

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山口 俊晴 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正（整理番号B039）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正
適応症等：上肢骨の変形（変形治癒骨折、骨端線障害・先天奇形に起因する上肢変形）
内容： （先進性） 本技術の先進性は、CTデータを用いた術前3次元シミュレーションに基づいて設定された骨切り面・ドリルホール位置をガイドするカスタムメイド手術ガイドと、矯正後の骨形状に最適化したカスタムメイド骨接合プレートを用いることで、従来の治療法では望めなかった高度に正確な上肢の矯正骨切術を簡易な手術手技で実現することにある。 （概要） 外傷による骨折変形癒合や骨端線障害、先天奇形などにより上肢骨が変形すると機能障害（関節可動域障害、不安定性、疼痛など）を生じ、日常生活動作が障害される。機能再建には、解剖学的に正確な矯正が必須であるが、従来の矯正骨切術では矯正が不完全で機能障害が遺残することが高頻度にかかる。これに対して我々は、CTデータを用いて矯正手術をシミュレーションする方法と、シミュレーションを実際の手術で正確に実施するためのカスタムメイド手術ガイドとカスタムメイド骨接合プレートを開発した。カスタムメイド手術ガイドを骨の該当部分に設置してスリットやドリル孔どおりに骨切・ドリリングを行い、カスタムメイド骨接合プレートとネジで骨を固定するだけで、極めて正確な三次元的矯正が可能となる。そこで、上肢骨の変形を有する患者16名を対象に、術後52週における単純X線画像計測値から計算される術後遺残する最大変形角を主要評価項目とする臨床研究を計画した。 （効果） 新鮮屍体を用いた模擬手術実験では予定通りの手術が可能で、術前後に取得したCTデータから計測した矯正誤差は 2.0° 、1.5 mm以下と高精度であった。正確な矯正は術後の上肢機能の向上につながる。また、個々の患者に形状最適化されたプレートは、従来

のベンディングプレート*でしばしば問題となった術中・術後の折損や、プレート辺縁・尖端でのスキントラブルを回避しつつ、矯正した位置を強力に固定・保持し、術後早期の運動訓練と機能回復を促進する。さらに、本手術方法では手術手技が簡易化されるために、手術成績のばらつきや合併症率、再手術率の低減にもつながる。

*術中に骨形状に合うように術者が曲げ加工を行うプレート。曲げ加工に伴うプレート強度の低下が問題になる他、加工が容易でなく、完全には骨にフィッティングさせることも多くの場合不可能である。

(先進医療に係る費用)

本治療に要する総費用は1,187,350円である。その内、先進医療にかかる費用は525,000円である。先進医療にかかる費用は、全額を大学の研究費より負担する。そのため、患者負担は0円である。

申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成26年10月9日（木） 16:00～17:20

(第22回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第22回先進医療技術審査部会 資料1－2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B039 に対する第22回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第 22 回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成 26 年 10 月 9 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B039)

評価委員 主担当： 山本
副担当： 山中 副担当： 田島 技術委員： 戸山

先進医療の名称	カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	矯正骨切術の対象となり、従来の「上肢カッティングガイド」及び「上肢カスタムメイドプレート」では対応できない変形治癒骨折、骨端線障害・先天奇形に起因する上肢変形で、(1)隣接関節障害（可動域障害、不安定性、疼痛、変形性関節症）、(2)精神的苦痛あるいは社会参加の制限のいずれかを持つ患者を適応とし、正確な上肢骨の矯正による可動域の拡大を図る技術である。 手術は全身麻酔で、患肢の変形部位の骨を展開・露出、カスタムメイド手術ガイドを変形部位に設置し、必要に応じて、術中透視や X 線撮影を行って位置確認する。ガイドに設けたスリットとドリル孔に従って、骨切り、スクリュー孔作成を行う。骨をおおよそ矯正後、カスタムメイド骨接合プレートをスクリューで固定、設置を確認し、筋膜、皮下、皮膚を縫合、ドレーンを留置して終了する。 主要評価項目は、単純 X 線画像計測値から計算される術後遺残最大変形角、副次評価項目は 1) X 線による各方向の変形角 2) 橈尺骨長差の評価（橈骨あるいは尺骨が対象部位である場合のみ）3) X 線学的骨癒合評価 4) 臨床評価（隣接関節可動域、隣接関節不安定性、疼痛、握力、患者立脚型評価、患者満足度）5) CT モデルを用いた矯正程度評価 6) 手術に対する簡便さ評価 7) 臨床検査評価（白血球数、CRP）8) 有害事象評価である。 予定症例数は 16 例である。

