

平成 26 年 10 月 10 日  
医薬食品局審査管理課  
医療機器・再生医療等製品審査管理室

## 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] 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] GE ヘルスケア・ジャパン株式会社  
[申 請 日] 平成 25 年 12 月 20 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

### 【審 議 結 果】

平成 26 年 10 月 10 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。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

#### 承認条件

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ずること。
2. 本品を用いた骨転移がん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、当該治療に伴う疼痛の管理等に関する必要な安全対策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ずること。

なお、部会の審議において別添の意見が示された。

1. 本品については、既承認の適応である子宮筋腫の症状の緩和に対して未だに保険適用がされておらず、骨転移がんに対しても同様に自由診療で行われることは、不当に高額で使用されることを助長するおそれがあることから望ましくないとの懸念が示された。
2. 1. を踏まえ、本品の保険適応申請に関する状況等を確認した上で、企業を指導すべきとの意見が示された。

## 審査報告書

平成 26 年 9 月 11 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、以下のとおりである。

### 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 ] : GE ヘルスケア・ジャパン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 25 年 12 月 20 日
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 26 年 9 月 11 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 ] : GE ヘルスケア・ジャパン株式会社

[ 申請年月日 ] : 平成 25 年 12 月 20 日 (製造販売承認事項一部変更承認申請)

### 審査結果

MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000 (以下「本品」という。)は、体外のトランスデューサで発生させた超音波(周波数:1~1.15 MHz、最大出力:300 W、供給可能な最大熱線量:5,000 J、送信方式:連続波)を体内の焦点に集束させることにより、標的組織を加熱、壊死させることを意図する集束超音波治療器である。本品は、症候性子宮筋腫の症状改善を目的として、平成 21 年 9 月 1 日に承認を受けている。今般、「骨転移がんによる疼痛の緩和」を使用目的、効能又は効果に追加することを主な目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

追加される新規適応に関する臨床試験の評価資料として、米国及びロシアを主体とする海外 5 カ国(17 施設)で実施された臨床試験の成績が提出された。本試験の対象は、放射線治療を受けたが十分な痛み緩和が得られなかった、医師が放射線治療を処方しなかった、又は放射線治療を拒否した有痛性骨転移がん患者である。有効性評価については、①ベースラインと比較した NRS (Numerical Rating Scale) スコアが 3 カ月後の時点で 2 ポイント以上改善していること、②薬物使用量がベースラインと比較して 25%以上増加していないこととする 2 項目の判断基準を定め、これらの基準をともに満たしている場合をレスポnderとした。その上で、「試験群のレスポnderの割合が 50%以上であり、かつ、試験群のレスポnderの割合が盲検下に疑似治療を実施されたシャム対照群のそれと比較して統計学的に有意に高いこと」を、主要有効性評価基準として設定した。設定症例数は当初 148 例と設定されたが、症例収集が困難であったため、米国 FDA (Food and Drug Administration) の合意を得て 107 例の成績が得られた時点で中間解析を実施した。この中間解析結果に基づいて本品の有効性と安全性の主要な評価を行った。有効性については、試験群のレスポnderの割合 66.7%は、シャム対照群のレスポnderの割合 23.1%と比較して統計学的に有意に高く ( $p=0.0002$ )、その 95%信頼区間の下限値 55.3%は事前に設定されていた 50%を上回

