせください。
- 2) スケジュールに規定されている診察や検査は、病気の状態や試験治療の効果を正しく評価するうえで重要です。担当医師の指示通りに、診察や検査にご協力ください。
- 3) 新たに薬を使い始める場合、服用中の薬を変更する場合、他の病院を受診される場合は、事前に担当医師にご相談ください。
- 4) 当院以外の病院に通院されている方は、この試験に参加されることをその病院にお知らせする必要がありますので、担当医師にお伝えください。

上記の内容を守って頂けない場合は、担当医師から試験の中止をお願いすることがあります。

20. 臨床試験終了後の結果の取り扱い

本試験に関わる記録は、試験終了または中止後 3 年間、研究責任者が適切に保管します。臨床試験の結果によって生まれる特許などの知的財産に関する権利は、京都大学のものとなります。

21. 臨床試験に関する研究組織

この臨床試験は厚生労働省からの助成を受けており、京都大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科が主体となって行います。

< 主任研究者 >

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 伊藤壽一

< 副主任研究者/研究責任者 >

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 楯谷一郎

22. お問い合わせ先

この臨床試験について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでもご遠慮なく担当医師、もしくは相談窓口にご相談ください。

< 担当医師 >

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

電話 075-751-XXXX (平日 9:00 ~ 17:00)

< 夜間・休日連絡先 >

京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科(病棟)

電話 075-751-XXXX (24 時間対応)

< 相談窓口 >

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 早期臨床試験部

臨床研究コーディネーター* 担当

電話 075-751-XXXX (平日 9:00 ~ 17:00)

* 臨床研究コーディネーター (Clinical Research Coordinator :CRC) とは？

臨床研究に参加している患者さんの安全を第一に考え、臨床試験がスムーズに行えるようにサポートするスタッフ(看護師、薬剤師、臨床検査技師等)です。臨床試験に関してわからないこと、心配なこと、不安に思われていることなどがありましたら、遠慮なくご相談ください。



京都大学医学部附属病院 病院長殿

臨床試験参加に関する同意文書

臨床試験名：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性に関する多施設臨床試験

本試験に参加するにあたり、説明文書により十分な説明を受け、理解しました。
下記の点を確認した上で、自分の意思で本試験に参加することに同意します。

- | | |
|----------------------|-------------------------|
| (1) 試験への参加は任意であること | (10) 試験計画に関する資料を閲覧できること |
| (2) 他の治療法について | (11) 試験にかかる費用負担について |
| (3) 使用する機器 | (12) 研究の資金源と利益相反 |
| (4) 試験の目的・方法・期間 | (13) 健康被害に対する補償 |
| (5) 参加の基準 | (14) 患者さんに守っていただきたいこと |
| (6) 予想される利益・不利益 | (15) 記録の保存 |
| (7) 試験への参加と辞退の自由について | (16) 特許権等の帰属先 |
| (8) プライバシーの保護について | (17) 研究者の氏名・職名 |
| (9) 試験に係る調査審議について | (18) 相談窓口の連絡先 |

但し、試験参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。
また、説明文書と署名した試験参加に関する同意文書の写しを受け取りました。

同意日：西暦 年 月 日 本人署名：

説明文書をもって説明を行いました。

説明日：西暦 年 月 日

担当医師署名： **耳鼻咽喉科・頭頸部外科**

協力者が補足説明を行なった場合

説明日：西暦 年 月 日

協力者署名：

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
藤原和典	ダヴィンチ手術の実際	手術看護エキスパート	7巻4号	30-34	2013
福原隆宏、藤井太 平、藤原和典、山 崎愛語、片岡英 幸、北野博也	低侵襲経口法手術での i-scan併用高解像度鼻 咽喉スコープを利用し た癌切除範囲の明確化	日本気管食道 科学会会報	64巻6号	375-382	2013
伊藤博之	耳鼻咽喉科 頭頸部外 科領域のロボット支援 手術	日本気管食 堂 学会専門医通 信	47	20-26	2013
伊藤博之、清水顕	経口腔ロボット支援手 術	耳鼻咽喉科・ 頭頸部外科	86	70-73	2013
伊藤博之、清水 顕、鈴木衛、船戸 宣利、勝部泰彰	本邦における経口腔口 ロボット支援手術の現状 と問題点	耳鼻咽喉科展 望	56	323-326	2013