

イメージガイド下強力集束超音波治療装置ガイドライン (案)

1. はじめに

日本における平成 23 年の死因の第一位は悪性新生物（癌）で 35 万 7 千人に上る。悪性新生物は昭和 56 年以降、死因の第一位を占め続けており、全死亡者 125 万人のおよそ 3.5 人に一人は悪性新生物で死亡したことになる。一般的に癌の罹患率は年齢と共に上昇しており、この状況は高齢化社会の特徴と言える。

現在におけるがん治療の三大療法は「外科療法」「化学（抗がん剤）療法」「放射線療法」である。様々な低侵襲治療方法のあるなかで、強力集束超音波の熱作用、非熱作用という物理現象による治療である強力集束超音波治療は放射線治療と異なり繰り返しの加療が可能であり、入院を必要としない日帰り治療により、医療費の削減、社会的損失の低減、患者の QOL 向上が期待できる新しい治療法として期待されている。

強力集束超音波の生体作用を用いた治療は 1950 年頃から始まっており、1957 年の定位脳手術、1965 年の脳下垂体手術などの先駆的研究が行われたが、治療の進行をモニタする手段を欠いたため、術式として確立することはなかった。それが MRI や診断用超音波などの治療モニタ手法を伴って再び登場するのは 1990 年代のことである。その後、前立腺対象の装置が 2001 年に欧州で、子宮筋腫対象の装置が 2004 年に米国、2009 年に日本で承認、上市されている。

強力集束超音波装置は、主に、良性疾患に使われており、子宮筋腫の他、子宮繊維症、乳腺線維腺腫、甲状腺結節、副甲状腺機能亢進症などの治療用への応用が進んでいる。また、近年では前立腺癌や乳癌、脳腫瘍などの癌性疾患にも対象を広げており、骨転移癌の疼痛緩和治療なども行われている。

本ガイドラインはイメージガイド下強力集束超音波治療装置についての安全性と有効性を科学的根拠に基づいて適正かつ、迅速に評価するための留意すべき事項及びその評価方法を示し、その実用化促進を図るものである。

2. 本ガイドラインの対象

本ガイドラインは、強力集束超音波を用いた加熱凝固作用により癌等の腫瘍又はその周囲組織を凝固・壊死させる強力集束超音波治療装置及び治療モニタリング装置を対象とする。また、音響キャビテーション援用超音波治療装置については、熱的作用による治療の安全性・有効性評価を対象とする。キャビテーションや薬剤併用時の化学的作用等、有効性評価において他の要素を必要とする場合は対象としない。

開発する装置が本ガイドラインに該当するか判断し難い場合は、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器・再生医療等製品担当参事官室または医薬品医療機器総合機構に相談する必要がある。

3. 用語の定義

(1) 超音波治療装置

基本的には超音波によって生じた物理的作用により患部治療を行う機器である。例えば、強力集束超音波治療装置や音響キャビテーション援用超音波治療装置のように、患部を低侵襲で効率的に治療する装置がある。

(2) 強力集束超音波治療装置

機械的、熱的、または一般的な物理、化学、生化学的効果を持つ超音波の作用を通しての治療を明らかに目指し、生きている組織または液体、気泡、微小カプセルなどの生体組織ではない要素を破壊、分裂、または本来の性質を奪う意図を備えた患者治療目的の超音波を発生する機器。超音波治療エネルギー発生部と超音波治療エネルギー制御部から構成される。

(3) 音響キャビテーション援用超音波治療装置

超音波により局所的に発生させた音響キャビテーションにより治療効果を増強する装置。

(4) 治療モニタリング装置

患部のイメージング機器及びナビゲーション機器等。

(5) イメージング機器

超音波やMR等を用いて、病変部及びその周辺組織を画像化する装置。組織形態やその時間変化を画像化することや、集束超音波の治療部位内での焦点を推定する画像等を取得することも可能である。

(6) ナビゲーション機器

超音波治療装置を治療標的部位へと誘導する装置等。対象に対して超音波エネルギーを集束させるための位置や方向の決定を行い、安全域や危険域を考慮しながら、的確に治療を遂行する支援を行う。

4. 本ガイドラインの位置づけ

本ガイドラインは技術開発の著しい低侵襲治療機器を対象としているので、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えうる点について示したものである。従って、今後の技術革新や知見の集積等をもとに改定されるものであり、申請内容について拘束力を有するものではない。イメージガイド下超音波治療装置の評価に当たっては個別の製品の特性を十分に理解したうえで、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本ガイドラインのほか、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

5. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 基本的事項

① 開発の経緯、品目の仕様、当該品目及び類似品の国内外での使用状況、臨床的な位置づけ、設計開発とシステムの原理、目標とされる使用方法等を明確にする。また、考慮すべきリスクと期待される効果とのバランスについて評価する。

