

平成30年8月23日

「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を用いた上肢骨変形矯正術（旧告示39）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

大阪大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要等

<p>先進医療の名称： 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を用いた上肢骨変形矯正術</p>
<p>適応症等： 骨端線障害若しくは先天奇形に起因する上肢骨（長管骨に限る。以下この号において同じ。）の変形又は上肢骨の変形治癒骨折（一上肢に二以上の骨変形を有する者に係るものを除く。）</p>
<p>医療技術の概要： カスタムガイドは、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ごとに設計された樹脂製の手術ガイドである。三次元的に正確な矯正を実現することで、従来の手術より術後の上肢機能再獲得に優れると期待される。 本先進医療は、上肢骨変形の正確な矯正手術（骨切・矯正・内固定）の実現のために開発したカスタムメイド手術ガイドと内固定インプラント（カスタムメイド骨接合プレート）を用いた上肢矯正骨切術によるX線学的矯正誤差が臨床的許容範囲内にあることを検証した。 大阪大学医学部附属病院と名古屋大学医学部附属病院の2施設で16症例の上肢骨の変形を有する患者を対象とした前向き研究として実施した。 主要評価項目は、最終評価時（術後52週）の単純X線正面像・側面像における2つの変形角から計算される「術後遺残する最大変形角」とした。 副次評価項目として、X線学的には正面像・側面像における（健側と比較した）変形角、橈尺骨長差、骨癒合を、臨床的には隣接関節可動域・不安定性、疼痛、握力、患者立脚型上肢機能評価（DASH）、患者満足度を記録した。また、「手術の簡便さに関する術者立脚型評価」を手術直後に実施して、従来の手術法と比較した手術難易度を調査した。さらに、術後1ヶ月後に撮影したCTデータから矯正後の骨のコンピューターモデルを作成し、術前計画と照らし合わせた矯正誤差を詳細に検討した。術後感染の指標としての白血球数・CRP値、有害事象の発生状況も評価した。</p> <p>臨床研究登録ID：UMIN000014833</p>
<p>医療技術の試験結果： [安全性の評価結果] 白血球は、手術直後は増加傾向を示したが、平均値は術前検査から術後52週を通して正常範囲内であった。CRPは術後1週に上昇する傾向がみられたが、手術の侵襲が要因と考えられた。有害事象は16例全例に認められたが、試験機器との因果関係はなかった。</p>

[有効性の評価結果]

主要評価項目である「術後52週の遺残する最大変形角」は臨床的許容範囲内であることが実証され、本技術により変形は良好に矯正されたことが分かった。手術直後に変形は矯正され、追跡期間を通して維持された。手術部位（橈骨遠位端、前腕骨幹部、上腕骨遠位端）ごとに行ったX線正面像・側面像における評価でも同様の結果であった。橈尺骨長差は健側と同等に矯正され、骨癒合は13週までに82.4%、26週までに100%の手術部位で得られた。臨床評価では、隣接関節可動域は術前に比べて術後に拡大し、術前3例に認められた隣接関節不安定性は術後消失した。疼痛は術後17週以降、有意に改善し、患側の握力は術後8週以降、健側の握力と同等まで回復した。患者立脚型評価（DASH）において、機能障害・症状スコアと仕事スコアは、術後26週以降に有意に改善した。患者満足度は「大変満足」と「満足」が合わせて93.8%（15/16例）と高く、「満足でも不満足でもない」が6.3%（1/16例）であった。術者立脚型手術難易度評価では、「手術全体」「ガイドの設置と骨切り」「プレートの設置と固定」のいずれにおいても、術者にとって、従来の方法と比較して本技術は容易であると考えられた。術中のガイド及びプレートの状態は全ての症例で問題はみられなかった。CTモデルを用いた矯正程度評価では、X・Y・Zの各軸周りの平均回転誤差、平均平行移動誤差は、いずれも1度、1mm未満であり、本技術により高精度の矯正が得られた。

[総括]

カスタムガイド及びカスタムプレートを用いた変形矯正手術により上肢骨の変形が良好に矯正されること、その矯正が維持されて良好に骨癒合すること、それに伴って患者の上肢機能やQOLが改善することが示された。さらに、本技術は、従来の術式より簡便でありながら、極めて高精度な三次元矯正が行えることも示された。有害事象や術後感染症発生に関する検討において、安全性に大きな問題がみられなかったことから、上肢の長管骨変形を有する患者に対して正確で簡便な矯正手術（骨切り・矯正・内固定）を可能とする新たな治療法として、高い臨床的意義を有するものと考えられる。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成30年8月23日（木）16:00～16:55

