

審査報告書

平成 21 年 6 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

- 【 類 別 】 機械器具 12、理学診療用器具
- 【 一 般 的 名 称 】 超音波式ハイパサーミアシステム
- 【 販 売 名 】 MRガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000
- 【 申 請 者 】 ジーイー横河メディカルシステム株式会社
- 【 申 請 年 月 日 】 平成 19 年 10 月 23 日
- 【 審 査 担 当 部 】 医療機器審査部

審査結果

平成 21 年 6 月 10 日

- 【 類 別 】 機械器具 12、理学診療用器具
- 【 一 般 的 名 称 】 超音波式ハイパサーミアシステム
- 【 販 売 名 】 MRガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000
- 【 申 請 者 】 ジーイー横河メディカルシステム株式会社
- 【 申 請 年 月 日 】 平成 19 年 10 月 23 日

審査結果

本品は、腹部体外から子宮筋腫組織に集束超音波を照射することにより、筋腫組織を局所的に加熱、壊死させることで、症候性子宮筋腫の患者の筋腫に伴う症状の改善を目的として使用される集束超音波治療器である。

非臨床試験として、IEC60601-1 及び IEC60601-1-1 に従った電氣的、機械的安全性、IEC60601-1-2 に従った電磁両立性に加え、性能試験として集束超音波トランスデューサの集束能力、トランスデューサの出力測定、照射モードによる焦点領域の拡大、キャビテーション検出、音響カップリングの検出、MR 温度測定、オイルバス温度試験、リアルタイムモニタリング、交互照射治療モード等、安全性及び性能に関する試験が実施され、すべてにおいて規格に適合しているとする結果が提出されている。

臨床試験として、ピボタル試験、継続アクセス試験、アフリカ系アメリカ人試験、サプリメント試験の 4 試験の結果が提出された。有効性評価については有効性の主要評価項目は UFS-QOL 質問票に含まれる症状重症度に関する 8 項目からなるサブスケールスコア (SSS スコア) が用いられ、いずれの臨床試験においても治療後 6 ヶ月で 10 ポイント以上の改善が 70%以上の患者に認められた。

安全性については、重大な有害事象はピボタル試験のみに認められたが、神経損傷を除き、既存治療法でも見られるものであり、神経損傷についても 3 ヶ月以内に回復していること、防止策の実施により、その後の臨床試験では認められておらず、大きな問題はないと判断する。ただし、神経への影響や熱傷の防止には、術前の治療計画、照射方法等が重要であることから、手技及び当該治療に伴う合併症に関する知識・経験を有する医師により使用されることが、有害事象を回避するために必要であると考えられる。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断する。

使用目的

症候性子宮筋腫の患者を対象に、腹部体外から、子宮筋腫組織に集束超音波を照射することにより筋腫組織を局所的に加熱、壊死させ、筋腫に伴う症状の改善を目的として使用する。

承認条件

本品を用いた子宮筋腫患者に対する治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師により適切な症例を選択して用いられるよう適切な措置を講じること。

審査報告

平成 21 年 6 月 10 日

1. 審議品目

- 【 類 別 】 機械器具 12、理学診療用器具
- 【 一 般 的 名 称 】 超音波式ハイパサーミアシステム
- 【 販 売 名 】 MRガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000
- 【 申 請 者 】 ジーイー横河メディカルシステム株式会社
- 【 申 請 年 月 日 】 平成 19 年 10 月 23 日(医療機器製造販売承認申請)
- 【申請時の使用目的】 症候性子宮筋腫の患者を対象に、筋腫に伴う症状の改善を目的として使用される。腹部体外から、子宮筋腫組織に集束超音波を照射することにより、筋腫組織を局所的に加熱し、壊死させる。
- 【 特 記 事 項 】 平成 19 年 6 月 19 日対面助言
同時申請品：MR 装置「シグナ EXCITE HDx-F 3.0T」及び「シグナ EXCITE HDx-F 1.5T」

2. 審議品目の概要

本品は、症候性子宮筋腫患者を対象に、筋腫に伴う症状の改善を目的として使用される。凹面状のトランスデューサから照射される超音波を、腹部体外から小面積の焦点に集束させることにより、焦点組織の温度を上昇（65～85℃）させ、子宮筋腫組織を壊死させる集束超音波治療器である。本品は特定の MR 装置（別申請中の 1.5TMR 又は 3.0TMR 装置）と接続して使用することにより、治療計画を MR 画像上でを行い、治療中も MR 装置から得られる画像データをもとに照射部位の位置、温度等を実時間モニタリングし、位置検証及び熱線量の検証を行いつつ治療を実施する。

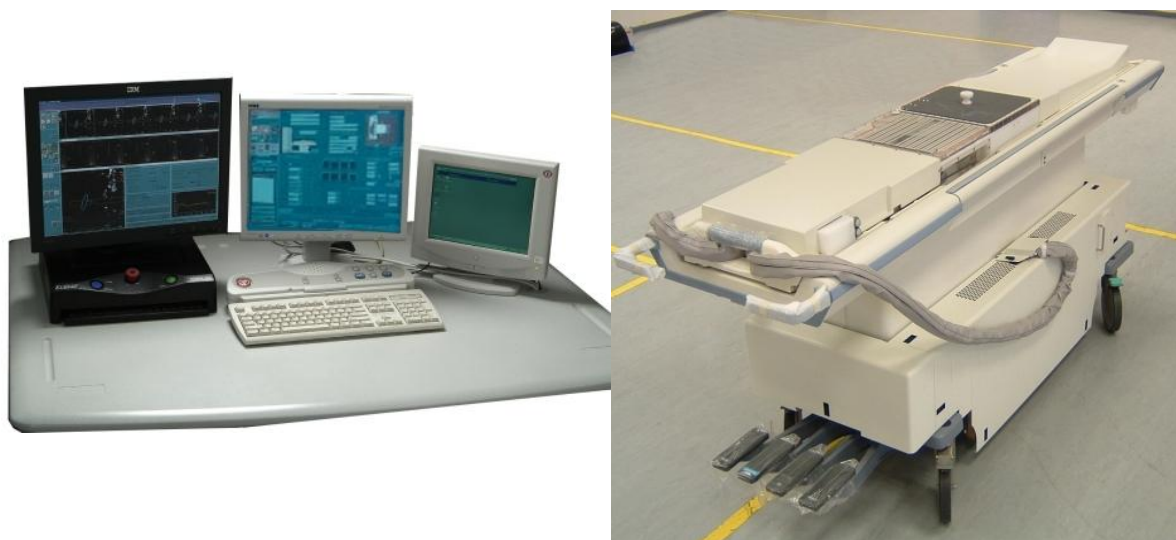


図-1 ワークステーション及び患者テーブル外観図

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概要は以下の通りであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