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 特段の問題はない。		

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：戸山

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ ☐ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ ☐ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ ☐ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 外傷後や奇形などによる四肢骨の変形に対して矯正骨切術は時々行われている手術です。従来の方で対応が難しい難治例等に対して、個々の症例に対応したカスタムメイド手術は有用であり、先進医療として採用して良い技術と思います。申請施設は実績もあり、今回の体制も問題ないようです。採用として宜しいと思います。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ ☒ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ ☐ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 1. 未成年用の説明文書に、カスタムメイド手術ガイドとカスタムメイド骨接合プレートのそれぞれが、どのような医療機器で、本臨床試験が従来の治療法とどのように異なるかの説明を、分かり易く丁寧に書き加える必要がある。 2. 成人用及び代諾者用の同意文書が無い。 3. 成年用・代諾者用の説明文書に、未成年用の説明文書に記載されている相談窓口の内線番号を記載し、空欄になっている未成年用の説明文書の相談窓口を補充する必要がある。 4. 補償については保険加入し適切に対応されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 上記コメント欄記載の問題点が解消すれば、適としてよい。		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） - 実施計画書については時間をかけて練られている。CRF についても特段異存はない。 - 対面助言記録によれば、機器の一部変更承認申請にあたって、非臨床試験のみでその有効性・安全性を評価し、今回の先進医療の結果は、申請の際の参考資料として利用されるとの記載がある。これらのスキームについては理解するが、今回の先進医療の位置づけが現行の書類の記載ではわかりづらいので、先進医療実施届やロードマップに簡潔にまとめられることを要望します。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	16 例	予定試験期間	研究実施許可日から 2017 年 7 月 31 日まで(被 験者登録は 2016 年 6 月 30 日まで)	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 1. 未成年用の説明文書に、カスタムメイド手術ガイドとカスタムメイド骨接合プレート のそれぞれが、どのような医療機器で、本臨床試験が従来の治療法とど のように異なるかの説明を、分かり易く丁寧に書き加える必要がある。				

2. 成人用及び代諾者用の同意文書が必要である。
3. 成年用・代諾者用の説明文書に、未成年用の説明文書に記載されている相談窓口の内線番号を記載し、空欄になっている未成年用の説明文書の相談窓口を補充する必要がある。

コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）

今回の試験は、適応外の医療機器や現行品の改良機器の承認（認証）のための臨床評価における参考資料としての位置づけと考えられる。医療機器においては承認（認証）獲得の道筋が医薬品と異なるため、このような位置づけの試験も先進医療Bとして許容可能と考える。

先進医療B039 に対する第22回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正

2014年10月28日

所属：大阪大学医学部附属病院整形外科

氏名：村瀬 剛

1. 本臨床試験は未成年の症例も対象としており、15歳以上20歳未満の症例を対象にした説明文書につき、カスタムメイド手術ガイドとカスタムメイド骨接合プレートの各々がどのような医療機器で、本臨床試験が従来の治療法とどのように異なるかに関する説明を分かりやすく丁寧に修文されたい。

【回答】

ご指摘に従い、未成年用の説明文書に、『4. この臨床研究で使う医療機器について』と『7. 他の治療方法について』の項を新たに設けて、カスタムメイド手術ガイドとカスタムメイド骨接合プレートの説明及び本臨床試験が従来の治療法とどのように異なるかに関する説明を追記いたしました。

