

平成 25 年 5 月 22 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] 尿失禁治療用磁気刺激装置（新設予定）
[販 売 名] 磁気刺激装置 TMU-1100
[申 請 者] 日本光電工業株式会社
[申 請 日] 平成 24 年 5 月 21 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 5 月 22 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。管理医療機器及び特定保守管理医療機器に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

また、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

記

頁	行	訂正後	訂正前
2	19	「磁気刺激装置 TMU-1100」（以下、「本品」という。）は、尿失禁を伴う過活動膀胱の <u>症状の改善</u> を目的として、主に骨盤底領域の神経刺激を行う磁気刺激装置である。	「磁気刺激装置 TMU-1100」（以下、「本品」という。）は、尿失禁を伴う過活動膀胱の <u>寛解や治癒</u> を目的として、主に骨盤底領域の神経刺激を行う磁気刺激装置である。

3 24	4 23	尿失禁を伴う過活動膀胱の <u>症状の改善</u> を目的とした磁気刺激装置である。	尿失禁を伴う過活動膀胱の <u>寛解や治癒</u> を目的とした磁気刺激装置である。
4	14	本品は、尿失禁を伴う過活動膀胱の <u>症状の改善</u> を目的として、主に骨盤底領域の神経刺激を行う磁気刺激装置である。	本品は、尿失禁を伴う過活動膀胱の <u>寛解や治癒</u> を目的として、主に骨盤底領域の神経刺激を行う磁気刺激装置である。
5	1	本品の作用機序は <u>明確になっていないが、電気刺激による尿失禁治療の作用機序として、骨盤底領域の陰部神経における求心性繊維の刺激によって、遠心性骨盤神経（副交感神経）の抑制と遠心性下腹神経（交感神経）の興奮が起こることによる膀胱収縮抑制が考えられており、本品は磁気刺激により電気刺激と同様の効果が得られることを期待して開発された。</u>	本品の作用機序 <u>としては、骨盤底領域の陰部神経における求心性繊維の刺激によって、遠心性骨盤神経（副交感神経）の抑制と遠心性下腹神経（交感神経）の興奮が起こることによる膀胱収縮抑制が考えられており、これにより過活動膀胱による尿失禁を治療するものである。</u>
6	34	<u>NeoControl は、対象とする尿失禁の種類や機器の仕様について本品と異なる部分があるものの、本品の磁気刺激の周波数は NeoControl の範囲に含まれるものであり、構造、刺激原理、刺激部位等は本品と同等である。</u> これを踏まえ、本品についての早期承認に関する要望書が、社団法人日本泌尿器科学会より提出されている。	これを踏まえ、 <u>類似医療機器である本品についての早期承認に関する要望書が、社団法人日本泌尿器科学会より提出されている。</u>
23	31	本品は、尿失禁を伴う過活動膀胱の <u>症状の改善</u> を目的として、 <u>主に骨盤底領域の神経刺激</u> を行う磁気刺激装置である。	本品は、尿失禁を伴う過活動膀胱の <u>寛解や治癒</u> を目的として <u>治療を行うために、患者の骨盤底領域の神経刺激</u> を行う磁気刺激装置である。

（下線部変更）

審査報告書

平成 25 年 4 月 26 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] : 尿失禁治療用磁気刺激装置（新設予定）

[販 売 名] : 磁気刺激装置 TMU-1100

[申 請 者] : 日本光電工業株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 24 年 5 月 21 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 25 年 4 月 26 日

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具

[一 般 的 名 称] : 尿失禁治療用磁気刺激装置 (新設予定)

[販 売 名] : 磁気刺激装置 TMU-1100

[申 請 者] : 日本光電工業株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 24 年 5 月 21 日

審査結果

「磁気刺激装置 TMU-1100」(以下、「本品」という。)は、尿失禁を伴う過活動膀胱の*症状の改善を目的として、主に骨盤底領域の神経刺激を行う磁気刺激装置である。

非臨床試験として、電気的安全性試験、電磁両立性試験、性能を裏付ける試験等の成績が提出され、特段の問題は認められなかった。

臨床試験として、国内で実施された多施設共同無作為化比較試験の成績が提出された。尿失禁を伴う過活動膀胱を有する患者を対象に、Active 刺激(被験機器群)と Sham 刺激(対照機器群)による単盲検比較を行った。有効性については、尿失禁回数の変化量を主要評価項目とし対照機器群に対する優越性を検証した。1 週間あたりの平均尿失禁回数の変化量は、被験機器群-13.08±11.00、対照機器群-8.68±13.49 となり、被験機器群で有意な改善効果が示された ($p = 0.0377$)。安全性については、安全性解析対象 151 例(被験機器群 101 例、対照機器群 50 例)のうち、本品との因果関係が否定できない有害事象は 19 例(12.5%)(被験機器群 16 例(15.8%)、対照機器群 3 例(6.0%))に発現したが、被験機器群及び対照機器群の比較で有意差は認められなかった。主な事象は下痢 6 例(被験機器群 5 例、対照機器群 1 例)、便秘 3 例(被験機器群 2 例、対照機器群 1 例)、筋肉痛 3 例(被験機器群 3 例、対照機器群 0 例)、傾眠 3 例(被験機器群 3 例、対照機器群 0 例)で、いずれも重篤なものではなく、一時的であり回復した。重篤な有害事象は本品群に 2 例(大腸潰瘍 1 例、上部腹痛 1 例)発現したが、本品との因果関係は否定された。

これらの試験結果等について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は確保されていると判断した。

* 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正(訂正前:「寛解や治癒」)

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を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した。

使用目的

尿失禁を伴う過活動膀胱の[†]症状の改善を目的とした磁気刺激装置である。対象は、尿失禁治療薬が奏効しない、あるいは尿失禁治療薬が使用できない成人女性の過活動膀胱患者とする。

以上

[†]医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「寛解や治癒」）

審査報告

平成 25 年 4 月 26 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] : 尿失禁治療用磁気刺激装置（新設予定）

[販 売 名] : 磁気刺激装置 TMU-1100

[申 請 者] : 日本光電工業株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 24 年 5 月 21 日

[申 請 時 の 使 用 目 的] : 尿失禁を伴う過活動膀胱患者の寛解や治癒を目的として治療を行うために、患者の骨盤底筋群及び神経の刺激を行う磁気刺激装置である。刺激は衣服の上から非侵襲的に行う。対象患者は成人女性である。

2. 審議品目の概要

本品は、尿失禁を伴う過活動膀胱の[‡]症状の改善を目的として、主に骨盤底領域の神経刺激を行う磁気刺激装置である。椅子の形をした刺激ユニットの座面に埋め込まれた刺激コイルにパルス電流が流れることにより、座面上部に磁気エネルギーが出力され、その変動磁場によって刺激ユニットに腰掛けた患者の生体内に渦電流が発生し、主に骨盤底領域の神経が刺激される。



図 1 外観写真

[‡]医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「寛解や治癒」）

§本品の作用機序は明確になっていないが、電気刺激による尿失禁治療の作用機序として、骨盤底領域の陰部神経における求心性繊維の刺激によって、遠心性骨盤神経（副交感神経）の抑制と遠心性下腹神経（交感神経）の興奮が起こることによる膀胱収縮抑制が考えられており、**本品は磁気刺激により電気刺激と同様の効果が得られることを期待して開発された。