子宮筋腫はホルモンとの関係が深いといわれており、その発症率は35歳以上から急増し、40歳代でピークとなり、家庭的にも社会的にも重要な位置を占める年齢層である35歳から50歳で筋腫人口の80%を占めるといわれている。その症状は、月経過多、圧迫感、痛み、再発性流産などであり、現在、症状の重症度により根治療法である子宮全摘手術、QOL改善のための薬物療法、子宮筋腫核出法、子宮動脈塞栓術などが選択されているが、いずれの治療法においても、侵襲性、妊孕性、感染リスク、薬物による副作用等の面から課題を抱えており、新たな治療の選択肢が望まれている。

集束超音波術/治療（FUS：Focused Ultrasound Surgery）は、1990年中頃、動物実験が繰り返し実施され、腎臓、肝臓、前立腺などの臓器において効果的に損傷領域を形成することができることが示された。しかしながら、当時のFUS治療においては、温度モニタリング及び照射部位の位置決めが困難であったことから、1993年、HynynenはMR装置ガイド下において組織損傷状況をモニターしながら実施する低侵襲的集束超音波治療を提案した。本品はこの原理をもとに子宮筋腫の症状の改善を目的に外科手術によるリスク、薬物治療による副作用を回避できる低侵襲治療器として製品化されたものであり、根治療法ではないものの、患者QOL向上に寄与する新たな治療選択肢として期待されるものである。なお、類似医療機器としては、平成8年に承認された前立腺治療用のソナプレートがあるが、適応が異なる点、体外からの照射ではなく直腸へプローブを挿入して照射する点、温度計測機能が付いていない点が本品と大きく異なる。

【外国における使用状況】

海外では、子宮筋腫治療の目的で、欧州ではCEマークを2002年に、米国ではPMA承認を2004年に取得している。2009年5月現在における設置台数は米国で■台、その他の国で■台、合計■台である。

【本品における不具合の発生状況】

2009年5月現在までに本品を用いた治療が、海外にて約5000症例に実施されている。市販後報告されている不具合は、皮膚熱傷が2件、尾骨、臀部の中程度の痛み、非閉塞性血栓（左足）、不正出血、子宮外への照射による腸の損傷、化膿性腹膜炎、焦点位置のずれ、神経麻痺がそれぞれ1件であり、死亡例はない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

【特性・性能又は機能】

本品の品目仕様に関して、超音波の集束能力、超音波トランスデューサの出力効率（%）、焦点

の大きさ、キャビテーション検出、音響カップリングについて規格に適合している結果が提出された。

総合機構は、仕様に関する資料について審査した結果、規格値が適切に設定されていることを確認し、これを了承した。

【安全性規格】

電気安全性は IEC60601-1、電磁両立性は IEC60601-1-2 への適合性を確認しており、総合機構はこれを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

材質劣化等安定性、耐久性については、既知の材料を使用していることから、該当資料は提出されなかった。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準、並びに医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準への適合性を宣言する適合性宣言書が提出された。

ホ. 性能に関する資料

【機器の安全性を裏付ける試験】

本品について IEC60601-1、IEC60601-1-1 に基づく電気的安全性試験及び IEC60601-1-2 に基づく電磁両立性試験が、併用される非医用電気機器(ワークステーション)について IEC60601-1-1 に基づく IEC60950 への適合性試験結果が提出された。また、機械的安全性については、機械的強度、動く部分の安全、正常な使用時における安定性、懸垂機構に関して IEC60601-1 に基づく試験結果が提出され、いずれの試験においても規格に適合していた。生物学的安全性については血液、体液等に接触して使用する医療機器ではなく、既知の材料を使用していることから、安全性上の懸念はないとして、資料提出はされていない。

総合機構は、これらの提出された試験について審査した結果、特段の問題はないと判断し、これを了承した。

【機器の性能を裏付ける試験】

本品の性能に関して、水平方向及び垂直方向における焦点のずれを測定することによる集束超音波トランスデューサの集束能力、トランスデューサの出力測定(超音波トランスデューサの出力効率)、照射モードによる焦点領域の拡大(焦点の大きさ)、キャビテーション検出、音響カップリングの検出について規格に適合している結果が提出された。また、関連性能試験として、MR 温度測定試験、照射間隔の可変設定(冷却時間判定)、安全性機能に関する試験、オイルバス温度試験、機能検証としてリアルタイム・モニタリング検証試験、交互照射治療モード、エネルギー密度制限領域(LED_R)検証試験、組織熱凝固の MR 装置によるモニタリングの試験結果が提出された。

本品は MR 装置と接続使用し、得られた MR 画像データを用いて一連の治療計画及び治療を行

うものであり、1.5TMR 装置又は 3.0TMR 装置を本品に接続し、計測された画像の位相差を基に内蔵ソフトウェアで温度の標準偏差を算出することで推定温度を描出している。得られた温度ノイズ測定試験、及び MR 画像の均一性がかかわる推定温度精度の試験成績が提出され、1.5TMR 装置又は 3.0TMR 装置のいずれを使用してもその性能に大きな差異はないとする成績が提出された。

総合機構は、以下の説明を求めた。

- (1) MR 画像による画像均一性と温度計測法の精度について
- (2) 本品における焼灼部位と熱損傷範囲について
- (3) 患者の体動による正常組織の損傷が懸念されるため、体動防止対策について