2. 成年用・代諾者用の同意文書が無いため、整備されたい

【回答】

成人用及び代諾者用の同意文書につきましては、提出漏れがあり大変申し訳ありません。

同意文書の提出をもって、回答とさせていただきます。

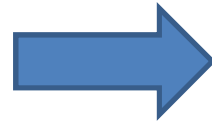
3. 未成年用の説明文書に記載されている相談窓口の内線番号が成年用の説明文書に記載されておらず、他方未成年用の説明文書の相談窓口欄が未記載になっているため、説明文書の記載及び相談窓口体制を整備されたい。

【回答】

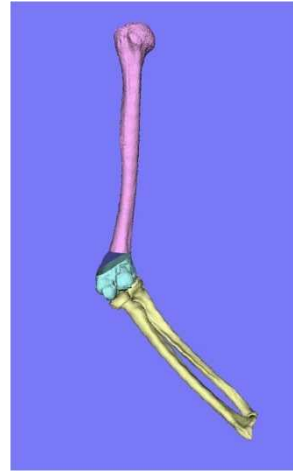
ご指摘いただいた未成年用説明文書の“相談窓口”は、実施の際に担当コーディネーター名を手書きで記入することを想定しておりました。

未成年用の説明文書の『11. 「臨床研究の相談窓口」』につきまして、成年用・代諾者用の説明文書と用語を統一させて、修正いたしました。

医療技術の概要図



CT撮影



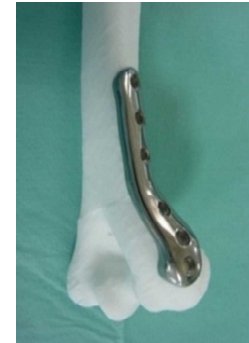
コンピュータ上で
手術シミュレーション



作成

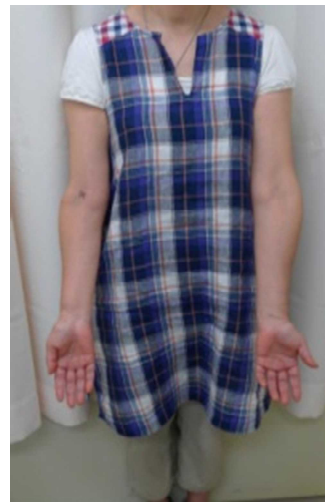


カスタムメイド
手術ガイド

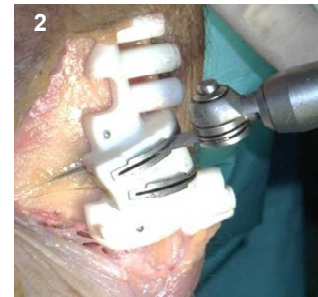
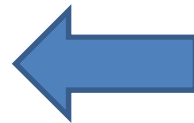


カスタムメイド
骨接合プレート

(ナカシマメディカル株式会社)



複雑な変形を正確に矯正



カスタムメイド手術ガイドを骨に当て(1)、スリットに従い骨切を行い(2)、カスタムメイド骨接合プレートで固定する(3)

薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：上肢カッティングガイド、上肢カスタムメイドプレート

適応疾患：上肢骨の変形（変形治癒骨折、骨端線障害・先天奇形に起因する上肢変形）

先行研究

- ・新鮮凍結屍体を用いた模擬手術試験(3回実施、合計13献体16上肢)
- ・全例予定通りの手術が可能であった
- ・矯正誤差 2° 、1mm未満と極めて良好な結果が得られた

先進医療

- ・試験名:カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形を矯正するためのデバイス・インプラントの安全性及び有効性に関する臨床研究
- ・試験デザイン:単群オープン試験
- ・期間:研究実施許可日～2017年7月31日
- ・被験者数:16例
- ・主要評価項目:手術後52週における単純X線画像計測値から計算される術後遺残する最大変形角
- ・副次評価項目:X線による各方向の変形角、橈尺骨長差の評価、骨癒合評価、臨床評価、CTモデルを用いた矯正程度評価、手術に対する簡便さ評価、臨床検査評価、有害事象評価

ナカシマメディカルより
薬事承認申請
(一部変更)