使用方法は、原則として、1回25分間、週2回（連続しない2日）の頻度で実施する。刺激を開始すると、刺激強度0%から徐々に増加し、5分後にあらかじめ医師が設定した刺激強度（初回治療時は60%）に到達するように制御されている。その後は、患者が刺激に少しなれた段階で刺激強度を上げ、患者が我慢できる範囲まで刺激強度を強くする。刺激時間25分が経過すると刺激は自動的に終了する。なお、磁気刺激を効率よく与えるために、座面内の刺激コイルの真上に骨盤底領域を位置させることが必要であるため、患者を刺激ユニット中央部に深く座らせる、肛門から会陰部にかけて刺激感を感じるよう治療中に座る位置を調整するなど、患者への指導を行うこととしている。

3. 提出された資料の概略並びに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略は、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】

過活動膀胱（Overactive bladder ; OAB）は、尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴うものである。切迫性尿失禁（尿意切迫感と同時または尿意切迫感の直後に、不随意に尿が漏れるという愁訴）を伴う場合もある。

過活動膀胱の有病率については、米国にて行われた疫学調査では、成人における有病率は16.6%で、約3,300万人にみられると報告されている。本邦では、2002年に日本排尿機能学会による下部尿路症状に関する疫学調査^{††}が行われ、過活動膀胱を、1日の排尿回数が8回以上、かつ、尿意切迫感が週1回以上あるとすると、有病率は全体の12.4%（男性14.3%、女性10.8%）であり、このうち、週1回以上の切迫性尿失禁のあるものが6.4%（男性5.9%、女性6.9%）であった。過活動膀胱全体としては男性に多く、尿失禁を伴う過活動膀胱は女性に多い傾向が認められた。性別・年齢別の2002年の日本人口から計算

§医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「本品の作用機序としては」）

**医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「これにより過活動膀胱による尿失禁を治療するものである。」）

††過活動膀胱診療ガイドライン、日本排尿機能学会誌 2005；16巻、2号：225-252

すると、40 歳以上の日本人における過活動膀胱の実数は約 810 万人と推定され、このうち、週 1 回以上の切迫性尿失禁のあるものが約 420 万人と報告されている。過活動膀胱は患者数が多く、日常生活における QOL に大きく影響するにもかかわらず、実際に診療を受ける患者が少ないことが指摘されている。

過活動膀胱に対する治療法としては、低侵襲で合併症の少ない行動療法、理学療法や薬物療法などの保存療法の中から患者に適した治療法を選択し、あるいはそれらの組合せでの治療が試みられている。中でも薬物療法は過活動膀胱の治療で標準的なものとされており、抗コリン薬が一般的に使用されているが、尿閉、口内乾燥、便秘などが副作用として挙げられている他、効果不十分などの理由により服薬を中止する症例も見られる。これらの薬剤抵抗性の過活動膀胱に対する二次治療として、海外では種々のニューロモデュレーション治療が行われている。この治療は、膀胱・尿道機能を支配する末梢神経を刺激し、神経機能変調により膀胱・尿道機能の調整を図るものである。低侵襲的なニューロモデュレーション治療として、経陰的・経肛門的あるいは経皮的な電気刺激療法、磁気刺激療法があり、より侵襲的な方法としては体内植込み式装置による治療がある。

本邦では、1973 年に、尿失禁治療を目的とした電気刺激装置（販売名：尿失禁用電気刺激装置 TEU-1201、承認取得者：日本光電工業株式会社、承認番号：48B 第 0463 号）が承認された。しかし、当該電気刺激装置による治療は、電気刺激を行うための電極を膣内や肛門内に挿入するため、羞恥心などがあり快適な方法とは言えず、また刺激を与えるために大量の電流を必要とし、刺激痛や火傷を伴う場合もあるなど実用的にも問題があった。当時は現在ほど尿失禁が問題視されていなかったことなども理由であり評価されず、当該電気刺激装置は現在では販売されていない。また、1994 年には、電気刺激療法の 1 つである干渉低周波療法として、腹部及び臀部の皮膚表面に電極を装着して治療を行う頻尿・尿失禁治療器（販売名：ウロマスター、承認取得者：株式会社日本メディックス、承認番号：20600BZZ00969000）が承認され、販売されている。その後、海外において、電極不要で電気刺激療法と同じ作用が得られ、衣服の上から痛みもなく低侵襲で筋や神経刺激が可能である磁気刺激療法が着目された。磁気刺激は、刺激コイルを生体表面近傍にセットし、刺激コイルにパルス電流を通電して行われる。この時に生じる磁束の時間変化により生体内に渦電流が生じ、この渦電流により電気刺激療法と同様に刺激することができる。申請者である日本光電工業株式会社は、尿失禁治療用として、20 分以上の連続刺激で発熱が起こらず、骨盤底領域の神経に効果的に刺激が行えるように、操作性の向上、低消費電力化や小型化さらに発熱対策等の改良を行い、本邦では初となる尿失禁治療用磁気刺激装置を開発した。

なお、海外で使用されている類似の尿失禁治療用磁気刺激装置「NeoControl」（Neotonus 社・米国）は、厚生労働省の「医療ニーズ高い医療機器の早期導入に関する検討会」（第 8 回 平成 20 年 7 月 24 日開催）において、早期導入が望まれる製品として指定されたが、

その後、メーカーが撤退し、本邦での開発が中止されている。^{†‡}NeoControl は、対象とする尿失禁の種類や機器の仕様について本品と異なる部分があるものの、本品の磁気刺激の周波数は NeoControl の範囲に含まれるものであり、構造、刺激原理、刺激部位等は本品と同等である。これを踏まえ、本品についての早期承認に関する要望書が、社団法人日本泌尿器科学会より提出されている。

【外国における使用状況】

本品は外国において未発売であり使用実績はない。

類似医療機器 NeoControl については、1998 年に米国にて 510(k)、1999 年に欧州にて CE マークを取得し、販売されており、特段の不具合、有害事象は報告されていない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の性能として、刺激繰り返し周期、最大刺激量（最大磁束密度）、刺激パルス幅、刺激制御、危険な出力に対する保護、刺激コイルの仕様の各項目が設定された。本品の安全性については、医用電気機器の安全通則 (JIS T 0601-1)、電磁両立性に関する規格 (IEC 60601-1-2) への適合性が設定された。

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」を踏まえ、仕様の設定に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品は、構造及び使用原材料などから、厳重な保管条件、有効期間を設定する必要がないものであることから、安定性に関する試験は省略された。

総合機構は、申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

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項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成17年厚生労働省告示第122号。以下、「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

