

先進医療B 総括報告書に関する評価表(修正)(告示旧24)

評価委員 主担当： 山口
副担当： 飛田 技術専門委員： 榎本

先進医療 の名称	内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下広汎子宮全摘術
申請医療 機関	東京医科大学病院
医療技術 の概要	<p>da Vinci surgical system (DVSS) は、近年、米国を中心に急速に普及してきた腹腔鏡手術支援ロボットであり、従来の腹腔鏡手術の多くの欠点を補うことに加え、短期間での習熟が可能であると報告されている。広汎子宮全摘術は、子宮頸がんの標準術式であるがその難易度は高く、合併症率が高いとされる。本研究では、根治手術可能な子宮頸がん患者を対象として、DVSSを用いたロボット支援広汎子宮全摘術と従来の腹式広汎子宮全摘術を比較検討し、その有効性・安全性を評価することにより、ロボット支援広汎子宮全摘術の低侵襲性手術としての有用性について検討する。本試験は単群試験であり、ヒストリカルコントロールとして当先進医療参加4施設における2012あるいは2013年の腹式広汎子宮全摘術の短期成績を用いる。</p> <p>○主要評価項目： 出血少量手術成功（出血量300 ml以下、切除断端陰性）</p> <p>○副次評価項目： 1) 手術時間、2) コンソール時間、3) リンパ節郭清個数、4) 摘出検体の適切性、5) 輸血率、自己血準備率、6) 排尿機能、7) ロボット支援広汎子宮全摘術完遂の有無、8) 開腹移行の有無、9) 術後回復経過（術後経口摂取開始、術後入院期間）、10) EQ-5Dによる術後QOL、11) 全生存期間、12) 無再発生存期間、13) 周術期（術中および早期術後）有害事象発生の有無、14) 術後有害事象発生に有無、15) 晩期有害事象発生の有無（心疾患、脳血管障害）、16) 機器の不具合</p> <p>○目標症例数： 100例（登録症例数：100例）</p>

	<p>○試験期間： 2016年4月～2021年10月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果： DVSS を用いた広汎子宮全摘術は、開腹症例を認めず 100%で完遂され、主要評価項目である出血少量手術成功に関して、断端陰性で出血量 300ml 以下は 87/100 例で 0.87、95%信頼区間は 0.788～0.9289（閾値 0.75）であり、高い根治性を担保しつつ大幅な出血減量を認めた。摘出検体の適切性に関しては、断端が陽性であった 3 例はいずれも進行期 2b の症例であり、腔壁ならびに膀胱壁に広範囲の浸潤があったものと推測される。このことから、2b 期以下の症例においては、DVSS を用いることで開腹における広汎子宮全摘術と同等に十分適切な検体を摘出できると考える。全生存期間ならびに無再発生存期間に関しては、術後 1 年での死亡例は認めず、再発に関しては、1b1 期以下では 6.8%と低値である一方で、1b2 期以上では 30.8%と高値を示した。これらは 1 年間のみの結果であるため、引き続き新たな観察研究でその結果を検討する必要がある。以上より、広汎子宮全摘術における本術式の有効性が評価されたものと考え。</p> <p>○安全性の評価結果： 本試験での平均手術時間は 445.6 分であり、ヒストリカルコントロールでは 317 分と手術時間の延長を認めたが、リンパ節の摘出個数、輸血、排尿機能などについてはヒストリカルコントロールの結果とほぼ同様の成績を得ることができた。一方で本試験においては、プロトコル治療が原因での死亡例がなく、重篤な有害事象も 8%と低い発生率に抑えることができた。また、試験機器の不具合に関しては、2 件に認められたが、いずれも DVSS 本体の不具合によるものではなく、DVSS による手術の安全性は確かめられた。以上より、従来の術式に比べ安全性の面で同等あるいはそれ以上の評価が期待できる。</p> <p>○結論： 今回の研究において、手術支援ロボットDVSSを用いることで従来の開腹手術による広汎子宮全摘術と同等の根治性を持って低侵襲手術を行うことができた。今後は、予後に関して継続して検討を行っていくことになる。</p>
<p>臨床研究 登録 ID</p>	<p>UMIN000022278</p>

主担当： 山口構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 開腹手術より出血量は少ないが、遠隔成績など根治性に関しては不明である。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 施設間で、出血量、手術時間、再発率など差が認められており、本技術が標準化・均てん化されているか確認が必要である。	

総合的なコメント欄	<p>今回の主要評価項目である出血量に関しては、本技術が開腹手術より優れていることは明らかになったが、遠隔成績に関しては今後の経過を見なければならない。技術的には各施設の間で、出血量や手術時間に差が認められ、本技術の標準化や均てん化が十分であるか検討が必要である。また、再発率や生存率などについては、開腹手術に比較して劣る可能性もあり、最終的には今後の経過を見なければわからない。また、腹腔鏡下手術との比較も必要である。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	
--	--

副担当： 飛田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験は 47±11 歳、術前の臨床進行期分類 1b1 期から 2b 期の子宮頸癌患者 100 例を対象に、DVSS による広汎子宮全摘術における出血量 300ml 以下かつ切除断端陰性である出血少量手術成功割合を主要評価項目とし、従来の開腹広汎子宮全摘術のヒストリカルデータから設定した閾値 75%と比較する単群試験です。出血少量手術成功割合は 87% (87/100 例) と計画時に期待した 90%に近い結果であり、信頼区間の下限値が 78.8%と閾値 75%を上回ったことから、計画時に設定した基準を満たしています。</p>	