参考資料として添付

欧米での現状

薬事承認:米国(有・☒) 欧州(有・☒)

ガイドライン記載:(有・☒)

進行中の臨床試験(有・☒)

当該先進医療における

選択基準:矯正骨切術の対象となる変形治癒骨折、骨端線障害・先天奇形に起因する上肢変形、年齢が10歳以上、75歳以下

除外基準:高度の骨の短縮を伴う、全身麻酔が不適当、試験機器あるいはその成分材料に対する過敏症、CTによるシミュレーションが困難、等

予想される有害事象:スクリューのゆるみ、スクリュー/プレートの折損、骨癒合遷延/偽関節、異物残存(ガイドの破片など)、深部感染

【別添 1】「カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

- ・なし

【別添2】「カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：上肢骨の変形（変形治癒骨折、骨端線障害・先天奇形に起因する上肢変形）

効能・効果：従来の「上肢カッティングガイド」及び「上肢カスタムメイドプレート」では対応できない上肢骨の変形に対する正確な上肢骨の矯正

【病因・病態】

対象疾患は、上肢骨が正常範囲を超えて変形している長管骨変形である。変形に伴って機能障害（隣接関節の可動域制限、疼痛、不安定性、進行性の二次性関節症など）を呈し、時に変形による精神的苦痛や社会参加への制限が問題となる。病因として、外傷（骨折変形治癒）、骨端線障害などの成長障害、先天奇形がある。骨折変形治癒は、不適切な治療を受けたことにより生じた骨折後の遺残変形であり、成長障害は、骨の成長を司る骨端線（骨の端に存在する成長軟骨帯）が外傷や感染によって小児期に障害された結果生じる骨変形、先天奇形は、先天的な原因により引き起こされる様々な上肢変形である。上肢の特徴である無痛性の安定した広い可動域を再獲得するためには、解剖学的に正確な矯正が必須と考えられている。

【疫学】

我が国における上肢変形の罹患率・傾向は明らかにされていないが、海外の先進国と同様であると考えられる。四肢長管骨骨折の数～60%程度が変形治癒すると考えられており、変形の程度が中等度以上になると隣接関節に運動時痛や可動域制限などの機能障害が生じる。

【標準治療と予後】

四肢の骨変形に対する標準治療として、矯正骨切術が行われる。単純X線画像を用いて手術計画を立て、それに基づいて術中X線撮影や透視でコントロールしながらマニュアル操作で骨切・矯正・内固定を行う方法である。しかし、この方法では正確性に限界があるため、矯正が不完全で機能障害が遺残することが高頻度（～60%）に起こる。

【併存疾患及び合併症】

対象疾患に起因する特徴的な併存疾患及び合併症は特にない。

【対象疾患の設定根拠】

上肢骨の変形は機能障害や精神的苦痛を伴う疾患である。しかし、上肢骨変形に対する標準治療である従来の矯正骨切り術は、矯正の正確性に限界があり、上記の如く術後高頻度に機能障害が遺残する。そのため、骨変形に対する正確な矯正を可能とする治療

法の確立が必要であると考え、対象疾患に設定した。

【試験物の概要】

- 1) カスタムメイド手術ガイドは、骨の特徴的な表面形状に適合するようにCTデータをもとに患者毎に設計された樹脂製の手術ガイドである。骨に正確に嵌合し、手術ガイド本体に設けられたスリットやドリルホールに従って骨切りやドリリングを行うことで、術前計画どおり手術が可能となる。1990年代に欧州で開発され、主に人工関節を術前計画どおり設置するための骨切り用のガイドとして欧米の手術インプラント会社により既に実用化されている。上肢の変形矯正に対しては、矯正骨切り用のカスタムメイド手術ガイドが2013年6月に薬事承認を受け、2014年1月に保険収載予定である。