② 以下の事項を参考に、システム全体の設置、運用に当たっての留意事項等について評価する。

(ア)設置性：重量、寸法、転倒防止対策、

(イ)移動性：動力移動手段の有無、固定手段

(ウ)静粛性：騒音、振動への対策

(エ)性能維持：始業点検、保守点検、定期点検

(オ)トレーニング：医療従事者に対するトレーニングの要否とその内容

(カ)安全機構：緊急停止機能、停止中の患者及び医療従事者の安全、再稼働条件、誤操作防止（フェールセーフ、フルプルーフ）

(キ)他の医療機器との相互作用

(ク)ソフトウェアのライフサイクル管理

(ケ)添付文書：使用者向け操作マニュアル等の文書化の適切性

(2) 非臨床試験

以下に示す試験（等）を通して、装置の安全性及び有効性の評価を適切に行うこと。また、装置に含まれる生体画像取得部分の性能、機能等の品質については必要に応じて関連するガイドライン、認証基準に準じて評価すること。

1) 安全性に関する評価

a) 共通事項

(ア)電気的安全性及び電磁両立性（参考：IEC 60601-1、IEC 60601-1-2、JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2、IEC 60601-2-62 等）

- (イ) 機械的安全性 (アーム等の耐荷重性を含む。) (参考: ISO 10218-1 等)
- (ウ) 品質マネジメント、リスクマネジメント (参考: JIS Q 13485、JIS T 14971 等)
- (エ) 安全機構の種類、構造及び妥当性

- ・ アラーム (種類、表示) (参考: IEC 60601-1-8、JIS T 60601-1-8 等)
- ・ 緊急停止対策 (参考: ISO 10218-1、ISO 13850、IEC 60204 等)
- ・ 緊急停止装置及びその構造
- ・ 緊急停止する条件 (術者の意に反する誤動作、安全機構作動時等)
- ・ 停止中の患者及び医療従事者への安全性の確保 (装置姿勢保持等)
- ・ 緊急停止後装置の再稼働の容易性
- ・ 誤動作予防対策 (ユーザーインターフェース)

b) 治療用ベッド及び患者接触部

- (ア) 生物学的安全性 (参考: ISO 10993-1、JIS T 0993-1 等)

(イ) 機械的安全性: 強度、トルクその他

(ウ) 安定性

(エ) 耐久性 (施行回数による安全域、腐食対策、発熱対策等を含む)

(オ) 微生物汚染等の防止 (参考: 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に関する基準に関する省令 (平成 16 年厚生労働省令 169 号))

(カ) 溶出物 (参考: JIS T 3212 滅菌済み輸血セット)

(キ) 電気的安全性 (絶縁性)

2) 性能に関する評価

a) 装置の基本的性能

- (ア) 超音波治療エネルギー発生部 (参考: IEC 60601-1、JIS T 0601-1、IEC 60601-2-62 等)

以下の項目を評価するにあたっては、脱気水中で行うこと。実際に治療に利用するにあたっては、音波は非線形伝搬のために歪みが生じるので、準線形条件下での計測によって外挿すること。

- ・ 超音波の音場分布 (参考: IEC TS/62556 等)
- ・ 超音波の集束位置の精度
- ・ 超音波トランスデューサの出力効率 (入力電圧、実効値等)
- ・ 超音波の総パワー (参考: IEC 62555 等)
- ・ 焦点領域の大きさ
- ・ ビーム走査の性能
- ・ 音響カップリング

- (イ) 治療モニタリング装置部

- ・ 超音波診断画像 (参考: IEC 60601-2-37、JIS T 0601-2-37、JIS T 1501 等)
- ・ MRI (参考: IEC 60601-2-33、JIS Z 4951 等)

b) 装置の治療用機器としての性能

設定した照射・熱凝固部位と実際に照射・熱凝固された部位がどの程度一致しているか十分に示すこと。設定した照射・熱凝固部位が実際に照射・熱凝固された部位に内包されており、かつ、実際に照射・熱凝固された部位が設定した照射・熱凝固部位を過剰にはみ出していないこと。以下 (ア) (イ) の項目を評価するにあたっては、後述の①数値シミュレーションを用いた評価試験、②生体模擬ファントムによる試験、③動物試験を参照すること。各評価項目に適用する方法論の選択理由と妥当性を科学的根拠に基づき説明すること。具体的には、臨床を模した評価や動

物試験のみでは探知できないパラメータの評価により、動物試験や臨床試験前の試験デザイン立案に用いることが想定される。

(ア) 超音波治療エネルギー制御部

- ・熱凝固能（音場分布、温度分布、照射時間と冷却時間設定等を含む）
- ・焦点逸脱特性（補正方法、焦点間隔、セーフティーマージン設定の妥当性を含む）
- ・熱的ドーズ量（皮膚、深部組織等）
- ・トランスデューサ周囲媒体温度制御
- ・トランスデューサと照射対象部位との相対位置精度（保持機構等の位置決め精度を含む）