（第74回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

大阪大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、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2）第74回先進医療技術審査部会 資料1-1、1-2参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第74回先進医療技術審査部会 資料1-3参照

平成30年8月23日

「NKT細胞を用いた免疫療法（告示8）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

千葉大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要等

先進医療の名称： NKT細胞を用いた免疫療法
適応症等： 肺がん（小細胞肺がんを除き、切除が困難な進行性のもの又は術後に再発したものであって、化学療法が行われたものに限る。）
医療技術の概要： （先進性） 本治療は末梢血単核球由来の培養細胞にNKT細胞特異的リガンドを提示させて投与し、内在性NKT細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。低侵襲で安全に免疫全体を賦活化し、生存期間を延長できる画期的な治療と考えられる。 （概要） NKT細胞は特異的リガンドである α ガラクトシルセラミドにより活性化すると腫瘍に対して直接的に、もしくは他の免疫担当細胞を活性化して間接的に強力な抗腫瘍効果を発揮する。体内NKT細胞の活性化を誘導するために、末梢血より成分採血にて単核球を採取して樹状細胞を誘導し、 α ガラクトシルセラミドを添加した後に、本人に点滴静注にて戻す。 （適応症） 切除不能進行期または再発非小細胞肺癌にて、化学療法による初回治療が行われた症例 （効果） Phase I-II 相当試験で登録となった23例の全生存期間中央値は17.4ヶ月で病勢コントロール率は21.7%（SD5例、PD18例）であった。NKT細胞特異的免疫反応の解析が可能であった17例において、インターフェロン γ 産生増強が認められた10例の生存期間中央値は29.3ヶ月であり、産生増強が認められなかった7例の9.7ヶ月と比較すると探索的な解析ではあるが有意に良好であった。非小細胞肺癌の2次治療としてドセタキセルと比較して低侵襲で重篤な副作用を認めず安全に施行でき、生活の質（Quality of Life）を保ったまま生存期間を延長できる可能性があり、第Ⅲ相ランダム化比較試験を行うためのエビデンスになり得る。 臨床研究登録ID：UMIN000007321
医療技術の試験結果： [安全性の評価結果] 本細胞治療に関連すると判断された重篤な有害事象を認めず、安全に実施可能であった。

※発生した有害事象

本細胞治療施行期間中に発生した重篤な有害事象として、現病悪化に伴う腫瘍疼痛の発生を1例に認めた。症状緩和を目的とした治療のために入院したため、重篤と判断した。疼痛緩和治療により症状は軽快し、本治療との因果関係は認めなかった。その他に重篤と判断される有害事象を認めなかった。有害事象の発現率は97.1% (35例中34例)であった。その中でも臨床検査異常変動の発現率は77.1% (35例中27例)であった。

[有効性の評価結果]

最大の解析集団 (FAS) を対象として、主要評価項目の生存期間中央値 (MST) を解析した結果、667.0日 (95%信頼区間 (CI) 451.0~790.0日) が得られた。また、無再発生存期間 (PFS) は85.0日 (95% CI 80.0~113.0日)、奏効率・病勢制御率はそれぞれ2.9% (95%CI 0.07~14.92%)、42.9% (95%CI 26.32~60.65%)であった。本研究は期待MSTを17ヶ月、閾値MSTを8ヶ月と設定して試験が実施され、95%信頼区間下限が閾値MSTを含まないことから、この目標を達成したと考えられた。

[総括]

以上より、NKT細胞を用いた免疫療法として、体内のNKT細胞活性化を目指す・GalCerパルス樹状細胞の静脈内投与の安全性は高い事が示唆された。既存の1次治療薬により十分な有効性が得られなかった進行・再発非小細胞肺癌に対する本技術の有効性により、MSTは延長している可能性が示唆された。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成30年8月23日（木）16:00~16:55
(第74回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要及び検討結果

千葉大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、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3) 第74回先進医療技術審査部会 資料2-1参照

(評価技術の概要)

(別紙3) 第74回先進医療技術審査部会 資料2-2参照