骨接合プレートは、カスタムメイド手術ガイドを用いて骨切、矯正切断された骨を固定するプレートであり、カスタムメイド手術ガイドと同様に、CTデータをもとに患者ごとにカスタマイズして作成されたものである。カスタムメイド手術ガイドと組み合わせて使用することで、術前シミュレーションどおりの上肢変形矯正をきわめて正確に行う方法を我々は発案し、2008年より手法の開発と新鮮屍体標本を用いた模擬手術実験を繰り返し行い、その実用性を検証してきた。

本法は、従来の矯正骨切術に比して、精度・再現性を飛躍的に高め、手術手技を簡易化することが可能で、ひいては上肢矯正手術の成績向上に貢献すると考えられる。

- 2) 製造方法等

カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートは、大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科）において行われるCTベースの手術シミュレーションに基づき、ナカシマメディカル株式会社が設計・製造する。カスタムメイド手術ガイドは、積層造形法により医療用樹脂で製造する。カスタムメイド骨接合プレートは、三次元切削加工により医療用チタン材料で製造する。いずれもQMSに準拠して製造する。

【これまでの前臨床試験、臨床研究及び臨床試験の結果の要約】

- 1) 前臨床試験

本臨床研究の医療機器であるカスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートについて、生物学的安全性及び機械的安全性に関する前臨床安全性試験を実施した。有効性に関しては、カスタムメイド手術ガイドにカスタムメイド骨接合プレートを組み合わせた模擬手術を3回実施した。

- (1) 生物学的安全性試験

実施した生物学的安全性試験の項目及び結果の概略を表1に示した。

表1：生物学的安全性試験の試験項目及び結果

構成製品	試験名	結果
カスタムメイド手術ガイド	細胞毒性試験 (ISO 10993-5)	細胞毒性なし
	皮膚感作性試験 (モルモット Maximization 法)	皮膚感作性なし
	皮内反応試験 (ISO 10993-10、ISO 10993-12)	陰性
	無菌試験 (薬食監麻発第 0330001 号)	無菌
カスタムメイド骨接合プレート	無菌試験 (ISO/TR13409)	無菌

(2) 機械的安全性試験

実施した機械的安全性試験の項目及び結果の概略を表2に示した。

表2：機械的安全性試験の試験項目及び結果

構成製品	試験名	結果
カスタムメイド手術ガイド	原材料の引張強度試験 (ASTM D638)	滅菌後 6 ヶ月以内では強度低下なし
カスタムメイド骨接合プレート	原材料の引張強度試験 (ASTM F136-02)	加工前後で強度の差はなし
	原材料の溶出試験 (JIS T0304)	溶出の確認できず(溶出物なし)
	プレートの静的荷重試験 (JIS T0313)	亀裂・損傷等は認められず
	プレートの強度比較試験 (JIS T031)	既承認品と比較し、プレートの弾性限界荷重平均値は既承認品の平均値以上
	プレートの組合せ圧縮曲げ疲労試験 (JIS T0313)	亀裂・損傷等は認められず

(3) 有効性試験

カスタムメイド手術ガイドにカスタムメイド骨接合プレートを組み合わせ手術方法に関しては、実際の手術に極めて近い条件下に新鮮屍体標本（献体）を用いた模擬手術実験を3回実施した。上腕骨遠位部と橈骨遠位部に、それぞれ15°の外反変形と15°の掌屈変形の骨切りをあらかじめ計画し、それが可能となるカスタムメイド手術ガイドと、術後の骨形状に正確に適合するカスタムメイド骨接合プレートを準備した。3回の有効性試験(模擬手術)は、方法等の修正、調整を行いながら順次実施し、手術ガイド、カスタムメイドプレートの矯正誤差について検討した。3回の有効性試験の結果、誤差の少ないことが確認された。順次実施した3回の有効性試験の概略は、表3に示した。