[†]医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「これを踏まえ、類似医療機器である本品についての早期承認に関する要望書が、社団法人日本泌尿器科学会より提出されている。」）

a. 電気的安全性及び電磁両立性

電氣的安全性及び電磁両立性について、仕様に設定した規格（JIS T 0601-1、IEC 60601-1-2）に適合することを示す資料が提出された。

総合機構は、電氣的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、後述する「c. その他安全性」の磁氣刺激装置が生体に及ぼす影響の検討、装置周囲の機器などへ及ぼす影響の検討の内容も踏まえ、添付文書での注意喚起が適切であることを確認した上で、これを了承した。

b. 機械的安全性

機械的安全性について、前述した「a. 電気的安全性及び電磁両立性」の項の規格（JIS T 0601-1）に適合することを示す資料において、機械的安全性に関する項目が併せて評価されており、本項の資料としては省略された。

総合機構は、申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

c. その他の安全性

その他の安全性として、磁気刺激装置が生体に及ぼす影響の検討、小さな金属を座面に置いたときの挙動に関する検討、磁束密度分布測定、装置周囲の機器などへ及ぼす影響の検討、3次元実験モデルによる骨盤腔内渦電流分布の検討、ラットでの安全性の検討等が行われ、安全性に関する資料として提出された。

① 生体に及ぼす影響の検討 1

本品が発生する磁場による金属の温度上昇の程度を調べることにより、患者が本品で治療を受ける際に硬貨等の金属を携帯していた場合にやけど等が生じる可能性について検討した。本装置の座面上に各種金属を置き、刺激強度及び磁束密度と温度上昇の関係を確認した。その結果、金属を座面近くに置くと発熱の危険があることが分かった。例えば、10 円硬貨を[]より[] []の位置に置き、本品を刺激強度 100%にて 25 分間作動させると、200℃以上の高温になった。また、低温やけどに対する温度の限界値を []℃と考え、これより高温となる可能性がある領域を検討した結果、座面平面上では[] [] 以内、高さ方向では [] [] 以内となることから、腰部周辺から下肢の間に人工関節などの金属インプラントや装具等を装着している場合には、その装着部が上記の領域に入る可能性があると考えられた。一方で、発熱が []℃以下になる範囲を検討した結果、座面平面上では[] [] 以上、高さ方向では[] [] 以上となり、椅子の外周部分にいる医療従事者等に対しては、影響はなく安全であると考えられた。以上を踏まえ、本品使用時には患者の身につけている金属類を外すよう添付文書にて注意喚起を行うとともに、腰部周辺から下肢の間に人工関節などの金属インプラントや装具等を装着している患者、及び植込み式器具により尿失禁治療中の患者は禁忌とした。

② 生体に及ぼす影響の検討 2

磁気共鳴画像診断装置 (MRI) 規格 (JIS Z 4951 : 2004) 及びペースメーカ規格 (EN 45502-2-1:2003) を参考に本品の発生する変動磁場が生体に及ぼす影響を検討した。

1) 変動磁場による心臓への影響について

MRI 規格によると、心臓に影響を与えない変動磁場の大きさの限界値は 635 T/sec であり、これを発生させる磁束密度の最大値は 30 mT とされている。本品が発生する磁場の磁束密度の最大値は約 560 mT であり、上記の限界値を超えている。本品でこの限界値 30 mT を超える範囲は [REDACTED]、上方には [REDACTED] となり、通常の着座姿勢においては患者の心臓は十分に離れており問題ないと考えた。

2) 変動磁場による末梢神経への影響について

MRI 規格によると、刺激感がない変動磁場の大きさの限界値は 76 T/sec であり、これを発生させる磁束密度の最大値は 3.6 mT とされている。本品でこの限界値を超える範囲は、[REDACTED]、上方には [REDACTED] となる。本品は刺激装置であるため座面部はこのレベルを超えているものの、この範囲から十分に離れた患者の頭部や心臓に対しては問題ないと考えた。

3) 変動磁場によるペースメーカへの影響について

ペースメーカ規格によると、ペースメーカは、下記の表1の条件で変動磁場をかけ、磁場除去後に機能不良が引き起こされることがないように作られていること、と規定されている。

表1 ペースメーカに影響を与えない変動磁場の条件

正弦波変調された磁場強度

周波数 f	磁場の強さ Hrms (最小)
$1\text{kHz} \leq f \leq 100\text{kHz}$	150 A/m
$100\text{kHz} \leq f \leq 140\text{kHz}$	$150 \text{ A/m} * 100 \text{ kHz} / f$

本品でこの限界値を超える範囲は、後述する「④磁束密度分布測定」の結果を踏まえ、[REDACTED] となる。本品での治療のために座位についた際、患者のペースメーカ植込み位置がこの範囲に入る可能性があることから、心臓ペースメーカや植込み型除細動器などの植込み型医用電子機器の装着者は禁忌とした。また、刺激ユニット外側でもペースメーカに影響を与える可能性があるため、植込み型医用電子機器の装着者は、刺激中には刺激ユニットの 50 cm 以内に近づかないよう注意喚起を行うこととした。

③ 小さな金属を座面に置いたときの挙動について（座面上の金属への磁場の影響）

本品の座面上に金属を置き作動した場合、金属が飛ばされるような挙動があるかについて検証した。その結果、刺激強度が大きくなるに従い、振動や移動するなどの挙動がみられる金属もあったが、それが座面上から飛び出る、あるいは飛ばされるといった危険な状態は観察されなかった。

④ 磁束密度分布測定

前述した「②生体に及ぼす影響の検討2」のペースメーカへの影響を与える範囲を特定することを主な目的として、本品が出力する磁場の磁束密度分布を確認した。

⑤ 装置周囲の機器などへ及ぼす影響の検討

本品を作動させた際に生じる漏洩磁束による、本品周辺に置かれた磁気記録媒体や電子機器に対しての影響を調査した。フロッピーディスクについて、XXXXXXXXXXの位置に置いたXXXXXXXXXXでデータ破損があった。MRI 規格においては磁気情報が消去される閾値は 20 mT とされており、データ破損があった箇所（XXXXXXXXXX）は、20 mT を超える磁場が発生する箇所である（XXXXXXXXXX）。他の試験検体（磁気カード、半導体メモリ、パソコン、IC カード）についてはデータの異常はみられなかったが、以上を踏まえ、本品使用時には患者が携帯する磁気カード等の磁気製品を外すこと、パソコン等の精密機器は刺激ユニットの外側に置くよう添付文書にて注意喚起を行うこととした。

⑥ 3次元実験モデルによる骨盤腔内渦電流分布の検討

女性骨盤腔を模擬した生体モデルを用いて、本品の発生する磁場により骨盤腔内に生じる渦電流密度分布の解析を行い、骨盤モデルの有無による差異、臨床試験で用いる Sham 刺激との電流密度の違い、骨盤腔モデルを移動させた場合の影響について検討した。また、精巣を考慮した男性モデルによる解析を行い、精巣への渦電流密度分布を検討した。さらに、高周波電磁界により生体組織が発熱する可能性については、上記試験で得られた結果より、電磁界によって単位質量組織あたりに吸収されるエネルギー量である比吸収率（Specific Absorption Rate : SAR）（以下、「SAR」という。）を算出し検討を行った。女性骨盤腔モデルでは、骨盤による異常な渦電流の発生は認められず、また骨盤底領域に対する渦電流密度と比較して、刺激コイルからの距離が大きくなる子宮や卵巣への渦電流密度は減少していると考えられた。Sham 刺激については、Active 刺激と比べて渦電流密度が極めて小さいことが確認された。骨盤腔モデルを移動させた場合には、渦電流密度分布の相違が確認され、実際に患者の座る位置がずれた場合、骨盤底領域以外の部位への不随意な刺激作用が起こることが推測される。そのため、骨盤底領域が刺激コイルの中心となるよう適切な位置に座るように指導することが重要と考えられ、添付文書にて注意喚起を行うこととした。男性患者を想定した精巣への刺激の影響は、骨盤底領域付近と比べて小さいと考えられた。SAR については、総務省より電気通信技術審議会の