その他の副次評価項目である手術完遂、開腹移行についても全例で開腹手術に移行することなく完遂されています。なお、全生存期間、無再発生存期間については術後 1 年までの評価は報告されましたが、新たな観察研究で引き続き評価する計画となっています。

以上より、従来の開腹術によるヒストリカルデータとの短期成績での比較では DVSS の有効性が示されたと考えるが、長期的な治療効果及び腹腔鏡アプローチとの比較までは未だ不明であることから、B と評価いたしました。

なお、今回の試験で対象となった集団がどういった特性を有しているかを示す人口統計学的な特徴である被験者背景に関する要約の一部が記載されておらず、確認のため、作成されたと記載のある統計解析手順書の提出を求めたところ、統計解析計画書が提出されました。ただし、その中身にもプロトコルに記載されている以上の内容はなく、さらに統計解析の詳細については別途統計解析計画書を作成して規定する旨が記載されているだけでしたので、新たに追加された集計等の解析は事前に規定されていたものかの確認まではできません。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 平均手術時間は開腹手術のヒストリカルデータと比べて延長しているが、有害事象については、報告されている開腹手術及び低侵襲手術と同程度である (Ramirez PT., et al. (2018): Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med 379(20):1895-1904.) ことから、B と評価しています。	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>術中有害事象は 8 件であったが、手術操作に伴う偶発症と考えられる重篤な有害事象が 4 件に認められていることから、B としています。</p>	

技術専門委員： 榎本委員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>主要評価項目である出血量は大幅に減少している。開腹術による広汎子宮全摘術は基靭帯処理や膀胱子宮靭帯処理中に時に思わぬ出血をおこすことを経験する。術野を拡大して観察できるロボット支援下手術は出血のリスクを下げるだけで大きな利点と考える。副次評価項目である手術完遂率も 100%で開腹移行例もなかった。先進医療技術審査部会からの指摘後に改訂された総括報告書で、再発症例の詳細が明らかにされ、IB2 期以下の症例に対しては再発率も開腹術・腹腔鏡下手術と比して優るとも劣らないことが示されたことより A とした。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>登録数の多い4施設において、再発率、平均手術時間等に大きな差があると指摘された点について、この先進医療が開始された頃はIB3期(腫瘍径4cm以上)やII B期の子宮頸癌に対しても広汎子宮全摘術が主治療として選択されていたが、最近はこのような症例に対してはGCRTを主治療として選択することが増えている。実際登録数の多い4施設で再発している症例はIB3期以上の症例がほとんどで(p40)、IB3以上の症例を多く登録した施設Dの再発率が高くなっている。IB2以下の症例で見ると施設Dの再発率が14.3%とやや高いが、再発した3例のうち2例が病理学的に再発の中リスクであったにもかかわらず追加治療を拒んだとのことを考慮すると、IB2以下の症例では施設間の再発率に差があるとは言えない。また、IB2以下の症例の再発率は、腹腔鏡手術や開腹術と比較してほぼ同等である。手術時間に関しては、術者基準を厳しく規定することでばらつきがなくなると考えられる。よってAとした。但し、保険診療に移行する場合には術者基準だけでなく施設基準・対象疾患の進行期を学会等で厳しく規定することが必要と考える。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>この先進医療が始まる際は子宮頸癌の進行期は臨床進行期分類 日産婦 2011 (FIGO2008)を採用していたが、近年改訂があり、現在の進行期分類は日産婦 2020 (FIGO2018, UICC2021)を採用している。旧分類では1B期を最大腫瘍径の大きさによって4cm以下を1B1、4cmを超えるものを1B2としていた。また、リンパ節転移の有無にかかわらず原発巣の広がりによって進行期を決めていた。新分類は</p>	

骨盤あるいは傍大動脈リンパ節転移がなく原発巣の最大腫瘍径が 2 cm以下を 1B1、2-4 cmを 1B2、4 cmを超えるものを 1B3 としている。また、骨盤リンパ節ならびに/あるいは傍大動脈リンパ節転移があるものはⅢ期に分類される。

本邦では広汎子宮全摘術の適応を決める際は原発巣の最大径を重要視するために本コメントでは混乱を避けるために、総括報告書に旧分類によって表記されているものを [UICC2021pT 分類](#) で表記しなおして記載した。なお、表記しなおしたものは赤で示した。

日本産科婦人科学会は、LACC 試験の結果を受けて、日本婦人科腫瘍学会・日本産婦人科内視鏡学会と協議し、特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG: Japanese Gynecologic Oncology Group) に依頼し、本邦における子宮頸癌に対する内視鏡下広汎性子宮全摘術の有効性と安全性を後方視的に検討し下記の論文を発表した。

A retrospective assessment of the safety and efficacy of laparoscopic radical hysterectomy in Japan during the early years following its introduction: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1081S)
Kobayashi et. al. Int J Clin Oncol 2021;26: 417-28