表3：有効性試験の実施時期及び方法・結果の概略

	実施期間	方法	結果(平均)
1	2011年 3月2日～ 3月3日	2体4上肢を用いて、カスタムメイド手術ガイドの設置位置について予備的に検証した。	- 上腕骨遠位部誤差：2.3°、0.4 mm - 橈骨遠位部誤差：1.6°、0.4 mm
2	2011年 10月11日～ 10月13日	5体6上肢を用いてガイドと矯正精度を検証した。	- 手術ガイド設置位置の誤差 上腕骨遠位部：1.6°、1.2 mm 橈骨遠位部：で2.0°、0.7 mm - カスタムメイドプレート設置後の矯正誤差 上腕骨遠位部：4.6°、0.5 mm 橈骨遠位部：2.5°、0.5 mm
3	2012年 9月5日～ 9月7日	前2回の実験結果を参考にガイドとプレートの改良を行い、6体6上肢で検証した。手術ガイドには術中により正確な位置を確認できるリファレンスピンスリーブを付けた。	- 手術ガイドの誤差 上腕骨遠位部：1.3°、1.1 mm 橈骨遠位部：0.8°、1.4 mm - カスタムメイドプレートの誤差 上腕骨遠位部：1.6°、0.9 mm 橈骨遠位部：0.9°、1.0 mm 全例で予定通りの模擬手術が可能であった。

2) 臨床研究・臨床試験

(1) カスタムメイド手術ガイド

カスタムメイド手術ガイドについて我々は、2003年より臨床研究を始め、骨折変形治癒（上腕骨折後の内反肘変形10例、橈骨遠位端骨折変形治癒18例、前腕骨折変形治癒20例）に対してカスタムメイドガイドと既存のプレートをを用いて矯正手術を行った結果では、いずれも良好なX線上的変形と臨床症状の改善を認めた。ガイドに特異的な合併症は認めなかったが、60歳と79歳の女性の橈骨遠位端骨折変形治癒症例でプレートを固定するスクリュー部での脆弱性骨折が発生した。

(2) カスタムメイド骨切りガイドとカスタムメイドプレート

他施設からの報告としては、Cioccaらは実際の下顎骨再建の臨床症例にカスタムメイド骨切りガイドとカスタムメイドプレートを使用し、その有用性を報告している。60歳男性の左下顎枝の再発性歯原性角化嚢胞に対して、術前に骨切除範囲をCTベースで計画してCADモデルから骨切りガイドを作成し、腓骨を用いた腫瘍切除後の下顎骨再建時に、骨形状に合わせて作成したカスタムメイドプレートを固定に使用した。術後CTにより検証した誤差は1.28度、2.28 mmであった。術中にベンディングを要さないため、手術時間は1時間近く短縮が図られ、これは彼らの病院では618ユーロに相当すると換算された。カスタム

プレートのコストは通常のプレートよりも20%高いだけで、12ヶ月のフォローアップで合併症も認めず、有用であったと報告している。

【別添3】「カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

被験者選択基準

1) 矯正骨切術の対象となる変形治癒骨折、骨端線障害・先天奇形に起因する上肢変形を持ち、以下の基準のいずれかに該当する患者

(1) 上肢骨の変形を伴う隣接関節障害（可動域障害、不安定性、疼痛、変形性関節症）を呈する患者

(2) 上肢の骨変形に伴い精神的苦痛を訴える患者、あるいは社会参加を制限されている患者

2) 同意取得時の年齢が 10 歳以上、75 歳以下の患者（性別は問わない）

3) 患者本人（同意取得時に 10 歳以上 15 歳未満の場合は代諾者、15 歳以上 20 歳未満の場合は患者本人及び代諾者）の文書による同意が得られている患者

被験者除外基準

1) 一期的な矯正が困難な高度の骨の短縮を伴う患者

2) 一本の上肢骨に 2 か所以上の変形を有する患者

3) 同側の上腕と前腕の両方に変形を有する患者

4) 10 歳以上、20 歳未満の患者で、骨端線にカスタムメイド骨接合プレートがかかる位置への固定が必要と考えられる患者

5) 対象となる部位の対側に変形がある患者

6) 全身麻酔が不適当な患者

7) 活動性の悪性腫瘍を有する患者

8) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある患者及び研究参加期間中に妊娠を希望する患者

9) 抗凝固薬の投与あるいは抗凝固療法を手術のために中止することができない患者

10) 全身性感染症の患者

11) 出血性素因があり、外科的手術の適応が困難な患者

12) カスタムメイド手術ガイドあるいはその成分材料に過敏症の患者

13) カスタムメイド骨接合プレートあるいはその成分材料に過敏症の患者

14) 過去にカスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド内固定インプラントを用いた手術を受けたことのある患者