これに対し、申請者は以下のように回答した。

- (1) 本品で使用する 1.5TMR 装置で得られた画像均一性は約 ■%、3.0TMR 装置では約 ■%となっており、S/N 比はそれぞれ ■%、■%となる。(ノイズは空間分布を持たない。) これをもとに算出される温度ノイズ (位相測定 of 標準偏差) の誤差範囲は ■%、■%となる。また超音波出力の有無による温度ノイズの測定結果は、1.5TMR 装置が ■℃、3.0TMR 装置が ■℃であり、それぞれの誤差は、1.5TMR 装置で ■-■℃、3.0TMR 装置で ■-■℃程度となり 1.5TMR、3.0TMR 装置のどちらを用いても、装置全体としての温度誤差許容範囲である ■℃に収まっている。
- (2) 集束超音波は超音波エネルギーを一点に集中させるため、短時間で組織の焦点温度を高温 (65~85℃) に上昇させることができる。そのため、焦点以外の部分における温度上昇を防ぐことが可能であり、周囲組織へのダメージは少なく、生理学的に安全な温度レベルを保ちながら、小さな標的領域のみを治療することが可能である。また、本品の性能として集束超音波トランスデューサの集束能を検証しており、水中又はジェルファントムを用いた試験において、水平方向のずれが 3mm 以内、垂直方向のずれが 10%以内であることが確認され、品目仕様に設定されている。更に本装置の治療計画領域と実際の熱損傷領域との関係については、雄のニュージーランドホワイトウサギ 13 羽を使用した組織熱凝固の MR 装置によるモニタリング試験で検証したところ、超音波照射を 1 分間実施した結果、これらはほぼ一致することが明らかとなった。以上より、治療計画を適切に行い、患者の体動等に注意をすれば、本品による標的部位への焼灼は一定の精度で行われ、集束超音波の特性から、周囲組織への熱損傷は少ないと考えられる。
- (3) 患者の動きは、アーティファクトとして MR 画像に現れるほか、ランダムな温度グラフや温度計測のもとになる位相シフト (PRF) 画像でのアーティファクト等により推測できる。本品による治療を実施する際には、鎮静剤の使用、患者への治療前の説明などにより、体動が発生しないように予防策をとることとする。なお、体動発生時に MR 画像信号に基づいた警告等は発せられないため、操作者が体動を検知した段階で適切な処置をとる必要がある。

総合機構は、患者体動対策については、体動を検出するための手段をすべて添付文書等に適切に記載するとともに、体動が生じた際の対処方法についても情報提供することを申請者に求めたところ、対応するとの回答を得たことから、上記回答を了承した。

へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971 に基づいたリスクマネジメントの組織体制、SOP に関する資料及びリスク分析の実施状況を示す資料が添付された。なお、本品及び類似医療機器について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

製造工程と製造施設に関する情報、品質管理に関する情報の資料が提出された。総合機構は、製造方法に関する資料について確認した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験に関する資料

本品の有効性及び安全性を評価するため、海外の複数の施設において、閉経前又は閉経前後の治療を希望する、症候性子宮筋腫を認め、出産する意志のない女性患者を対象に、以下の 4 つの臨床試験が表-1 に示す 3 段階の治療ガイドライン(ピボタルガイドライン、拡大ガイドライン、コマーシャルガイドライン)に沿って行われ、その結果が提出された。

表-1 米国における治療ガイドラインの設定と変更の経緯

	ピボタルガイドライン	拡大ガイドライン	コマーシャルガイドライン
使用された臨床試験 (時期)	UF002、 UF005-combined - I (2002.2~2004.4)	UF005-combined - II (2004.4~2004.12)	米国承認以降、 UF014、 UF017 (2004.10~現在)
筋腫全体に対する治療体積の割合	筋腫体積の 33%まで治療計画可能	全筋腫体積の 50%まで、粘膜下筋腫の場合は 33%まで治療可能	全筋腫体積の 50%まで治療可能
最大治療可能体積	筋腫一つに対し 100 cc まで。複数の筋腫の場合は合計 150 cc まで	筋腫の数にかかわらず 150 cc まで	制限無し
最初の照射から最後の照射までの時間	120 分	180 分	180 分
照射端から子宮内膜までの距離	1.5 cm	制限無し	制限無し
照射端から漿膜までの距離	1.5 cm	1.5 cm	1.5 cm
焦点の中心から仙骨までの距離	—	—	仙骨から 4cm 以内に照射することはできない。
子宮筋腫被膜からの距離	漿膜に最も近い側では 0.5 cm マージンを残す	制限無し	制限無し
複数、大きい筋腫の患者に対する再治療の可否	不可	再治療可能	再治療可能

1) ピボタル臨床試験 (2002-2003 年) (以下、「UF002」という)

本品の有効性及び安全性を評価するために、試験群 (FUS 治療 : 176 例)、対照群 (子宮全摘術 : 108 例) による多施設・非盲検・非無作為比較試験を、症候性子宮筋腫を認め、出産計画を終了している 18 歳以上の女性患者を対象に、米国、英国、ドイツ、イスラエルの 4 地域 7 施設で実施した。本臨床試験においては、FUS 治療の経験が十分ではなかったことから、安全性を考慮して、筋腫全体に対する治療体積等の厳しい制限を設定したピボタルガイドライン (表-1 参照) に従って治療した。

有効性の主要評価項目は UFS-QOL 質問票に含まれる症状重症度に関する 8 項目からなるサブスケールスコア (以下、「SSS スコア」という) とし、「患者の少なくとも ■% において治療 6 ヶ月後には治療前よりも 10 ポイントの改善が認められた場合、本治療法が症候性子宮筋腫に対する有効な治療法である」と規定した。副次評価項目としては UFS-QOL 質問票の健康関連 QOL サブスケールの変化、包括的健康関連 QOL 指標 (SF-36) 質問票スコア (以下、「SF-36 スコア」という)、筋腫症状に関する全般的治療効果と治療満足度を設定するとともに、治療前後の MR 画像からの筋腫収縮率と非灌流体積 (Non-Perfused Volume、以下、「NPV」という) の SSS スコア改善率との相関性の調査も行った。