この論文では本邦 22 施設より 251 例の腹腔鏡下広汎性子宮全摘術を受けた症例を解析した。251 例中 8 例は FIGO2008 の進行期分類で T1a2 8 例、T1b1+T1b2 226 例、T2A1、17 例であった。転帰の解析が可能であった症例は T1b1 103 例 T1b2 140 例であったが、それらの、1 年全生存率は T1b1 100%、T1b2 99.2%[94.6-99.9]、2 年全生存率は T1b1 100%、T1b2 96.1% [87.9-98.8] であった。また、1 年無再発生存率、2 年無再発生存率は、T1b1 98.9% [92.5-99.8]、T1b2 87.3% [80.1-92.1]、2 年無再発生存率は、T1b1 95.8% [81.9-99.1]、T1b2 80.4% [68.6-88.2] であった。このデータを今回の「先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3」と比較すると、ロボット支援下広汎性子宮全摘術の 2 年無再発生存率は T1b1 (28 例) 100% (観察期間の中央値 36 ヶ月)、T1b2 (38 例) 100% (観察期間の中央値 37 ヶ月) と小林等の「子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎性子宮全摘術」の報告と比較しても遜色ないデータを示していて、現在保険収載されている子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術に勝るとも劣らない技術と考える。一方、T1b3, T2a, T2b の転帰は症例数が少ないがあまり芳しくない。したがって、この先進医療を保険診療に移行する際は、T1b3, T2a, T2b を対象症例から除くべきと考える。

日本産科婦人科学会は 2018 年に公表された LACC 試験の結果を受けて「子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術について」を 2019 年 3 月 4 日付けで公開し、当該術式を施行する施設の登録制度を運用開始し、その後改訂を経て、「子宮頸癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）に関する指針」を学会 HP に掲載している。

https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=161

その中で、腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）の施設基準および術者基準を厳しく規定し、対象症例を T1a1, T1a2, T1b1, T1b2, T2a1 の範囲を超えないことと制限し、腫瘍細胞が腹腔内に曝露・散布されないように、膣管の切開や子宮の摘出方法に十分注意すると規定している。したがって、今回の先進医療技術も、保険収載されている腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）と同様に施設基準および術者基準を厳しく規定し、対象症例を T1a1, T1a2, T1b1, T1b2, T2a1 の範囲を超えないことと規定し、術式を細かく規定すれば保険診療として実施できると考える。

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧24）

評価委員 主担当： 山口
副担当： 飛田 技術専門委員： 榎本

先進医療 の名称	内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下広汎子宮全摘術
申請医療 機関	東京医科大学病院
医療技術 の概要	<p>da Vinci surgical system (DVSS) は、近年、米国を中心に急速に普及してきた腹腔鏡手術支援ロボットであり、従来の腹腔鏡手術の多くの欠点を補うことに加え、短期間での習熟が可能であると報告されている。広汎子宮全摘術は、子宮頸がんの標準術式であるがその難易度は高く、合併症率が高いとされる。本研究では、根治手術可能な子宮頸がん患者を対象として、DVSSを用いたロボット支援広汎子宮全摘術と従来の腹式広汎子宮全摘術を比較検討し、その有効性・安全性を評価することにより、ロボット支援広汎子宮全摘術の低侵襲性手術としての有用性について検討する。本試験は単群試験であり、ヒストリカルコントロールとして当先進医療参加4施設における2012あるいは2013年の腹式広汎子宮全摘術の短期成績を用いる。</p> <p>○主要評価項目： 出血少量手術成功（出血量300 ml以下、切除断端陰性）</p> <p>○副次評価項目： 1) 手術時間、2) コンソール時間、3) リンパ節郭清個数、4) 摘出検体の適切性、5) 輸血率、自己血準備率、6) 排尿機能、7) ロボット支援広汎子宮全摘術完遂の有無、8) 開腹移行の有無、9) 術後回復経過（術後経口摂取開始、術後入院期間）、10) EQ-5Dによる術後QOL、11) 全生存期間、12) 無再発生存期間、13) 周術期（術中および早期術後）有害事象発生の有無、14) 術後有害事象発生に有無、15) 晩期有害事象発生の有無（心疾患、脳血管障害）、16) 機器の不具合</p> <p>○目標症例数： 100例（登録症例数：100例）</p>

	<p>○試験期間： 2016年4月～2021年10月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果： DVSS を用いた広汎子宮全摘術は、開腹症例を認めず 100%で完遂され、主要評価項目である出血少量手術成功に関して、断端陰性で出血量 300ml 以下は 87/100 例で 0.87、95%信頼区間は 0.788～0.9289（閾値 0.75）であり、高い根治性を担保しつつ大幅な出血減量を認めた。摘出検体の適切性に関しては、断端が陽性であった 3 例はいずれも進行期 2b の症例であり、腔壁ならびに膀胱壁に広範囲の浸潤があったものと推測される。このことから、2b 期以下の症例においては、DVSS を用いることで開腹における広汎子宮全摘術と同等に十分適切な検体を摘出できると考える。全生存期間ならびに無再発生存期間に関しては、術後 1 年での死亡例は認めず、再発に関しては、1b1 期以下では 6.8%と低値である一方で、1b2 期以上では 30.8%と高値を示した。これらは 1 年間のみの結果であるため、引き続き新たな観察研究でその結果を検討する必要がある。以上より、広汎子宮全摘術における本術式の有効性が評価されたものと考え。</p> <p>○安全性の評価結果： 本試験での平均手術時間は 445.6 分であり、ヒストリカルコントロールでは 317 分と手術時間の延長を認めたが、リンパ節の摘出個数、輸血、排尿機能などについてはヒストリカルコントロールの結果とほぼ同様の成績を得ることができた。一方で本試験においては、プロトコル治療が原因での死亡例がなく、重篤な有害事象も 8%と低い発生率に抑えることができた。また、試験機器の不具合に関しては、2 件に認められたが、いずれも DVSS 本体の不具合によるものではなく、DVSS による手術の安全性は確かめられた。以上より、従来の術式に比べ安全性の面で同等あるいはそれ以上の評価が期待できる。</p> <p>○結論： 今回の研究において、手術支援ロボットDVSSを用いることで従来の開腹手術による広汎子宮全摘術と同等の根治性を持って低侵襲手術を行うことができた。今後は、予後に関して継続して検討を行っていくことになる。</p>
<p>臨床研究 登録 ID</p>	<p>UMIN000022278</p>