15) 手術対象部位に金属製のインプラントが留置されている等の理由により、CT によるシミュレーションが困難な患者

16) 本臨床研究開始前 1 ヶ月以内に他の治験あるいは他の臨床研究に参加していた患者

17) 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者又は研究分担者が判断した患者

18) その他、本臨床研究への参加を研究責任者又は研究分担者が不適当と判断した患者

【別添４】「カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7－１．有効性及び安全性の評価

主要評価項目：単純 X 線画像計測値から計算される術後遺残する最大変形角

副次評価項目：

- 1) X 線による各方向の変形角
- 2) 橈尺骨長差の評価（橈骨あるいは尺骨が対象部位である場合のみ）
- 3) X 線学的骨癒合評価
- 4) 臨床評価（隣接関節可動域、隣接関節不安定性、疼痛、握力、患者立脚型評価、患者満足度）
- 5) CT モデルを用いた矯正程度評価
- 6) 手術に対する簡便さ評価
- 7) 臨床検査評価（白血球数、CRP）
- 8) 有害事象評価

なお、3 例目の手術後 13 週の観察終了時点で進捗状況並びに症例ごとの有害事象等の発生状況を未来医療臨床研究審査・評価委員会に報告し、その結果を厚生労働省先進医療技術審査部会へ報告する。

【別添5】「カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：研究実施許可日から2017年7月31日まで（被験者登録は2016年6月30日まで）

予定症例数：16例

うち、既に実績のある症例数：なし

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本臨床研究の有効性主要評価変数は、2方向から撮影されたX線学的矯正程度（角度）から算出される術後遺残する最大変形角（絶対値）である。本臨床研究の対象疾患に対する治療において、患側と健側の角度の差として表される変形角（絶対値）としては、技術的限界等を考慮すると10度以内が許容範囲と考えられる。したがって本臨床研究では2方向それぞれの変形角が臨床的な許容範囲である10度以内におさまっているかを評価する。2方向それぞれにおける変形角が10度であることは、Paleyの方法を用いた最大変形角で表せば14.0度と同値

である(Paley D, Deformity Correction 2002)。すなわち、本臨床研究ではカスタムメイド手術ガイド及び骨接合プレートを用いた新治療法により術後遺残する最大変形角が 14 度以内であることを検証する。

本臨床研究の症例数設定においては、橈骨遠位端骨折変形における従来の骨切り術を用いた先行研究における 15 例の治療成績を参考にした(von Capme, CORR 2006)。本臨床研究では先行試験と同程度以上の治療成績が期待される。先行研究 15 例における最大変形角を算出し、その値を自然対数変換するとおおむね正規分布していた。このとき、対数変換後の最大変形角の平均と標準偏差の推定値はそれぞれ 2.00 及び 0.70 であった。しかしながら上述の試験では被験者数が 15 例と少ないため、上記の推定値は信頼性に乏しいと考えられる。そこで本臨床研究の症例数設定にあたっては上述の最大変形角の平均及び標準偏差の片側信頼限界を用いることとした。上坂を参考に片側信頼区間の信頼係数を 0.75 及び 0.8 として計算した結果を表 1 に示す(上坂, 計量生物学 2003)。

本臨床研究における帰無仮説を「最大変形角の平均値が 14 度(対数変換後の値は 2.64)以上である」とし、対立仮説を「最大変形角の平均値が 14 度未満である」として Student-t 検定により評価する。先行試験における各信頼係数のもとでの平均及び標準偏差の限界値を用いて、上記仮説に対して有意水準片側 2.5%で検出力 80%を得るために必要な最小の被験者数を求めた(表 2)。これらの結果及び被験者の集積可能性の観点から、本臨床研究における目標登録被験者数を 16 例と設定した。