安全性は、有害事象の発生について、種類、重度、頻度を集計、解析した。また重大な有害事象についても調査し、詳細な解析を行った。

2) 継続アクセス臨床試験 (2003-2004 年) (以下、「UF005」という)

本臨床試験は、症候性子宮筋腫が認められる 18 歳以上の出産計画を終了している患者を対象に、5 施設 160 例に対して行われた。当初は、ピボタルガイドラインに従って行ったが、その後、本品の米国承認に伴い、筋腫全体に対する治療体積の割合の緩和、治療時間延長等を盛り込んだ拡大ガイドラインが提案されたことを受け、2004 年に拡大ガイドラインに従った試験方法に変更し、160 例中、64 例について拡大ガイドラインに従った臨床試験を行った。主要評価項目として SSS スコアを設定し、副次評価項目として総筋腫体積、NPV、筋腫収縮率等を設定した。また安全性の評価として本品による治療で予測される有害事象の発生状況、不具合 (MR 装置との接続による事象や治療の中断など) に関する情報、重大な有害事象の有無についての観察を行った。

3) アフリカ系アメリカ人臨床試験 (2005-2006 年) (以下、「UF014」という)

本臨床試験は、米国承認後の市販後臨床試験として実施されたものであり、UF002 で特に少なかったアフリカ系アメリカ人を対象として、最も治療制限を緩和したコマーシャルガイドラインに沿って行われた。試験は 7 施設 73 例について行われ、評価項目として SSS スコア、筋腫体積及び NPV 率 (筋腫体積に対する NPV の割合) を設定し、安全性の評価として装置又は治療に起因する有害事象を記録し、症状重症度による分類解析も行った。

4) サプリメント臨床試験 (2005-2006 年) (以下、「UF017」という)

本臨床試験は、上述の 3 試験において使用した 1.5TMR 装置に加え、画像均一性のより高い 3.0TMR 装置を追加し、その安全性について検証した。試験は 4 施設 40 症例について行われ、このうち臨床での 3.0TMR 装置の安全性を評価するために、32 例について 3.0TMR 装置を使用した。有害事象の種類、症状重症度を分析、評価し、UF002 の結果と比較した。

1. 有効性について

(1) SSS スコア変化

SSS スコアについては、UF002、UF005、UF014 のいずれにおいても、治療前の平均が ITT 解析でそれぞれ 62.0、61.4、66.7 であったものが、治療後 6 ヶ月でそれぞれ 34.6、32.3、31.4 に減少し、12 ヶ月後も維持された (図-2)。また、6 ヶ月後の SSS スコアが 10 ポイント以上改善した症例の割合は、いずれの試験も 70%以上であった(表-2)。

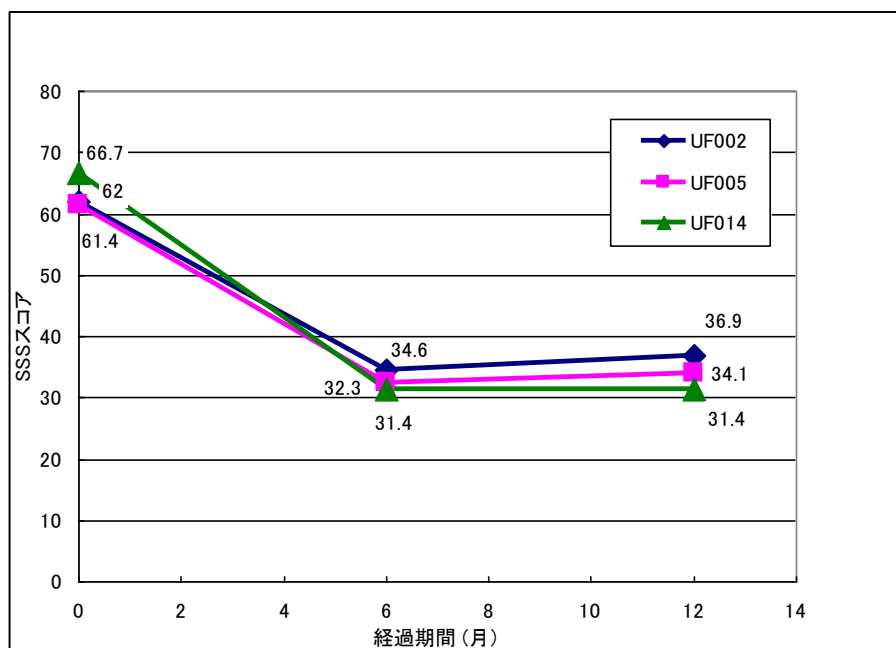


図-2 治療 12 ヶ月後までの SSS スコア変化

表-2 6 ヶ月後の SSS スコアが 10 ポイント以上改善した症例の割合

試験名	SSS スコアが 10 ポイント以上改善した症例の割合 (%) (症例数/全症例数)
UF002	76.1% (83/109)
UF005	78.6% (114/145)
UF014	85.9% (55/64)

(2) SF-36 スコア変化

UFS-QOL 質問票については、子宮筋腫の症状に伴う QOL の指標であり、子宮全摘術の評価に用いることは困難であることから、包括的健康関連 QOL 指標である SF-36 スコアを用いて対照群の子宮全摘術との QOL 比較を行った (図-3)。その結果、対照群については手術侵襲の影響等により、術後 1 ヶ月では試験群と比べ、QOL が低値になるものが多かったが、治療後 6 か月においては、いずれの群においても治療前に比べ、QOL の改善の傾向が認められ、試験群は対照群とほぼ同等の QOL を示した。