主担当： 山口構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 開腹手術より出血量は少ないが、遠隔成績など根治性に関しては不明である。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 施設間で、出血量、手術時間、再発率など差が認められており、本技術が標準化・均てん化されているか確認が必要である。	

総合的なコメント欄	<p>今回の主要評価項目である出血量に関しては、本技術が開腹手術より優れていることは明らかになったが、遠隔成績に関しては今後の経過を見なければならない。技術的には各施設の間で、出血量や手術時間に差が認められ、本技術の標準化や均てん化が十分であるか検討が必要である。また、再発率や生存率などについては、開腹手術に比較して劣る可能性もあり、最終的には今後の経過を見なければわからない。また、腹腔鏡下手術との比較も必要である。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	
--	--

副担当： 飛田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験は 47±11 歳、術前の臨床進行期分類 1b1 期から 2b 期の子宮頸癌患者 100 例を対象に、DVSS による広汎子宮全摘術における出血量 300ml 以下かつ切除断端陰性である出血少量手術成功割合を主要評価項目とし、従来の開腹広汎子宮全摘術のヒストリカルデータから設定した閾値 75%と比較する単群試験です。出血少量手術成功割合は 87% (87/100 例) と計画時に期待した 90%に近い結果であり、信頼区間の下限値が 78.8%と閾値 75%を上回ったことから、計画時に設定した基準を満たしています。</p>	

その他の副次評価項目である手術完遂、開腹移行についても全例で開腹手術に移行することなく完遂されています。なお、全生存期間、無再発生存期間については術後 1 年までの評価は報告されましたが、新たな観察研究で引き続き評価する計画となっています。

以上より、従来の開腹術によるヒストリカルデータとの短期成績での比較では DVSS の有効性が示されたと考えるが、長期的な治療効果及び腹腔鏡アプローチとの比較までは未だ不明であることから、B と評価いたしました。

なお、今回の試験で対象となった集団がどういった特性を有しているかを示す人口統計学的な特徴である被験者背景に関する要約の一部が記載されておらず、確認のため、作成されたと記載のある統計解析手順書の提出を求めたところ、統計解析計画書が提出されました。ただし、その中身にもプロトコルに記載されている以上の内容はなく、さらに統計解析の詳細については別途統計解析計画書を作成して規定する旨が記載されているだけでしたので、新たに追加された集計等の解析は事前に規定されていたものかの確認まではできません。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 平均手術時間は開腹手術のヒストリカルデータと比べて延長しているが、有害事象については、報告されている開腹手術及び低侵襲手術と同程度である (Ramirez PT., et al. (2018): Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med 379(20):1895-1904.) ことから、B と評価しています。	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>術中有害事象は 8 件であったが、手術操作に伴う偶発症と考えられる重篤な有害事象が 4 件に認められていることから、B としています。</p>	

技術専門委員： 榎本委員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>主要評価項目である出血量は大幅に減少している。副次評価項目である手術完遂率も 100%で開腹移行例もなかった。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>手術時間は開腹手術に比べて少し長い印象がある、その他の副作用・合併症はそれほど問題にならない。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
--------	---

コメント欄：

この先進医療が始まる際は子宮頸癌の進行期は臨床進行期分類 日産婦 2011 (FIGO2008) を採用していたが、近年改訂があり、現在の進行期分類は日産婦 2020 (FIGO2018, UICC2021) を採用している。旧分類では 1B 期を最大腫瘍径の大きさによって 4 cm以下を 1B1、4 cmを超えるものを 1B2 としていた。また、リンパ節転移の有無にかかわらず原発巣の広がりによって進行期を決めていた。新分類は骨盤あるいは傍大動脈リンパ節転移がなく原発巣の最大腫瘍径が 2 cm以下を 1B1、2-4 cmを 1B2、4 cmを超えるものを 1B3 としている。また、骨盤リンパ節ならびに/あるいは傍大動脈リンパ節転移があるものはⅢ期に分類される。

本邦では広汎子宮全摘術の適応を決める際は原発巣の最大径を重要視するために本コメントでは混乱を避けるために、総括報告書に旧分類によって表記されているものを UICC2021pT 分類 で表記しなおして記載した。なお、表記しなおしたものは赤で示した。