表 1：平均及び標準偏差の片側信頼限界値

シナリオ	信頼係数	平均	標準偏差
1	0.75	2.12	0.68
2	0.8	2.16	0.73

表 2：必要最小被験者数

シナリオ	被験者数
1	16 例
2	21 例

大阪大学医学部附属病院整形外科における過去 5 年間に行われた変形矯正手術は 50 例、年平均 10 例である。適格基準を考慮して 2 年間で 16 例の集積は十分可能であると考えられる。

【別添6】「カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

1) 同意の取得

研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる患者本人（同意取得時に10歳以上15歳未満の場合は代諾者、15歳以上20歳未満の場合は患者本人及び代諾者）に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。なお被験者が10歳以上15歳未満の場合も、研究責任者または研究分担者は、被験者本人にわかりやすく説明する。

2) 被験者名簿の作成

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。研究責任者は被験者名簿を保管する。

被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した被験者に001番から順に番号を付与する。

3) スクリーニング検査の実施

研究責任者又は研究分担者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、スクリーニング検査を実施する。

4) 症例登録票の作成

研究責任者又は研究分担者は、被験者背景及びスクリーニング結果に基づいて、登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例登録票」に必要事項をすべて記載する。

5) 症例登録票の送付

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、データセンターに症例登録票を送付する。

6) 適格性の判定

データセンターは受領した「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例登録票」を保管する。

7) 被験者の登録

データセンターは、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例登録確認書」を研究責任者に送付する。この「症例登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。

8) 試験治療の開始

研究責任者又は研究分担者は、受領した「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して、登録後の必要な検査及び試験治療を開始する。

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例登録確認書」又は「登録における不適格連絡書」を保管し、「症例登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

9) 術前シミュレーション

- (1)大阪大学医学部附属病院にて患肢と健側肢の CT 撮影を行う※。
 - (2)大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学研究室において、3 次元矯正のコンピューターシミュレーションを行う。
 - (3)シミュレーション結果から、氏名やカルテ番号等の個人情報を削除し、登録番号を付与してナカシマメディカル（株）に送付し、カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートの作成及び納品を発注する。作成期間中、研究責任者又は研究分担者は必要に応じて必要に応じて設計データの確認及び修正の依頼を行う※。
- ※(1)(3)のプロセスは、特定の登録メンバーだけがアクセス可能なナカシマメディカルの専用サーバーを用いて行う。

10) 手術

- (1)大阪大学医学部附属病院手術室にて、患者に全身麻酔を施行する。
- (2)患肢の変形部位の骨を展開・露出する。
- (3)カスタムメイド手術ガイドを変形部位に設置する。
- (4)ガイドが全周性に骨表面に接触していること、骨の解剖学的特徴点からガイドの距離が術前シミュレーションと一致することなどから設置が正確であることを確認する。必要に応じて、術中透視や X 線撮影を行って、設置位置が適切であることを確認する。
- (5)ガイドに設けたスリットとドリル孔に従って、ボーンソーで骨切りを、ドリルでスクリー孔を作成する。
- (6)骨をおおよそ矯正後、先に作成した骨のスクリー孔を利用してカスタムメイド骨接合プレートをスクリーで固定する。
- (7)術中 X 線撮影を行って、矯正の程度とプレートの設置を確認する。
- (8)筋膜、皮下、皮膚を縫合、ドレーンを留置して、手術終了する。

【別添 7】「カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （整形外科）・不要
資格	☒ （日本整形外科学会整形外科専門医、かつ日本手外科学会手外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	5 例以上の上肢矯正骨切術の経験症例数を要する。 1 例以上の屍体骨あるいは模擬骨を用いた当該技術の模擬手術経験を要する。
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （整形外科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：実施診療科に 3 名以上の常勤医
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （臨床工学技士）・不要
病床数	☒ （500 床以上）・不要
看護配置	☒ （10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ （外科系の医師 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： 2 か月に 1 回以上開催していること。
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	日本整形外科学会 整形外科専門医研修施設、及び日本手外科学会 手外科専門医研修施設であること。

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。
例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。