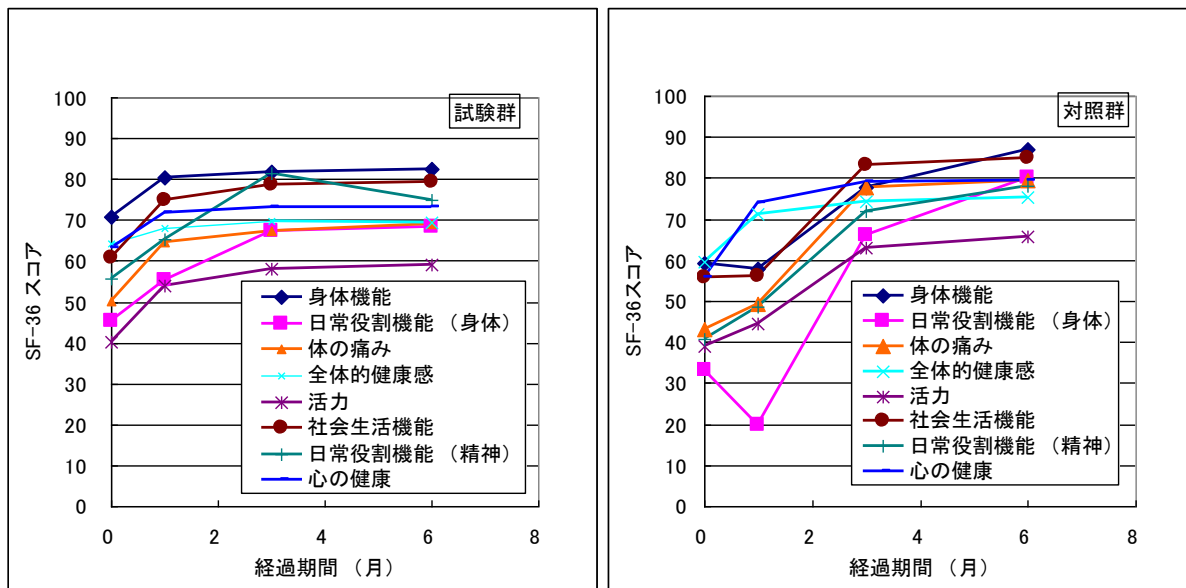


図-3 治療6ヶ月後までのSF-36スコア

(3)治療満足度

治療6ヶ月後における治療満足度については、対照群は根治療法であり、子宮筋腫に伴う症状は著しく改善することから「非常に満足している」が多く見られるものの、「中程度に満足している」、「ある程度満足している」を加えると、試験群は対照群とほぼ同等の割合であった(図-4)。

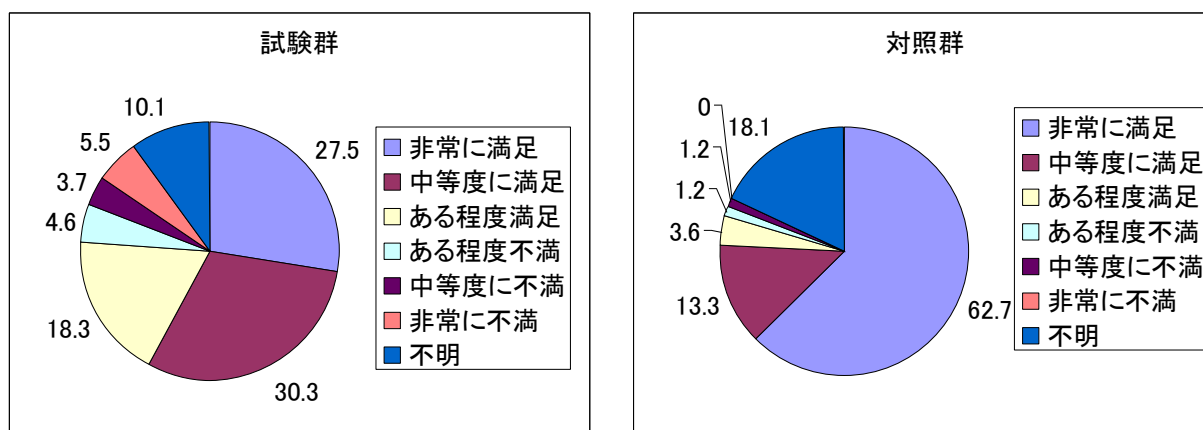


図-4 治療6ヶ月後における治療満足度

2. 安全性について

UF002において、治療後6ヶ月までに一方の患者群において3%以上の症例で認められた有害事象は、表-3のとおりであった。多くは軽度であり、特別の処置の必要がなく、回復していた。その後の臨床試験においても、同様の傾向であった。本治療の手技に関連する特徴的なものとしては、神経系の錯感覚、皮膚熱傷が認められた。

重大な有害事象はUF002の6ヶ月フォローアップで9例(10件)、12ヶ月フォローアップで2例(2件)に確認され、重度月経3件、尿路感染症1件、貧血2件、吐き気1件、子宮全摘術への移行1件、子宮動脈塞栓術への移行1件、神経損傷1件、治療前からの脳腫瘍1件、流産1件であり、いずれも3%未満の発生率であった。流産に関しては、試験責任医師によると、装置との関

連はありそうにないと判断された。また、治療前からの脳腫瘍を除き、全ての事象は子宮筋腫治療において、既存の治療法でも起こる可能性があるものであり、このうち、重度月経、貧血及び他治療法への移行については、本治療効果が不十分であったものと考えられる。神経損傷は手技関連と判断された事象であり、照射経路の遠方界に仙骨神経叢が入っていたことから生じたものと判断された。神経損傷の症状は、治療3ヶ月以降徐々に改善し、12ヶ月での観察時には回復していた。

また、対照群である子宮全摘術に認められた重大な有害事象としては腸閉塞3件、筋膜の縫合不全1件、ヘルニア1件、骨盤血腫1件、表在性手術創の剥離1件、失神1件、処置の中止1件、尿しぶりと頻尿1件が報告された。

なお、32例で3.0TMR装置を使用したUF017でも、1.5TMRを使用したUF002、UF005、UF014と比較して大きな安全性上の問題は認められなかった。