日本産科婦人科学会は、LACC 試験の結果を受けて、日本婦人科腫瘍学会・日本産婦人科内視鏡学会と協議し、特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG: Japanese Gynecologic Oncology Group) に依頼し、本邦における子宮頸癌に対する内視鏡下広汎性子宮全摘術の有効性と安全性を後方視的に検討し下記の論文を発表した。

A retrospective assessment of the safety and efficacy of laparoscopic radical hysterectomy in Japan during the early years following its introduction: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1081S) Kobayashi et. al. Int J Clin Oncol 2021;26: 417-28

この論文では本邦 22 施設より 251 例の腹腔鏡下広汎性子宮全摘術を受けた症例を解析した。251 例中 8 例は FIGO2008 の進行期分類で T1a2 8 例、T1b1+T1b2 226 例、T2A1、17 例であった。転帰の解析が可能であった症例は T1b1 103 例 T1b2 140 例であったが、それらの、1 年全生存率は T1b1 100%、T1b2 99.2%[94.6-99.9]、2 年全生存率は T1b1 100%、T1b2 96.1% [87.9-98.8] であった。また、1 年無再発生存率、2 年無再発生存率は、T1b1 98.9% [92.5-99.8]、T1b2 87.3% [80.1-92.1]、2 年無再発生存率は、T1b1 95.8% [81.9-99.1]、T1b2 80.4% [68.6-88.2] であった。このデータを今回の「先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3」と比較すると、ロボット支援下広汎性子宮全摘術の 2 年無再発生存率は T1b1 (28 例) 100% (観察期間の中央値 36 ヶ月)、T1b2 (38 例) 100% (観察期間の中央値 37 ヶ月) と小林等の「子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎性子宮全摘術」の報告と比較しても遜色ないデータを示していて、現在保険収載されている子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術に勝るとも劣らない技術と考える。一方、T1b3, T2a, T2b の転帰は症例数が少ないがあまり芳しくない。したがって、この先進医療を保険診療に移行する際は、T1b3, T2a, T2b を対象症例から除くべきと考える。

日本産科婦人科学会は 2018 年に公表された LACC 試験の結果を受けて「子宮頸癌に対する腹腔鏡下広汎子宮全摘出術について」を 2019 年 3 月 4 日付けで公開し、当該術式を施行する施設の登録制度を運用開始し、その後改訂を経て、「子宮頸癌に対する腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）に関する指針」を学会 HP に掲載している。

https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=161

その中で、腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）の施設基準および術者基準を厳しく規定し、対象症例を T1a1, T1a2, T1b1, T1b2, T2a1 の範囲を超えないことと制限し、腫瘍細胞が腹腔内に曝露・散布されないように、膣管の切開や子宮の摘出方法に十分注意すると規定している。したがって、今回の先進医療技術も、保険収載されている腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）と同様に施設基準および術者基準を厳しく規定し、対象症例を T1a1, T1a2, T1b1, T1b2, T2a1 の範囲を超えないことと規定し、術式を細かく規定すれば保険診療として実施できると考える。

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1

先進医療技術名： 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下広汎子宮全摘術

2022年5月5日

(東京医科大学・井坂恵一)

1. LACC trial の結果を受けて、日本産科婦人科学会では腹腔鏡下子宮悪性手術（子宮頸癌に限る）の指針として「腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）を実施する場合、先進医療等で認められていた適用疾患（I A1 期・I A2 期・I B1 期・II A1 期の子宮頸癌）（日産婦 2011 進行期分類）の範囲をこえない。」とある。また、腹腔鏡下広汎子宮全摘術が行われた I A2・I B1・I B2・II A1 期（日産婦 2011, FIGO 2008）の子宮頸癌 251 例について予後因子が検討された本邦の報告では腫瘍径が 2cm をこえる症例とリンパ節郭清後に経腹的に体外へ搬出することが再発のリスクを上昇させたと報告されている(Int J Clin Oncol 2021;26: 417-28)。したがって、FAS100 例のうち術後に子宮体癌と判明した症例とリンパ節郭清をしなかった症例を除く全 98 例のデータについては、1 年無再発生存率だけでなく、観察期間内の再発の有無を確認するとともに、再発した全症例の臨床データにつきこの観点から解析を要すると考えられるため、以下のデータをご提出いただきたい。

- ①各症例のこれまでの観察期間
- ②各症例の全生存期間
- ③各症例の無再発生存期間
- ④術後に放射線治療や化学療法等の補助治療を行った症例の明示
- ⑤pT1B1 症例については腫瘍径が 2 cm未満か、2~4 cmか（UICC TNM2021 分類の）T1B1 か、T1B2 かの明示
- ⑥無再発生存期間に関して 25 ページの表について術後病理診断の pT を、UICC TNM2021 に書き換えて、再作成した表