答申として出された報告^{§§}に従って算出したところ、モデル底面で[REDACTED]、卵巣などがあるモデル底面から[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] となり、基準値の 2 W/kg を大きく下回るレベルであった。以上より、渦電流による発熱等、人体への影響は小さいと判断した。

⑦ ラットでの安全性の検討

磁気刺激による生体への安全性（血液検査、内分泌学的検査及び病理組織学的検査）を確認するために、雌雄ラット計 68 匹（雌 34 匹、雄 34 匹）を無作為に各試験群（刺激群：雌雄各 14 匹、Sham 群（磁気刺激は行わず刺激音のみ聞かせる）：雌雄各 10 匹、コントロール群：雌雄各 10 匹）に分けて検討を行った。刺激条件は、臨床試験の治療プロトコルに準じ、1 回刺激時間 25 分、最大刺激量（刺激強度 100%、磁束密度 560 mTpeak）とした。ただし、刺激頻度については、治療プロトコルでは 1 週間 2 回としているが、本試験では

で検討を行った。雌雄ともに各観測パラメータ（血液・内分泌学的検査、体重、各種臓器重量）に磁気刺激での長期刺激の影響は認められなかった。また、組織学的検討を行ったいずれの臓器においても刺激群、Sham 群ともにコントロール群に対し有意な差は認められず、その他特異な所見も認められなかった。

⑧ ラットでの安全性の検討 - 性機能に対する影響を中心として -

磁気刺激の性機能に対する影響をみるために、雌ラット 13 匹を無作為に各試験群（刺激群：7 匹、Sham 群：3 匹、コントロール群：3 匹）に分け、血液・内分泌学的検査、体重及び各種臓器重量、性周期の観察、病理組織学的検査について検討を行った。刺激条件は、前述した「⑦ラットでの安全性の検討」と同じである。血液・内分泌学的検査、体重、各種臓器重量に各群の差異は認められず、また、組織学的検討を行ったいずれの臓器においても刺激群、Sham 群ともにコントロール群に対し有意な差は認められなかった。スメアー試験の結果でも、各群とも性周期に乱れはなく、磁気刺激の影響は認められなかった。以上のことから性周期に対する影響はないと考えられた。

総合機構は、上記の試験結果より、本品が発生する磁場による影響を踏まえて検討された、患者の禁忌の範囲（金属インプラントやペースメーカ等）や、患者の身につける金属類、周辺の磁気記録媒体や電子機器に関する注意喚起は概ね妥当と考える。ただし、金属が発熱する危険性については MRI 装置の添付文書の記載内容を参考に、禁忌の範囲について、腰部周辺から下肢の間に刺青等がある患者を加えるとともに、注意喚起については、患者の腰部周辺から下肢の間に貼られている導電性のある金属を含む貼付剤を

※ 総務省郵政事業庁、「人体側頭部の側で使用する携帯電話端末等に対する比吸収率の測定方法の策定」、2000年11月27日発表

外す旨を追記することが妥当と考えた。また、妊娠中の刺激に関する安全性は不明であることから、妊婦または妊娠している可能性のある患者は禁忌とすることが妥当と考えた。さらに、将来的に妊娠を希望する患者に対しては、動物試験では性周期に関する問題は認められていないものの、ヒトの性機能や妊娠能への影響は不明であることから、子宮や卵巣の生殖細胞等への影響に関する本品の安全性は確認されていない旨を注意喚起し、慎重適用とすることが妥当と考えた。

総合機構は、これらの安全性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能に関する資料として、仕様に設定した項目に関する試験成績が提出され、全ての試験について設定した基準に適合していることが示された。

総合機構は、性能に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ヘ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971 に準拠したリスクマネジメントの社内規定について、その実施体制及び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 NeoControl 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

製造方法に関する資料として、製造工程と製造施設に関する資料及び品質管理に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、国内で実施された臨床試験の試験成績が提出された。

<提出された資料の概略>

本試験は、本品の臨床上の有効性及び安全性を検証することを目的として、国内 13 施設で実施された多施設共同無作為化比較試験であり、20 年 月 から 20 年 月 まで実施された。尿失禁を伴う過活動膀胱を有する患者を対象に、Active 刺激（被験機器群）と Sham 刺激（対照機器群）による単盲検比較を行った。

対象患者は、20 歳以上の過活動膀胱の女性患者で、主な患者選択基準は以下の通りである。

- 1) 尿失禁治療薬による治療歴について以下のいずれかの条件を満たす患者
 - (1) 尿失禁治療薬を 12 週間以上服用するも失禁が継続している患者
 - (2) 副作用、禁忌、患者希望等により尿失禁治療薬が使用できない患者
- 2) 観察期の排尿日誌で、以下の基準を全て満たす患者
 - (1) 1 日あたりの尿失禁回数が平均 1 回以上
 - (2) 1 日あたりの排尿回数が平均 8 回以上
 - (3) 1 日あたりの尿意切迫感の回数が平均 1 回以上

被験機器群と対照機器群の違いは、刺激強度や刺激方法である。対照機器は、本来刺激が全く出ないのが理想であるが、磁気刺激は刺激時に刺激感があり、被験機器群、対照機器群にかかわらず、治験説明時に刺激が有ることを説明する必要があるが、刺激感が無いことで被験者に対照機器であることが分かってしまい、盲検性が維持できなくなる可能性がある。そのため、探索的確認試験より、刺激感を感じる程度のより小さな刺激量（最大刺激量は被験機器の約 20%である 114 mTpeak）を対照機器群の刺激として設定した。さらに刺激効果を抑える目的で、対照機器の刺激 12 回の総パルス数を被験機器 1 回のパルス数以下とするため、刺激繰返し周期 1Hz のバースト刺激（5 秒刺激/5 秒休止）とした。また刺激方法として、被験機器群では、被験者に確認しながら、できるだけ我慢のできる刺激強度まで強くするのに対し、対照機器群では、被験者に刺激量は確認せず、プログラムで毎回自動的に刺激強度を上昇させる方法とした。初回時 65%、2 回目以降 4%ずつ上昇し、11 回目の対照機器の最大刺激強度が 100%（114 mTpeak）になるように設定した。被験機器と対照機器の仕様の比較を表 2 に示す。