表-3 治療後6ヶ月までに一方の患者群において3%以上の症例で認められた有害事象

身体系統及び有害事象	試験群	対照群	グループ間のP値
	(N=109)	(N=83)	
	n (%)	n (%)	
疼痛及び不快感			
外科処置による疼痛	0 (0.00%)	69 (83.13%)	<0.0001†
腹痛	42 (38.53%)	13 (15.66%)	0.0005†
腹部の圧痛	10 (9.17%)	20 (24.10%)	0.0048†
不快感	2 (1.83%)	14 (16.87%)	0.0002†
その他の疼痛	14 (12.84%)	9 (10.84%)	0.4897
体位による腰痛	11 (10.09%)	0 (0.00%)	0.0029†
急激な腹痛	4 (3.67%)	0 (0.00%)	0.0778
腰痛	4 (3.67%)	1 (1.20%)	0.288
脚の疼痛	4 (3.67%)	0 (0.00%)	0.0778
婦人科系			
のぼせ	0 (0.00%)	11 (13.25%)	<0.0001†
おりもの異常	10 (9.17%)	1 (1.20%)	0.0186†
重度の月経	8 (7.34%)	1 (1.20%)	0.0463†
不正出血	1 (0.92%)	4 (4.82%)	0.0926
急激な腹痛	5 (4.59%)	0 (0.00%)	0.0480†
おりもの	1 (0.92%)	3 (3.61%)	0.1949
泌尿器系			
尿路感染	4 (3.67%)	7 (8.43%)	0.1594
尿道痛	8 (7.34%)	0 (0.00%)	0.0117†
膀胱症状	6 (5.50%)	2 (2.41%)	0.2877
頻尿	6 (5.50%)	0 (0.00%)	0.0299†
消化器系			
吐き気と嘔吐	14 (12.84%)	30 (36.14%)	0.0001†
便秘	3 (2.75%)	18 (21.69%)	<0.0001†
鼓腸	1 (0.92%)	14 (16.87%)	<0.0001†

腹部膨満	1 (0.92%)	8 (9.64%)	0.0046†
腸症状	2 (1.83%)	4 (4.82%)	0.239
下痢	4 (3.67%)	2 (2.41%)	0.6191
全身性			
発熱	2 (1.83%)	8 (9.64%)	0.0159†
疲労	8 (7.34%)	0 (0.00%)	0.0117†
不眠	0 (0.00%)	6 (7.23%)	0.0044†
不快感	7 (6.42%)	0 (0.00%)	0.0187†
皮膚科系			
皮膚の炎症	2 (1.83%)	7 (8.43%)	0.0321†
水腫	4 (3.67%)	6 (7.23%)	0.2715
かゆみ	0 (0.00%)	6 (7.23%)	0.0044†
施術創感染	0 (0.00%)	6 (7.23%)	0.0044†
硬化	1 (0.92%)	5 (6.02%)	0.0439†
創痕	1 (0.92%)	5 (6.02%)	0.0439†
皮膚の熱傷	5 (4.59%)	0 (0.00%)	0.0480†
皮膚の発赤	4 (3.67%)	1 (1.20%)	0.288
神経系			
錯感覚	5 (4.59%)	12 (14.46%)	0.0171†
心血管系			
高血圧	0 (0.0%)	3 (3.61%)	0.0454†
その他			
その他の疼痛	0 (0.0%)	4 (4.82%)	0.0206†

† 有害事象のグループ間比較のカイ二乗において、統計学的に有意なもの $P < 0.05$

総合機構は、上述の臨床試験成績について、以下の点を照会した。

- 1) 本治療法の臨床的な位置付けについて
- 2) UF002 において、比較対照を子宮全摘術とした妥当性について
- 3) SSS スコアを主要評価項目とした妥当性について
- 4) 海外で実施された臨床試験の日本への外挿性について
- 5) コマーシャルガイドライン適用の妥当性について
- 6) 再治療の妥当性と長期的有効性及び安全性について
- 7) 手技に関連した有害事象として認められた神経損傷等の神経系症状及び、皮膚熱傷の防止対策について
- 8) 妊娠に対する影響について

これに対する、申請者の回答及び総合機構の見解は以下のとおりである。

- 1) 本治療法の臨床的な位置付けについて

子宮筋腫の治療は発生部位、年齢、出産希望の有無等を考慮して、薬物療法、子宮核出術、子宮動脈塞栓術、子宮全摘術等の治療法が選択されるが、薬物療法には副作用が、手術を伴うものについては、手術リスクや感染の問題がある。本品は体外から超音波を照射し標的部位に集束させることにより組織を一部壊死させるものであり、子宮筋腫に伴う症状の改善を目的に

使用される。従って、子宮全摘術のような根治療法とは異なるものであるが、薬剤の副作用はなく、手術や感染のリスクをある程度回避でき、治療の選択肢として導入することは意味があると考えられる。

総合機構は、申請者の見解を妥当なものとする。

2) UF002 において、比較対照を子宮全摘術とした妥当性について

臨床試験の実施に当たり、同等の条件で比較できる適切な既存の治療法が存在しないと判断し、有効性については、治療群のみで評価を行う非対照試験で評価可能と考えた。一方、安全性については、当該治療法が根治療法ではなく症状改善を目的としていることから、根治療法である子宮全摘術を上回るリスクは許容できないと考え、子宮筋腫の治療法として最も実施頻度が高く、標準的かつ代表的な治療法である子宮全摘術を対照として評価を行うこととした。

総合機構は、本品の有効性に関しては子宮筋腫に対する他の治療法との比較が困難であるとの申請者の判断は妥当であり、子宮全摘術を対照群とした並行非無作為試験については、主に安全性の検証という観点から評価することについて妥当であると判断した。

3) SSS スコアを主要評価項目とした妥当性について

子宮筋腫は、月経過多とそれに伴う鉄欠乏性貧血、月経困難症、及び周辺臓器に対する圧迫とそれに伴う頻尿、便秘、腰痛などが主訴であり、それが重症の場合に治療の対象となる。これらの症状は、筋腫の大きさのみならず、発症部位、患者体質等にもよることから、子宮筋腫の重症度を筋腫の大きさのみで評価することは困難であり、治療の有効性を評価する手段として最も適切なものは、筋腫による症状の改善度という患者の主観的評価であると考えられる。本臨床試験において主要有効性評価指標として用いた **UFS-QOL** は、子宮筋腫症状と健康関連の生活の質に関する質問票に対する患者の主観的評価を基にした有効性評価法であり、海外においては統計的に検証され、かつ、多くの臨床試験で子宮筋腫に伴う症状の評価において使用されている評価方法である。本臨床試験では、SSS スコアの 10 ポイント以上の改善を、治療成功の基準とした。その根拠としては、SSS スコアが **UFS-QOL** のうちの特に症状重症度に着目したスコアであること、10 ポイントの変化が、同一患者を複数回評価した際のばらつき（再現性）の幅（3.3 ポイント）の 3 倍以上であることから妥当と判断した。