【回答】

各症例の①観察期間、②全生存期間、③無再発生存期間、⑤UICC TNM2021 分類、ならびに現在までの再発、死亡症例を下記の表に記載いたしました。

登録 番号	UICC TNM 2021 分類	観察期間 (月)	全生存期 (月)	無再発生 存期間 (月)	再発	死亡
1	2b	60	60	60		
2	1b1	61	61	61		
3	1b1	63	63	63		
4	1b2	58	58	58		
5	1a1	60	60	60		
6	2a2	56	56	56		
7	2b	60	60	60		
8	2a2	61	61	24	○	
9	1b2	55	55	55		
10	1b3	46	46	7	○	○
11	2b	18	18	7	○	○
12	1b1	53	53	53		
13	1b2	51	51	51		
14	1b2	49	49	49		
15	1b2	54	54	54		
16	1b1	48	48	36	○	
17	1b2	36	36	24	○	
18	1b3	31	31	12	○	○
19	1b1	53	53	53		
20	1b1	48	48	48		
21	1b2	49	49	49		
22	1b3	37	37	37		
23	1b2	49	49	49		
24	2b	49	49	10	○	
25	1b2	52	52	52		
26	1b1	49	49	49		
27	is	48	48	48		
28	2b	48	48	48		
29	2b	50	50	50		
30	is	49	49	49		
31	1b1	49	49	49		
32	1b1	49	49	49		
33	1b1	48	48	48		

登録 番号	UICC TNM 2021 分類	観察期間 (月)	全生存期 (月)	無再発生 存期間 (月)	再発	死亡
34	1b1	49	49	49		
35	2b	48	48	13	○	
36	1b2	47	47	47		
37	1b2	47	47	47		
38	2a1	49	49	9	○	
39	1b2	48	48	48		
40	1b2	46	46	46		
41	1b3	25	25	7	○	○
42	2b	44	44	11	○	○
43	is	37	37	37		
44	1b2	33	33	11	○	
45	1b2	15	15	7	○	○
46	1b2	36	36	36		
47	1b2	37	37	37		
48	1b2	40	40	40		
49	2b	22	22	8	○	○
50	1a1	36	36	36		
51	1b1	36	36	36		
52	1b3	43	43	43		
53	1b2	36	36	36		
54	2b	36	36	17	○	
55	1b2	36	36	36		
56	2b	42	42	34	○	
57	1b2	36	36	36		
58	1b2	36	36	4	○	
59	1b2	32	32	10	○	
60	1a1	36	36	36		
61	1b1	37	37	37		
62	1b1	36	36	36		
63	削除					
64	1b3	37	37	37		
65	削除					
66	1b3	36	36	36		

登録 番号	UICC TNM 2021 分類	観察期間 (月)	全生存期 (月)	無再発生 存期間 (月)	再発	死亡
67	1b3	38	38	38		
68	2a1	39	39	39		
69	1b1	38	38	38		
70	1b2	37	37	37		
71	1b2	37	37	37		
72	1b2	36	36	6	○	
73	1b1	36	36	36		
74	1b1	37	37	37		
75	1b2	37	37	37		
76	1b1	36	36	36		
77	1b2	37	37	37		
78	1b2	26	26	26		
79	1b1	24	24	24		
80	1b1	6	6	6		
81	1b1	26	26	26		
82	1b1	25	25	25		
83	1b2	25	25	25		
84	1b1	24	24	24		
85	1b3	26	26	25	○	
86	1b1	30	30	30		
87	1b1	24	24	24		
88	1b2	25	25	25		
89	1b1	32	32	32		
90	1b2	24	24	24		
91	1b2	25	25	25		
92	1b2	8	8	8		
93	1b2	24	24	24		
94	1b2	25	25	25		
95	1b1	24	24	24		
96	2a1	25	25	25		
97	1b1	25	25	25		
98	1b2	24	24	24		
99	2a1	25	25	25		

登録 番号	UICC TNM 2021 分類	観察期間 (月)	全生存期 (月)	無再発生 存期間 (月)	再発	死亡
100	中止					
101	1b2	25	25	25		

④術後に放射線療法や化学療法などの補助療法を行なった症例に関しては、試験実施計画書の 8.5 後治療の項目に「プロトコル治療完了後は新病変が確認されるまでは後治療を行わない。ただし、術後再発リスク因子を有する症例に関しては、術後再発リスク評価（表 E）にしたがって後治療を考慮する。また、切除断端陽性が確認された場合または子宮癌以外の疾患であった場合の後治療は規定しない。」と記載してありますが、主および副次評価項目として設定しておらず、今回は各施設からの情報収集は行なっておりませんでした。

⑥「無再発生存期間に関して 25 ページの表について術後病理診断の pT を、UICC TNM2021 に書き換えて、再作成した表」に関しては、下記のように再作成いたしました。

術後病理診断 (pT)	症例数 (%)	再発症例数	再発率 (%)
is	3 (3.1)	0	0.0
1a1	3 (3.1)	0	0.0
1a2	0 (0.0)	0	0.0
1b1	28 (28.6)	0	0.0
1b2	38 (38.8)	5	13.2
1b3	9 (9.2)	2	22.2
2a1	4 (4.1)	1	25.0
2a2	2 (2.0)	1	50.0
2b	11 (11.2)	4	36.4
総数	98 (100)	13	13.3

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名： 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下広汎子宮全摘術

2022年5月10日

(東京医科大学・井坂恵一)

1. 新しい技術であり、施設間の技術格差が懸念されます。再発率、手術時間や出血量、合併症の発生率に関して、参加施設間に格差が無かったでしょうか。

【回答】

登録症例の多い4施設について下記の表のごとく検討したところ、主評価項目である平均出血量はいずれも300ml以下の低値を示しましたが、手術時間には偏りが認められました。これは各施設間における広汎子宮全摘術の術式の進め方や術者の技量の違いによるものと考えます。合併症の発生率は、各施設間で多少ばらつきを認めますが、開腹手術比べるといずれも少ない結果を示しております。再発率に関しては、施設間の偏りが認められましたが、1b3以上の症例を施設C(50%)およびD(30.1%)は他施設に比べ多く施行したことがその要因と考えられました。