表 2 被験機器と対照機器の仕様比較

	被験機器（Active 刺激）	対照機器（Sham 刺激）
機器外観	同じ	
波形	間歇正弦波（バイフェージック）	
パルス幅	0.3 ms	
刺激繰返し周期	100 ms（10 Hz）	1,000 ms（1 Hz）
刺激パターン	連続	バースト（5 秒刺激/5 秒休止）
最大刺激量 （最大磁束密度）	560 mTpeak	114 mTpeak （Active 刺激の 20.4%）
パルス数/分	600 （15,000 パルス/25 分/1 回）	30 （750 パルス/25 分/1 回）
パルス数/12 回	180,000	9,000
初期設定強度値	60%	65%
刺激強度の設定	最大刺激強度法	前回強度+4%の強さに自動設定

対象患者に対し、治療開始前の観察期 1 週間、治療期 6 週間（2 回/週で計 12 回治療）、追跡調査期 6 週間として、観察を行った。なお、観察期前に 12 週間以上服用している頻尿・尿失禁、過活動膀胱治療薬等については、治験期間中に用法、用量の変更を伴わなければ併用を認めた。

有効性の主要評価項目は、排尿日誌による尿失禁回数とし、観察期（治療期 0 週時）と 12 回刺激後（または中止時）の 1 週間あたりの平均尿失禁回数の変化量を算出し、t 検定を用いて群間差の有無を検討した。副次的評価項目として、1 日あたりの平均排尿回数、1 回平均排尿量、1 回最大排尿量、1 日あたりの平均尿意切迫感、過活動膀胱症状スコア、キング健康調査票（KHQ）日本語版を用いた QOL スコア、国際前立腺症状スコア（IPSS）における排尿症状に関する QOL スコア、患者印象による効果判定が評価された。安全性については、有害事象、不具合、臨床検査値、理学的検査値、身体的所見及び残尿量が評価された。

目標症例数は合計 150 例（被験機器群：100 例、対照機器群：50 例）であり、実際には 151 例が登録され、被験機器群 101 例、対照機器群 50 例に無作為に割り付けられた。治療完了例は 131 例（被験機器群 87 例、対照機器群 44 例）、中止・脱落例は 20 例（被験機器群 14 例、対照機器群 6 例）であった。中止脱落の理由として、「同意撤回」が被験機器群、対照機器群でそれぞれ 5 例、2 例、「医師の判断」が 7 例、4 例、「有害事象の発現」が 1 例、0 例、「被験者側の理由」が 1 例、0 例であった。なお、追跡調査期中中止・脱落した場合等、評価に必要なデータが記録されている症例については、後述する有効性評価対象に含まれている。

【有効性】

○主要評価項目（尿失禁回数）

登録例 151 例のうち、治療を 12 回全て受け、かつ観察期（治療期 0 週時）と 12 回刺激時の尿失禁回数が記録されている被験者の集団を治験実施計画書適合集団：Per Protocol Set（以下、「PPS」という。）とし、PPS を用いて評価を行った。PPS の 143 症例（被験機器群 94 例、対照機器群 49 例）について、1 週間あたりの平均尿失禁回数の変化を表 3 に示す。変化量は、被験機器群-13.08±11.00、対照機器群-8.68±13.49 であり、被験機器群は対照機器群に比べ、有意（ $p = 0.0377$ ）に 1 週間あたりの尿失禁回数が減少し、優越性が検証された。また、磁気刺激終了後の追跡調査期では、1 週間あたりの平均尿失禁回数の観察期からの変化量が、追跡調査期 3 週にて被験機器群（90 例）-13.50±12.06、対照機器群（45 例）-10.55±13.06、追跡調査期 6 週にて被験機器群（81 例）-14.88±13.05、対照機器群（42 例）-11.64±13.88 であった。

表 3 主要評価項目：1 週間あたりの平均尿失禁回数の変化

	被験機器群 (n = 94)	対照機器群 (n = 49)	p 値
観察期	23.31±18.89	24.49±19.51	0.7271
12 回刺激後（または中止時）	10.23±14.25	15.81±18.05	0.0449
変化量	-13.08±11.00	-8.68±13.49	0.0377

○副次評価項目

副次評価項目の変化量について、t 検定もしくは Wilcoxon 順位和検定を用いて群間差の有無を検討した（表 4）。PPS を用いた評価では、1 日あたりの平均排尿回数、1 回最大排尿量、過活動膀胱症状スコア、KHQ 日本語版を用いた QOL スコア、患者印象による効果判定では改善傾向を認めるものの有意な差は認められなかったが、1 回平均排尿量、1 日あたりの平均尿意切迫感、IPSS QOL スコアの変化においては有意に改善がみられた。

表 4 副次評価項目（PPS: 12 回刺激後または中止時）

	被験機器群 (n=94)	対照機器群 (n=49)	p 値
1 日あたりの平均排尿回数の変化	-1.28±2.03	-0.80±1.72	N.S
1 回最大排尿量の変化	15.5±92.0	-18.6±125.9	N.S
過活動膀胱症状スコアの変化	-3.5±2.8	-2.6±2.5	N.S
KHQ 日本語版を用いた QOL スコアの変化	※		N.S
患者印象による効果判定の変化	※		N.S
1 回平均排尿量の変化	14.03±34.53	-4.15±40.6	0.0056
1 日あたりの平均尿意切迫感の変化	-2.65±2.52	-1.53±2.39	0.0114
IPSS QOL スコアの変化	-2.1±1.9	-1.4±2.0	0.0374

N.S : not significant

※ 評価項目が複数であるため詳細な結果は省略

【安全性】

登録された 151 例全例のうち、91 例（被験機器群 64 例、対照機器群 27 例）に何らかの有害事象が発現した。被験機器群での主な有害事象は鼻咽頭炎 12 例（11.9%、対照機器群では 6 例 12.0%）、下痢 11 例（10.9%、対照機器群では 3 例 6%）、便秘 7 例（6.9%、対照機器群では 1 例 2.0%）であった。重篤な有害事象は 2 例（大腸潰瘍 1 例、胃けいれんによる上腹部痛 1 例。いずれも被験機器群）に発現したが、いずれも被験機器の使用終了後の約 3 週から 4 週に発現しており、被験機器との因果関係は否定された。なお、大腸潰瘍を発現した 1 例は、本有害事象により試験が中止された。また、本品との因果

関係が否定できないと判断された有害事象は 19 例（本品群 16 例、対照群 3 例）であり、その内訳を表 5 に示す。なお、本品の不具合は認められなかった。

表 5 本品との因果関係が否定できない有害事象の発現例数

SOC	PT	被験機器群 (n=101)	対照機器群 (n=50)	p 値*
胃腸障害	下痢	5 (5.0%)	1 (2.0%)	0.66
	鼓腸	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0.33
	便秘	2 (2.0%)	1 (2.0%)	1.00
筋骨格系及び 総合組織障害	筋肉痛	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0.55
	筋力低下	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1.00
	四肢痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1.00
	四肢不快感	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1.00
	背部痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1.00
神経系障害	傾眠	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0.55
	頭痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1.00
全身障害及び 投与局所様態	倦怠感	2 (2.0%)	0 (0.0%)	1.00
	無力症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1.00