総合機構は、本品を用いた治療は子宮筋腫に伴う症状の改善を目的としていることから、文献等で用いられている **UFS-QOL** を用いることは妥当であり、SSS スコアにおいて 10 ポイント以上の改善が認められたことにより、本品の有効性は評価できるものと考えた。

4) 海外で実施された臨床試験の日本への外挿性について

それぞれの臨床試験における、人種分布及び患者背景を表-4 に示す。UF002 及び UF005 については、ヨーロッパ系及びアラブ/中東系症例がほとんどであったのに対し、UF014 では全てがアフリカ系アメリカ人症例であり、人種分布は異なっていた。しかし、その他の患者背景は試験間で大きな差はなく、有効性評価の結果においては、すべての試験でほぼ同様の傾向を示していた。以上より、本品の臨床試験の結果を日本人に外挿することは可能と判断した。なお、参考資料として提出された国内研究報告においても、SSS スコアが 10 ポイント以上の改善した症例の割合は、海外臨床試験と同等であった。

総合機構は、子宮筋腫の主な症状や治療法に人種差や医療環境差が影響していることは知られていないことも踏まえると、海外で実施された臨床試験を日本人に外挿することは可能とする、申請者の見解を妥当なものとする。

表-4 各臨床試験における患者背景

項目	UF002	UF005	UF014
人種構成			
Am.インディアン/アラスカ原住民	0%	0%	0%
アジア人（南アジア人）を含む	3%	1%	0%
黒人・アフリカ系米国人	11%	6%	100%
ハワイ原住民/その他太平洋諸島住民	0%	0%	0%
白人（Eur.系又はアラブ/中東系）	80%	90%	0%
ヒスパニック/ラテン系人種	1%	1%	0%
その他	6%	3%	0%
治療前状態			
平均年齢（歳）	44.8	46.4	43.4
平均 BMI (kg/m ²)	25.8	25.2	27.7
SSS スコア	62.0 (N=104)	61.4 (N=160)	66.7 (N=73)
筋腫体積 (cm ³)	372±235 (N=102)	415±304 (N=150)	288±222 (N=62)

5) コマーシャルガイドライン適用の妥当性について

本品は、子宮筋腫症状の緩和を目的とした新規性の高い方法であったことから、UF002 については安全マージンを広く設定したピボタルガイドラインにより臨床試験が開始され、その後治療経験の蓄積とともに使用制限が緩和されていった。各治療ガイドラインの内容は表-1 の通りである。

適用した治療ガイドライン間の有効性、安全性の比較を行うため、最も制限を設けたピボタルガイドラインを適用した UF002 と最も制限を緩和したコマーシャルガイドラインを適用した UF014 を比較した（表-5）。その結果、有効性については、治療制限が緩和され、筋腫全体の治療体積が大きくなることで SSS スコアが 10 ポイント以上改善した症例割合及び筋腫収縮率ともコマーシャルガイドラインを適用した臨床試験の方が向上する傾向が認められた。安全性については、コマーシャルガイドラインで有害事象発生率が減少しており、重大な有害事象は一例も観察されなかった。以上より、最も制限を緩和したコマーシャルガイドラインについても、有効性、安全性の点で特段の問題は認められないと考えられる。

総合機構は、治療ガイドラインの変更に伴い有効性が向上するとともに、不具合報告の増加等の安全性の問題が起こっていないことを踏まえ、コマーシャルガイドラインを適用することは許容できると判断した。また、治療ガイドラインに規定してある治療部位の制限等については、安全性上留意すべきと考え、使用上の注意に明記するよう申請者に対して指示することとした。

表－5 治療ガイドラインによる有効性及び安全性

	SSS スコアが 10 ポイント以上改善した症例の割合(%)	筋腫収縮率 (%)	有害事象発生件数	重大な有害事象
ピポタルガイドライン (UF002)	76.1 (N=104)	15.6 (N=102)	88 例 271 件 (N=109)	9 例 10 件 (N=109)
コマーシャルガイドライン (UF014)	85.9 (N=64)	25.3 (N=51)	24 例 35 件 (N=73)	0 例 (N=73)

6) 再治療の妥当性と、長期的有効性及び安全性について

UF002 において再治療を不可と設定した根拠は、単回治療による有効性、安全性を評価するためであった。筋腫の大きさ、数等によっては、単回治療では治療効果が不十分である等の理由から、UF005 では、18 例に対して再治療が行われ、再治療が効果的に行われたことが確認された。有害事象は単回治療と同等であり、特筆すべき点はないことから、安全性についても問題ないと判断した。したがって、初回治療時において、十分な治療ができなかった症例に対して、再治療は有効なオプションになると判断した。

長期成績については、UF002、UF005 及び UF014 において SSS スコアが 10 ポイント以上改善した症例の割合の、6 ヶ月時における結果が 12 ヶ月以降も維持されていた(表－6)。長期観察になるに従い、来院しない症例が増加し、症例数が少なくなる傾向があったものの、約 50% のフォローアップ率であった UF005 及び UF014 の治療後 2 年までのデータを見ても、有効性が認められると考える。

総合機構は、再治療に関しては本治療の作用機序を考慮すると重大な有害事象が発生する可能性は考えにくいものの、症例数が少ないため、市販後調査により引き続きその安全性を適切に評価する必要があると考える。また、36 ヶ月までの期間において、症状改善が持続される傾向はみられたが、症例数が少ないこと、再発した場合に本治療が次の治療に与える影響等についても十分な検証がされているとは判断できないため、市販後調査により 3 年間フォローアップする必要があると考え、市販後の使用成績調査に盛り込み、海外臨床試験の長期成績を合わせて慎重に評価するよう指示することとした。