(イ) 治療モニタリング装置部

- ・キャビテーション検出能
- ・断層像、温度、凝固などのモニタリング（リアルタイム性等を含む）
- ・音響カップリング

① 数値シミュレーション試験

生体から得られる情報（空間、時間、物理量）が限られているので、計測値を利用しつつ数値シミュレーションで補完、推定することや、生体には個体差があることを考慮し、文献値や患者固有のデータに基づき、シミュレーションによる生体作用の生じる領域の分布を示すことなどが想定される。数値シミュレーション試験により評価を行う場合には、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

- ・シミュレーションモデルによる評価を選択した根拠が妥当であるか
- ・評価に用いるシミュレーションモデルとその使用法（モデル、条件、入力等）が妥当であるか
- ・シミュレーション結果の解釈が妥当であるか

② 生体模擬ファントム試験

対象とするファントムの選定にあたっては、試験の目的をふまえ、生体模擬材料の音響特性（音速、密度、減衰等）、熱特性（比熱、熱伝導率）に留意すること。結果の評価においては、血流による熱拡散等の影響についても留意すること。

③ 動物試験

動物試験を実施する必要性について考察すること。動物試験を行う必要性が認められた場合は、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

(i) 試験動物

- ・動物の種類とヒトへの外挿性（解剖学的、生理学的特徴等）
- ・動物の手術手法と臨床における手術方法との比較考察

(ii) 試験プロトコール

- ・評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・計測データ（生理学的、機械的、音響的、熱的及び電気的データ等）
- ・例数の設定とその妥当性

(iii) 評価にあたって考慮すべき点

- ・処置の達成状況（処置領域の肉眼病理観察や組織病理評価等）

- ・システムの性能に係る設計仕様の満足度
- ・治療状況（治療状況の可視性や治療中の温度、熱凝固域、血流量、音響カップリング、キャビテーションや沸騰などの生成等の空間的広がりや時間的な変化等の評価を含む）
- ・生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・動物実験で確認する項目に関わる機器不具合

(3) 臨床試験

1) 治験の要否

医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験（治験）の実施が必要となり、臨床試験成績に関する資料の提出が求められる。また、その使用目的、性能、構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要である。治験は、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年3月23日厚生労働省令第36号：医療機器GCP省令）を遵守して行う。

2) 試験デザイン

試験デザインは、治験機器の臨床的位置づけ及び試験の目的を踏まえて、適切に計画される必要がある。基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましいと思われる。仮に、妥当な歴史対照が既に存在する場合は、それとの比較が受け入れられる可能性があるが、患者背景、時代背景その他を踏まえて、本邦での有効性及び安全性を評価するに当たって、比較が適切であると判断できる必要がある。また、治験機器の有効性評価にあたり、シヤム治療群の設定を必要とする場合は、治療対象と倫理性を考慮して検討すること。

3) 症例数

臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的根拠に基づき、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な症例数とする。希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、事情を勘案して妥当な治験計画をたて、評価可能で実施可能な症例数を検討すること。なお、比較対照をおく場合に当たっては、統計学的に症例数を設定する必要があることに留意すること。また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることがあるが、そのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。

4) 評価期間

治療を受けた時期の疾患進行度や特徴等に応じて適切な時期に評価を行うこと。

5) 有効性評価

基本的には、治療直後の急性期成功率及び治療後一定期間経過後の治療効果が既存のデバイスと比較して優れる若しくは劣らないことを示すが、機器の特徴によっては、この限りではない。また、臨床的位置づけによっては、既存の機器と同等の臨床的な有効性を示すことが必須で無い場合も想定され、各機器のリスクベネフィットバランスを勘案した総合的な評価が望まれる。

6) 安全性評価

治験機器の安全性は、開発コンセプトも踏まえて、適切な評価項目が設定される必要がある。機器の具合が悪くなる「不具合」のみではなく、「有害事象」も評価する必要がある。以下の事項に留意して治験の計画を立案すべきである。

- 術者の習熟度の影響と推奨される手技

手術時間等の評価項目は、術者の習熟度、技量等により大きく影響を受けることが考えられる。個々の術者の習熟度のばらつき等による機器の評価への影響を防ぐため、推奨される手術手技を明示し、特殊な手技の場合には一定のトレーニングを経た術者により治験を行う等の配慮が必要である。

b) 有害事象

有害事象とは、「治験機器又は製造販売後臨床試験機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用時に、被験者、使用者その他の者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の以上を含む。）」をいう（ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用による影響と疑われるものに限る）。対象となる手術内容によって発生する有害事象の内容やその発生頻度は異なるが、発現頻度及び重篤度を評価し、発生した有害事象が装置固有の問題に起因するものであるか、術者の手技によるものであるか等の考察をする必要がある。

c) 不具合

被験機器の不具合については、発現内容、頻度、重篤度等を評価する。不具合に対して講じられた安全対策等については、その妥当性も含めて説明する必要がある。