*Fisher の直接確率検定

総合機構は、以下の内容について申請者の見解を求めた。

- (1) 既存治療に対する本品の臨床的位置付け及び対象患者を明確にすること。
- (2) 有効性評価結果について、変化量の平均を示すだけでなく、個々の改善程度を明確にすること。また、対照機器群でも効果が見られている理由について考察すること。
- (3) 安全性について、発生した有害事象と本品との因果関係の判断の妥当性を考察すること。また、リスク低減策を示すとともに、有害事象の内容、頻度等が臨床上許容可能であることを説明すること。
- (4) 本品の効果の持続性について考察すること。また、海外類似医療機器の使用状況や長期成績等について文献、不具合報告等の調査を行った上で、本品の長期的な使用（治験での使用条件（12 回刺激、6 週間）を超えて継続使用することの可否、再治療の可否）について申請者の見解を示すこと。

申請者より以下の回答が得られた。

- (1) 本品の臨床的位置付け及び対象患者について

本品の臨床的位置付けは二次治療であり、臨床試験と同様に、尿失禁治療薬で効果が十分でない患者、副作用や禁忌等により薬物治療ができない患者を対象としている。こ

のため使用目的に「対象は、尿失禁治療薬が奏効しない、あるいは尿失禁治療薬が使用できない患者」である旨を追記することとした。対象患者については、尿失禁を伴う過活動膀胱は女性に多い傾向があること、また類似医療機器 NeoControl は米国にて女性を対象に承認されており、本品での磁気刺激による女性への有効性、安全性が期待できることから、臨床試験を女性で実施し、まずは成人女性を適応とすることとした。また、過活動膀胱は尿意切迫感を必須とした症状症候群であるが、その診断にあたっては、器質的疾患、例えば、膀胱癌、膀胱炎、膀胱結石などは除外されなければならないとされていることから、本品の治療対象としても除外すべきと考えられたため、臨床試験においても膀胱炎や悪性腫瘍を合併している患者は除外している。このことから、「尿路感染、膀胱結石、膀胱癌等の疾患を有する患者は、これらの疾患を優先して治療する」旨、「尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁等の症状は、尿路感染、膀胱結石、膀胱癌等が原因になっている場合もあるので、十分な問診や尿検査等によりこれらの疾患をできるだけ特定する、必要に応じて泌尿器科専門的検査を実施する」旨を添付文書に注意喚起することとした。

(2) 有効性評価結果について

主要評価項目である 1 週間あたりの平均尿失禁回数について、両群の尿失禁回数の改善割合を以下の表 6 に示す。判定基準は、尿失禁回数が観察期の値に対して 20%以上減少している場合（変化率 $\leq$ -20%）を改善、尿失禁回数が 20%以上増えている場合（変化率 $\geq$ 20%）を悪化として算出した。

表 6 尿失禁回数の改善割合（12 回刺激後または中止時）

効果	被験機器群（n=94）	対照機器群（n=49）
改善	80（85.1%）	35（71.4%）
不変	14（14.9%）	8（16.3%）
悪化	0（0.0%）	6（12.2%）

† 変化率 = {(12 回刺激後または中止時の値 - 観察期の値) / 観察期の値} × 100%

改善：変化率 $\leq$ -20%

不変：-20%<変化率<20%

悪化：変化率 $\geq$ 20%

変化率が-80%～-100%となった症例の割合は、被験機器群で 41.5%（39/94 例）、対照機器群で 28.6%（14/49 例）となり、有意差はないものの、被験機器群の方が改善の程度が大きい傾向が示された。このうち変化率-100%となった症例（尿失禁回数が 0 となった症例）は被験機器群で 24.5%（23/94 例）、対照機器群で 10.2%（5/49 例）であり、さらにこ

これらの症例は、追跡調査期 6 週において、被験機器群の 2 例で尿失禁回数 2 回とわずかに増加した以外は、尿失禁回数が 0 のままであった。尿失禁回数の変化量が大きい症例を具体的に挙げると、例えば、被験機器群では、治療前後で尿失禁回数が 30 回から 0 回へ、48 回から 1 回へ、63 回から 3 回へ、対照機器群では、11.7 回から 0 回へ、60 回から 8 回へなど、大幅な減少が見られている症例があった。

悪化は、対照機器群にて 6 例みられているが、併用薬の有無など患者背景について大きく異なる背景は無く、6 例全てが対照機器群であることから刺激効果の違いによるものと考えられる。

さらに、被験機器群の不変の患者について考察した。不変症例における最終刺激強度は 82~100% (平均値 91%、中央値 90%) であり、刺激強度が不十分であったとは考えにくく、患者要因によるものと考えられる。患者要因として、既往歴・合併症や内服薬剤の影響等を考慮したが、有意な要因は認められなかった。患者の一部には観察期の尿失禁回数が極端に多い患者等が含まれており、症状が重症であったことが原因である可能性も考えられた。しかし、治療前の尿失禁の重症度 (尿失禁回数、過活動膀胱症状質問票の合計スコア) による層別解析を実施したところ、重症度について、患者背景の群間差はなく、また試験結果への影響も認められなかったため、本品が奏効しない患者要因を明らかにすることはできなかった。

対照機器群でも効果が見られていることについては、次のように考える。対照機器では、本来刺激を全く出さないのが理想であるが、磁気刺激は刺激感があり、被験機器群、対照機器群にかかわらず、治験説明時に刺激が有ることを説明する必要があるが、対照機器群にて刺激感が無ければ被験者に対照機器であることが分かっしまい盲検性が維持できなくなるという理由から、対照機器群においても少ない刺激 (刺激感はあるが十分な治療効果が得られないと考えられるパラメータでの刺激) を行うというデザインで治験を実施した。対照機器群とはいえ磁気刺激を与えていることから、その刺激による治療効果 (Sham 効果) ならびに placebo 効果により、対照機器群でも効果が見られているものとする。本試験デザインでは、placebo 効果のみの影響を評価することはできないが、過活動膀胱治療薬の臨床試験における placebo 群でも同様に、12 週間後または中止時における 1 週間あたりの尿失禁回数が減少することが報告されており (変化率: 酒石酸トルテロジン臨床試験の placebo 群^{***} -42.9%、イミダフェナシン臨床試験の placebo 群^{†††} -49.5%)、本試験の対照機器群での効果も placebo 効果によるものであることが示唆された。

^{***} 医薬品インタビューフォーム 過活動膀胱治療剤デトルシールカプセル 2 mg、4 mg (2012 年 9 月) (改訂第 6 版)

^{†††} 医薬品インタビューフォーム 過活動膀胱治療剤ウリトス錠 0.1 mg、OD 錠 0.1 mg (2011 年 4 月) (改訂第 10 版)

(3) 安全性について

有害事象のうち、本品との因果関係が否定できないと判断されたものとしては、下痢、便秘、筋肉痛、筋力低下、傾眠、倦怠感、鼓腸、四肢痛、四肢不快感、頭痛、背部痛、無力症であった。これらの因果関係の有無については、発現と磁気刺激のタイミングや、本品の原理・作用機序の観点から、医師の見解により判断された。例えば、観察期あるいは磁気刺激終了後など、本品の磁気刺激期間ではないタイミングに発現した事象については、本品との因果関係なしと判断された。また、患者の既往歴、突発的な事象、食事の影響、季節的な変動、刺激強度を上げても悪化せず回復したこと、併用薬剤によるものなど、別の要因が考えられた有害事象についても、本品との因果関係なしと判断されている。