施設	症例数	再発数	再発率 (%)	平均手術時間 (min)	出血量 (ml)	合併症数	合併症率 (%)
A	12	1	8.3	618	169	2	16.7
B	16	2	12.5	311	93	2	12.5
C	16	6	37.5	498	198	3	18.8
D	33	9	27.3	387	117	1	3.0

2. 9.6 データの品質保証について、

「内視鏡下に手術操作を行っている全過程（後治療として実施した腹腔鏡手術も含む）をビデオ記録として保存する。

以下のいずれかに該当する場合、研究事務局はビデオ記録を確認する。

1) 術中に重大なプロトコル違反が生じた場合

2) 周術期有害事象（術中）の発現が報告された場合

3) その他、研究事務局が必要と判断した場合」

とあり、「術中有害事象は、8件（発生率：8%）であったが、このうち手術操作に伴う偶発症と考えられる重篤な有害事象は4件発生した。」と報告されています。ビデオ記録を研究事務局の誰がどのように検証し、判定記録したのでしょうか。

【回答】

術中の有害事象は、腸管損傷、血管損傷、尿路損傷、神経損傷の4件の報告がありました。

腸管損傷（術後人工肛門を設置）に関しては、当該施設の安全管理委員会で検証され腸管の菲薄化による穿孔によるものと判断された事例であり、術者から電話にてその状況を詳細に聴取したので事務局によるビデオの検証は行いませんでした。

血管損傷は、術中の修復により術後出血量は290mlでした。尿管損傷は術後に尿管狭窄が出現し尿管ステント挿入にて軽快、神経損傷は閉鎖神経麻痺の疑いがあるも経過観察にて軽快した症例ですが、いずれも術中損傷の疑いが持たれた事例です。これらは、広汎子宮全摘術では比較的頻繁に発生する合併症であります。その程度が重症でなかったことからビデオによる症例検証を失念しておりました。

3. 11.4.7 有効性の評価に関して、「全生存期間ならびに無再発生存期間に関しては、術後1年での死亡例は認めず、再発に関しては、1b1期以下では6.8%と低値である一方で、1b2期以上では30.8%と高値を示した。これらは1年間のみの結果であるため、引き続き新たな観察研究でその結果を検討する必要があります。」とありますが、再発例の中にはその後の死亡例も認められ、現時点では本術式の根治性に関して大きな疑問があると結論すべきではないでしょうか。

【回答】

現時点での1b期（UICC TNM2021: 1b1, 1b2, 1b3）の観察期間の中央値は48ヶ月で生存率は94.7%、同じく2期の観察期間の中央値は48ヶ月で生存率は82.4%です。これは、日本における子宮頸癌の開腹手術を主体とした5年生存率、1b期90.2%、2期72.1%（日本産科婦人科学会腫瘍委員会）と比較しても現時点ではまだ劣っておりません。今後、開腹手術とロボット支援手術における予後の優劣性を評価する上で5年生存率が明らかとなるまでの観察研究が必要と考えました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名： 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下広汎子宮全摘術

2022年5月10日

（東京医科大学・井坂恵一）

1. 照会回答1-1 「⑥無再発生存期間に関して 25 ページの表について術後病理診断の pT を、UICC TNM2021 に書き換えて、再作成した表」に関して、以下のように再作成をお願いします
- ・ pT 別の①症例数 ②（観察期間中の）再発数とその割合 ③死亡数とその割合
 - ・ pT 別の観察期間の（最小・最大・中央値）
 - ・ pT 別の①2年無再発生存率 ②3年無再発生存率