表－6 SSS スコアが 10 ポイント以上改善した症例の割合(%)

試験名	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
UF002	76.1 (83/109)	70.7 (41/58)		
UF005	78.6 (114/145)	76.6 (82/107)	80.8 (63/78)	82.1 (23/28)
UF014	85.9 (55/64)	91.7 (44/48)	84.8 (28/33)	100 (8/8)

7) 手技に関連した有害事象として認められた神経損傷等の神経系症状及び、皮膚熱傷の防止対策について

重大な有害事象のうち、手技関連と判断された神経損傷は、照射経路の遠方界に仙骨神経叢が入っていたことに加え、治療の間、患者が医師に痛みを告げられず、治療後に非ステロイド

系抗炎症薬の服用を拒否したことから、重症化したものである。ただし、症状は治療 3 ヶ月以降徐々に改善し、12 ヶ月での観察時には回復していた。これを受け、仙骨等の超音波照射領域から除外すべき部位を、あらかじめコンピュータに登録できるようにソフトウェアを改良し、さらに、使用上の注意事項に、超音波照射経路の後方に仙骨などの骨構造が存在する場合の注意事項を記載し、トレーニングマニュアルに、患者の痛み等に関する対応の重要性を明記した。また、治療中患者が痛みを感じた時に患者自身が超音波照射を停止するための停止ボタンを設置した。なお、UF002 以後の臨床試験においてこのような重大な有害事象は発生していない。

また、有害事象として見られた音響カップリング不良による皮膚熱傷に対しては、装置と皮膚の間に空気層が入ることで発生したと考えられることから、密着性を高めるための措置である腹部剃毛及びアルコールで皮膚の油分を取り除く等を行うことを、重要な基本的注意に記載した。

総合機構は、有害事象の発生を予防するための措置を妥当なものとする。しかしながら、本品においては使用者の使用習熟度が結果に影響する可能性があることから、使用者に対して十分な教育を行うことが重要であると考え、承認条件として「1. 本品を用いた子宮筋腫患者に対する治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師により適切な症例を選択して用いられるよう適切な措置を講じること。」を設定することとした。

8) 妊娠に対する影響について

本治療法は、部分的とはいえ子宮筋腫を焼灼する治療法であることから、安全性を確保するため臨床試験のエントリー基準に「出産計画を終了している患者」を取り入れた。UF002 では、1 名が妊娠し、流産したと報告され、当該症例については、試験責任医師は装置との関連はありそうにないと判断している。UF005 を対象としたフォローアップでは、4 名の妊娠が報告されており、いずれも通常の出産となり、特に異常な合併症などは報告されていない。UF014 では、妊娠例の報告はない。また、諸外国における報告によると、51 名に対して 54 件の妊娠が確認されている。これらの報告はあるものの、本装置による治療による妊娠、出産に対する影響については安全性が確立されているとは言えないため、将来妊娠を希望する女性は本治療法の適応外にすべきと考える。

総合機構は、臨床試験においては、妊娠を希望しない患者においてのみ使用されており、妊娠に対する安全性は十分検証されていないことから、添付文書の使用目的、効能又は効果に関する使用上の注意に、「将来において妊娠を希望する患者については臨床実績がないため、本装置による治療を行わないこと。」と記載することを指示するとともに、使用成績調査において本品使用後の妊娠が確認された場合の安全性を確認することとした。

4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査

【QMSに係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

【GCPに係る書面及び実地調査結果】

GCPに係る書面調査の結果、GCP上問題となる症例はなかったことからGCP適合と判断した。

5. 総合評価

本品の審査において、①本品の有効性、安全性評価と臨床上の位置付け、②最も使用条件が緩和されたコマーシャルガイドラインの妥当性、③臨床試験で見られた有害事象の回避方法、④再治療の可否と長期成績が主な論点であり、これらに対する総合機構の判断は以下のとおりである。

①本品の有効性については、UFS-QOL 質問票の SSS スコアを用いて一定の効果があるものと評価でき、安全性については、子宮全摘術を上回るリスクはなく、より侵襲性の低い治療法であり、手技に伴う周辺神経への影響や熱傷のリスクに関しては、一定の安全対策を講ずることにより防止可能であると考え。子宮筋腫については症状により QOL が大きく低下すること、既存の治療法には種々の課題があり、症例によっては既存治療法の適用が困難な場合もあることを鑑みると、治療の選択肢のひとつとして本治療を導入することは意味があると考え。

②ピボタルガイドラインとコマーシャルガイドラインを用いた臨床試験の有効性、安全性を検討した結果、コマーシャルガイドラインにおいて安全性上のリスクが増加する傾向は認められず、有効性については向上する傾向が認められたことから、コマーシャルガイドラインを治療条件とすることは妥当と考えられる。

③UF002 において重大な有害事象が認められたが、その後の臨床試験においては、重大な有害事象を含む有害事象の低減が認められたことから、使用経験集積や技術の習得により、ある程度の有害事象の回避が可能と考える。また、神経への影響や熱傷の防止には、術前の治療計画、予防措置等が重要であることから、後述の承認条件を付すことが必要と考える。

④本品を用いた長期成績及び反復使用については、臨床試験から大きな問題がないことが推定できるものの、現時点で十分なデータの蓄積がないことから、これらを使用成績調査の重点調査項目に設定し、使用後 3 年までの有効性、安全性評価を行うこととする。

以上の審査を踏まえ、総合機構は本品を次に示す承認条件を付した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

症候性子宮筋腫の患者を対象に、腹部体外から、子宮筋腫組織に集束超音波を照射することにより、筋腫組織を局所的に加熱、壊死させ、筋腫に伴う症状の改善を目的として使用する。

承認条件

本品を用いた子宮筋腫患者に対する治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師により適切な症例を選択して用いられるよう適切な措置を講じること。

なお、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は 3 年とすることが妥当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上