一方、下痢または軟便が発現した 14 例（被験機器群 11 例、対照機器群 3 例）のうち、6 例（被験機器群 5 例、対照機器群 1 例）については、治療直後に発生した、治療開始当初に発現し刺激強度減弱により回復した、便秘傾向だが治療を受け軟便となった等の理由により、本品との因果関係が否定できないものと判断された。本品によって患者の肛門及び直腸が刺激されることにより、腸の運動が促進され、その結果、軟便や下痢が発生する可能性は完全には否定できないと考える。

また、便秘が発現した 8 例（被験機器群 7 例、対照機器群 1 例）のうち、3 例（被験機器群 2 例、対照機器群 1 例）については、本品の磁気刺激のタイミングに合った治療期間中の発現であることから、本品との因果関係が否定できないものと判断された。しかしながら、前述のとおり本品によって腸の運動が促進される可能性はあるものの、これが直接的に便秘の原因になっているとは考えにくく、本品との因果関係が否定できないと判断された事例においても、その発生は極めて偶発的なものであったと考えている。

上記の下痢、便秘も含め、本品との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、いずれも重篤なものではなかった。これらの有害事象について、特別な処置なく回復したものもあるが、下痢や便秘については投薬によって回復させた症例もあること、その他の有害事象については刺激強度を減弱あるいは休止させることにより改善した症例もあることから、これらの対応策を添付文書に記載し、症状を十分に観察した上で適切な処置を行うよう注意喚起している。以上より、本品によるリスクは臨床上許容できる範囲であり、本品の有用性に問題はないと判断している。

(4) 効果の持続性及び長期的な使用について

①効果の持続性について

効果の持続性については、本品での刺激終了後 6 週までの追跡調査期間の結果について、「改善維持（不変）」、「悪化」の割合を算出し、考察を行った。観察期から 12 回刺激後または中止時までで減少した尿失禁の回数（実数）を 100%とし、評価時期での回数増加が 50%未満であれば「改善維持（不変）」、50%以上であれば「悪化」と判定することと

した。その結果は以下の表 7 の通りである。なお、追跡調査期間中に、同意撤回した症例や、医師の判断で薬物治療など他治療に切り替えた症例など、追跡調査ができなかった場合を「データなし」とした。

表 7 尿失禁回数の改善維持割合

		持続効果*	被験機器群	対照機器群
12 回刺激後または中止時の「改善」† 症例	追跡調査期 3 週	改善維持	69 (86.3%)	29 (82.9%)
		悪化	7 (8.8%)	4 (11.4%)
		データなし	4 (5.0%)	2 (5.7%)
	追跡調査期 6 週	改善維持	66 (82.5%)	26 (74.3%)
		悪化	4 (5.0%)	5 (14.3%)
		データなし	10 (12.5%)	4 (11.4%)
12 回刺激後または中止時の「不変」† 症例	追跡調査期 3 週	不変	6 (42.9%)	3 (37.5%)
		悪化	7 (50.0%)	3 (37.5%)
		データなし	1 (7.1%)	2 (25.0%)
	追跡調査期 6 週	不変	7 (50.0%)	1 (12.5%)
		悪化	3 (21.4%)	4 (50.0%)
		データなし	4 (28.6%)	3 (37.5%)
12 回刺激後または中止時の「悪化」† 症例	追跡調査期 3 週	不変	0	1 (20.0%)
		悪化	0	4 (80.0%)
		データなし	0	0
	追跡調査期 6 週	不変	0	1 (20.0%)
		悪化	0	4 (80.0%)
		データなし	0	0

*改善維持率 = {(追跡調査期の値－12 回刺激後または中止時の値) / (12 回刺激後または中止時の値－観察期の値)} × 100%

改善維持（不変）：改善維持率>-50%

悪化：改善維持率≤-50%

† 変化率 = {(12 回刺激後または中止時の値－観察期の値) / 観察期の値} × 100%

改善：変化率≤-20%

不変：-20%<変化率<20%

悪化：変化率≥20%

被験機器群で本品の使用によって症状が改善した症例については、追跡調査 6 週にお

いても、80%以上の割合で改善が維持されていたことから、少なくとも刺激終了後6週においては、ある程度の効果が持続していると考えられる。しかし、類似医療機器であるNeoControlの使用において、切迫性尿失禁患者20人に使用した際、最後の治療から24週間には8人(47.1%)が再発したとの報告^{†††}もあり、本品もNeoControlと同様の作用機序であることを踏まえると、本品の使用においても、長期的には治療効果は薄れてくることが推測される。

②長期的な使用について

「ホ、性能に関する資料」の「ラットでの高頻度連続刺激装置の安全性の検討」にて報告している動物実験では、XXXXXXXXXXが生殖器や各種臓器に与える影響を調査し、影響がないことを確認している。治験においては、対照機器群に割り付けられた患者への倫理的配慮から12回刺激までで治療を終了したが、上記動物実験の結果より、継続使用の可能性はあると考える。ただし、治験においては12回刺激である程度の効果がみられていること、12回刺激を超えて継続使用した場合の有効性、安全性は確認されていないことから、治験と同様に12回刺激による治療を行った後、治療を一旦中断し、治療効果が薄れた場合には再度12回刺激を行う、という治療を繰り返すというプロトコルを考えている。なお、類似医療機器であるNeoControlでは、18回刺激を1クールとされているが、再治療の実施に制限は設けられておらず、長期的な使用が可能となっている。さらに、NeoControlに関する副作用は報告されていないことから、磁気刺激による尿失禁治療においては長期的な使用によるリスクは小さいものであると考えており、本品による再治療に大きな問題はないと考える。

総合機構は、申請者の回答について以下のように考える。

(1) 本品の臨床的位置付け及び対象患者について

本品の臨床的位置付けについて、臨床試験と同様に、尿失禁治療薬で効果が十分でない患者、副作用や禁忌等により薬物治療ができない患者を対象とした二次治療とすることは妥当と考える。対象患者については、①尿失禁を伴う過活動膀胱は女性に多い傾向があること、②海外での類似医療機器の使用状況から、成人女性患者を対象として臨床試験が実施されていること、③男性に対しては、実施された動物試験において特段の問題はみられていないものの、临床上の有効性、安全性は確認されていないことから、現時点では成人女性を本品の対象とすることは妥当と考える。また、過活動膀胱診療ガイドライン^{§§§}にて除外診断として言及されているように、類似の症状を示す場合がある他の疾患については、その治療を優先すべきであり、不適切な診断によって本品を適用することで、原疾患の治療が遅れることは望ましくないと考える。よって、これらの疾患