【回答】

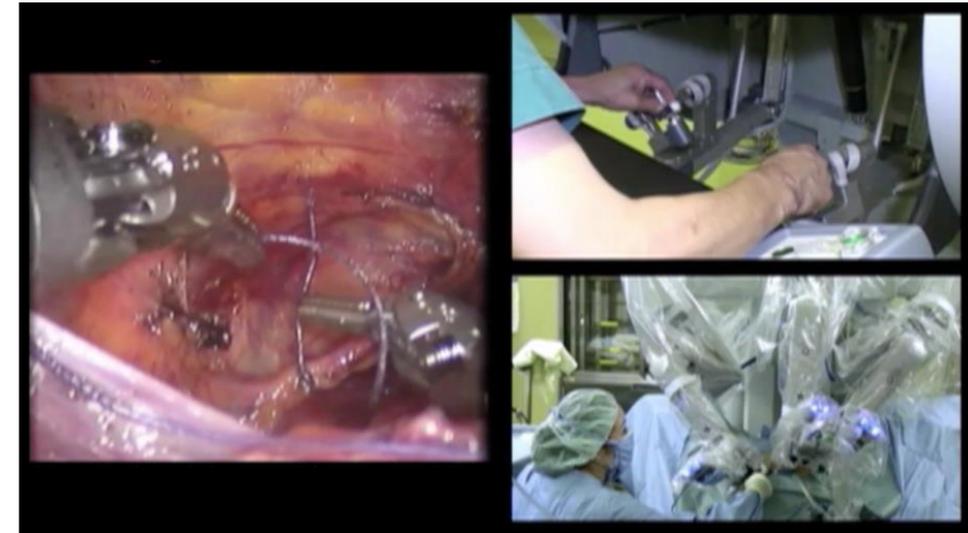
下記表を再作成いたしました。

術後病理診断 (pT)*	症例数	再発数 (%)	死亡数 (%)	観察期間 (月) の中央値 (最小-最大)	2年無再発 生存率 (%)	3年無再発 生存率(%)
<1b1	6	0 (0)	0 (0)	42.5 (36-60)	100	100
1b1	28	1 (3.6)	0 (0)	36.5 (6-63)	100	94.4
1b2	38	6 (15.8)	1 (2.6)	36 (8-58)	100	83.8
1b3	9	6 (44.4)	3 (33.3)	37 (25-46)	66.7	55.6
2a	6	2 (33.3)	0 (0)	44 (25-61)	66.7	50
2b	11	7 (63.6)	3 (27.3)	48 (18-60)	45.5	36.4
総数	98	22 (22.4)	7 (7.1)	48 (6-63)	82.3	74.0

以上

子宮頸癌患者を対象としたda Vinciサージカルシステム（DVSS）による ロボット支援広汎子宮全摘出術

（先進性）当該医療の先進性は、従来の腹腔鏡手術の利点である低侵襲を保持した上で、腹腔鏡手術の完成度を飛躍的に向上し得る点にある。3次元視野、自由度の高い鉗子、手ブレ防止機構などを有する当該機器使用の手術は、低侵襲性、確実性、機能性に関して外科手術手技の革命と言っても過言ではない多くの利点が得られる可能性がある。



サージョン
コンソール

腹腔内術野

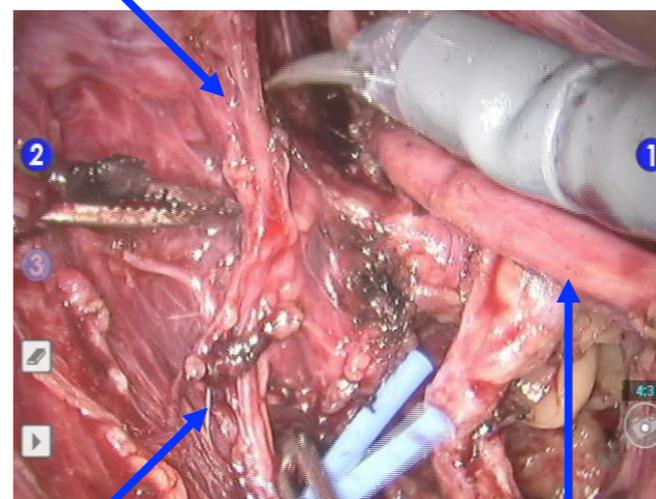
外観

（概要）根治的広汎子宮全摘出術は、比較的早期の子宮頸癌に対する最も一般的な治療法であるが、小骨盤腔の狭く深い部位での手術操作を余儀なくされることから手技的難易度は高く、他の開腹手術に比べて出血量が多くなる侵襲性の高い術式である。一方、腹腔鏡手術は、開腹手術に比し出血量が少なく、術後疼痛が軽微であるなど多くの利点を有するが、開腹手術に比べ難易度の高い術式であることは否めない。本臨床研究では、出血少量手術成功を主要評価項とすることでロボット支援広汎子宮全摘出術のメリットとして期待される低侵襲性を評価する。出血量少量（出血量300ml以下）かつ切除断端陰性を達成できた場合の出血少量手術成功について、従来の腹式広汎子宮摘出術をヒストリカル・コントロールとして比較検討する。

（効果）開腹手術に比し、出血量の減少、入院期間の短縮などが認められ、また従来の腹腔鏡手術に比し手技の習得が格段に容易であるため習熟期間が短く、導入期であっても良好な手術成績が残せる。手術成績に加え導入期の患者側のデメリットを大幅に軽減できることが従来の開腹手術・腹腔鏡下手術との大きな相違点となる。

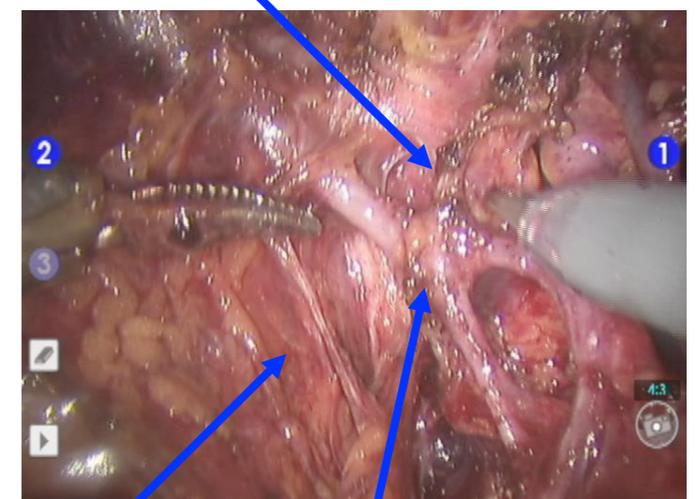
子宮枝

膀胱静脈



下腹神経

尿管



下腹神経

深子宮静脈