^{†††} Yokoyama T et al., *Int J Urol*, 2004; 11: 602-606

^{§§§} 過活動膀胱診療ガイドライン、日本排尿機能学会誌 2005; 16 巻、2 号: 225-252

について、十分な問診や専門的検査により特定する旨、本品の治療対象から除外し優先して治療する旨を添付文書にて注意喚起するとした申請者の見解は妥当であると考える。除外疾患としては、申請者が提示している泌尿器科領域関連の疾患（尿路結石、膀胱癌、膀胱結石）に加え、婦人科領域や骨盤底領域で、過活動膀胱と類似の症状を呈する疾患として、子宮筋腫をはじめとする骨盤内の占拠性病変、骨盤内炎症性疾患、子宮脱・膀胱瘤などが想定されるため、これらの疾患を追記することが妥当であると考えた。なお、対象患者の診断において、過活動膀胱を適切に診断することは、本品特有のものではなく、通常診療における基本的な事項であること、また、本品の使用にあたり特別な技術を習得する必要はないことから、医師のトレーニングや施設基準等を規定する必要はないと判断した。

(2) 有効性評価結果について

主要評価項目である 1 週間あたりの平均尿失禁回数の変化量については、有意差がみられており、対照機器群と比較して被験機器群での改善が示された。ただし、尿失禁回数については、患者ごとに値が大きく異なっており、群間の平均値の比較だけではなく、患者個々の改善の程度も考慮する必要があると考える。改善の程度について、被験機器群の方が改善した患者の割合が多く、改善の程度が大きい傾向にあること、また被験機器群では悪化する症例がなかったことなどが示された。過活動膀胱の治療では、薬物治療が奏効しない患者、あるいは副作用や禁忌等により薬物治療ができない患者に対しては、基本的には行動療法や電気刺激療法の選択肢しかないのが現状である。これらの患者に対して、一定の割合で尿失禁症状を改善できる本品を、治療の選択肢の 1 つとして市場に導入する臨床的な意義は十分にあると考える。さらに、副次評価項目に関して、1 回平均排尿量、1 日あたりの平均尿意切迫感、IPSS QOL スコアにおいては被験機器群に有意な改善がみられ、その他の項目においても、有意ではないものの改善傾向が認められている。過活動膀胱は、尿失禁・尿意切迫感などの症状により患者の QOL を大きく損なう疾患であるが、治験にて尿意切迫感の改善や QOL スコアの改善を示したことから、QOL の観点からも有用性があると判断した。なお、対照機器群において、被験機器群より程度は少ないものの一定の効果が認められていることについては、対照機器群における Sham 刺激は、効果ではなく刺激感の有無に基づき、より少ない刺激量を設定したため、対照機器群においても磁気刺激による効果がみられている可能性は否定できないと考える。さらに、患者背景が異なるため一概に比較できないものの、過活動膀胱治療薬の臨床試験で placebo 効果が認められていることから、尿失禁治療においては、精神的な要因が大きいことが示唆されている。対照機器群での効果が placebo 効果なのか、Sham 刺激による効果なのかは不明であるが、本品の臨床的有用性を否定するものではないと判断した。

(3) 安全性について

発生した有害事象と本品との因果関係の判断の妥当性については、医師によって見解が異なっていた可能性が否定できないと考える。「本品との因果関係なし」と判断された事象の中には、判断する医師が異なれば「本品との因果関係が否定できない」となりうるような有害事象も見受けられたが、これらを全て含めた有害事象について、重篤なものではなく、かつ一時的な事象であり、自然回復あるいは投薬や刺激強度減弱などの適切な処置により回復していることから、本品のリスクは臨床上許容できる範囲であると判断した。

(4) 効果の持続性及び長期的な使用について

本品での刺激終了後の追跡調査期 6 週までは効果が維持されている症例の割合が多く、磁気刺激終了後もある程度効果が持続することが示唆された。一方で、効果が持続していない症例も見られていること、また、6 週より長期的な効果の持続性については確認されておらず、類似医療機器では長期的には治療効果が薄れるとの症例報告もあることから、本品の効果は永続的なものとは言えないと考える。治療効果が薄れる可能性を踏まえると、本品の継続使用、再治療の可否について検討する必要がある。本品の継続使用については、動物試験にて ██████████ を継続した場合に問題はみられていないものの、治験結果を踏まえ、治験と同様に 12 回刺激で治療を一旦中断するとの申請者の見解は妥当なものとする。また、再治療を行った場合の有効性及び安全性については治験では確認されていないものの、海外の類似医療機器では再治療が可能な状況であり、不具合報告等も特段みられていないことから、長期的に磁気刺激を行うことについて現時点では重大な問題は報告されておらず、再治療を否定するものではないと判断した。ただし、添付文書において、「長期的に使用した場合の有効性、安全性は確認されていない」旨、治験での使用条件（12 回刺激）を情報提供した上で、治験と同じ「12 回刺激を推奨方法とし、その後は一旦中断して様子を見ながら再治療の可否等の判断を医師が行う」旨、「一定期間の治療で効果がみられない場合には、漫然と継続使用しない」旨を注意喚起することとし、市販後の使用成績調査において、実臨床における使用実態、及びその場合の有効性、安全性について調査することが必要であると判断した。

4. 総合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結果及び総合機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、尿失禁を伴う過活動膀胱の****症状の改善を目的として、††††主に骨盤底領域の神経刺激を行う磁気刺激装置である。本品の審査における論点は、(1) 本品の臨床的位置付け及び対象患者について、(2) 有効性評価結果について、(3) 安全性について、(4) 効果の持続性及び長期的な使用についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

本品の臨床的位置付け及び対象患者については、臨床試験結果も踏まえ、尿失禁治療薬が奏効しない、あるいは尿失禁治療薬が使用できない成人女性の過活動膀胱患者とすることは妥当と判断した。対象患者の診断にあたっては、類似の症状を示す場合がある他の疾患を除外する必要があるため、十分な問診や専門的検査を行った上で上記の疾患を除外するように注意喚起することが妥当と判断した。

有効性評価結果については、主要評価項目である 1 週間あたりの平均尿失禁回数の変化量について、被験機器群で有意な改善が認められたことに加えて、患者個々の改善の程度が大きい傾向が示されたこと、また副次評価項目である尿意切迫感頻度の改善や QOL スコアの改善が示されたことから、本品は臨床的有用性があると判断した。

安全性については、本品との因果関係が否定できないと考えられる有害事象について、重篤なものではなく、かつ一時的な事象であり回復していることから、本品のリスクは臨床上市許容できる範囲であると判断した。

本品による治療効果の持続性については、永続的なものではないと考える。本品での再治療については、現時点で重大な問題は報告されておらず、再治療を否定するものではないと判断した。ただし、長期使用の有効性、安全性は確認されていない旨などを添付文書にて注意喚起するとともに、市販後の使用成績調査において、実臨床における使用実態、及びその場合の有効性、安全性について調査することが必要であると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を次のとおりとし、本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

尿失禁を伴う過活動膀胱の††††症状の改善を目的とした磁気刺激装置である。対象は、尿失禁治療薬が奏効しない、あるいは尿失禁治療薬が使用できない成人女性の過活動膀胱患者とする。

なお、本品は新性能医療機器であることから、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。

****医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「寛解や治癒」）

††††医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「治療を行うために、患者の」）

††††医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：「寛解や治癒」）

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