った。安全性については、手技に関連のある重大な有害事象は認められず、その他の有害事象についても超音波照射に伴う痛み・不快感と皮膚熱傷を除き、既存治療法でもみられるものであった。皮膚熱傷については、III 度までの熱傷が生じたものの 6 週間以内にいずれも回復している (2/100 例)。この 2 例は、いずれも深い鎮痛・鎮静処置の下で本治療が実施された場合に認められたものであるが、操作者が患者の体動を十分に監視していなかったことが原因であったことから、トレーニング等による予防策を講じることでリスクを低減できると判断した。骨折が 2 例に報告されているが、骨転移がんの病巣そのものに骨折リスクが潜在することを考慮すると本試験における骨折発生率 2% (2/100 例) は許容範囲内であると判断した。超音波照射による直接的な神経損傷は報告されていないが、子宮筋腫の治療において有害事象として報告されている神経損傷のリスクは潜在的に存在する。このリスクは、適切な治療計画の立案と術中温度モニタリングを確実に行うことによって管理できると判断した。一方、ロシアコホートでは、非ロシアコホートと比較してレスポnderの割合が高かった。超音波照射に伴う術中の痛み・不快感は、浅い鎮痛・鎮静処置の下で実施された非ロシアコホートで高頻度に認められているが、深い鎮痛・鎮静処置の下で実施されたロシアコホートでは全く認められなかったことから、ロシアコホートで有効性が高まった主な理由を、超音波照射に伴う痛みを低減することによって病変を十分に焼灼できたためであると考えた。したがって、本品による治療時には適切な疼痛管理を行うことが重要である。この場合、MRI 室内という特殊環境下において鎮痛・鎮静処置を実施する必要があることから、患者の安全を確保するため、疼痛管理法の選択、実施体制、術中の患者監視、緊急時の処置とバックアップ体制等、リスク管理のために必要な対策を講じる必要があると判断した。さらに、神経損傷や皮膚熱傷の予防、術前の治療計画、照射方法等を十分に理解して使用する必要があることから、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必要であると判断した。対象病変及び部位については以下のように考える。脳脊髄等を焼灼することによる重篤な有害事象を避けるため、頭頸部、頸胸椎、第 1 腰椎及び第 2 腰椎を治療部位から除外する。一方、「大きな病変」、「著しい骨破壊性変化を伴った病変」、「同一病変部の再治療」については、本試験では十分に評価されていないものの、臨床的ニーズを考慮して、使用上の留意点を使用者に情報提供し、かつ、製造販売後調査の調査項目に加えることとした上で、本品の適応に含めて差し支えないと判断した。また、本試験で有効性と安全性が十分に評価されていない多発性骨髄腫、本試験で試験群に含まれなかった第 3～5 腰椎病変及び胸骨病変についても、製造販売後調査の対象に含めることとした上で、治療対象に含めて差し支えないと判断した。

追加する新規適応についての非臨床評価の資料として、骨転移がん患者における疼痛の緩和に関する性能の検証を目的として実施された「骨モデルにおけるシステム予測の試験・検証」、「MR 温度測定と熱線量閾値」、「骨スポットタイプの形成」、「動物試験 (使用模擬試験)」の成績がそれぞれ提出され、骨を対象とした新規適応における集束超音波照射条件の設定とその妥当性が説明された。

これらの試験結果について総合的に評価し、専門協議の議論も踏まえ、新規適応における本品の有効性及び安全性は認められると判断した。

なお、今般追加される骨転移がんへの使用の際には機能しないが、従来の症候性子宮筋腫への使用時の治療計画の自由度、操作性向上を目的とする超音波トランスデューサ可動範囲及び開口制御の追加、計画ソフトウェアの効率化等が行われた。これに伴う対象患者、治療効果及び安全性に変更がないことの説明がなされるとともに、性能を裏付ける試験成績が提出され、特段の問題は認められなかった。

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、従来の承認条件 1 に加え、承認条件 2 を付した上で、以下の使用目的、効能又は効果で本品の製造販売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、効能又は効果

本品は体外から集束超音波を照射することにより、患部の組織を局所的に加熱、壊死させる集束超音波治療器であり、以下の目的で使用する。

- ① 症候性子宮筋腫の症状の改善
- ② 有痛性骨転移がんによる疼痛の緩和。ただし、放射線治療の適用が適切ではない、又は放射線治療を実施したが効果が見られないものに限る

#### 承認条件

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ずること。
2. 本品を用いた骨転移がん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、当該治療に伴う疼痛の管理等に関する必要な安全対策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ずること。

## 審査報告

平成 26 年 9 月 11 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 ] : GE ヘルスケア・ジャパン株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 25 年 12 月 20 日 (製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [申請時の使用目的、 : 使用目的 :  
効能又は効果] 本品は体外から集束超音波を照射することにより、患部組織を局所的に加熱、壊死させる集束超音波治療器である。  
効能又は効果 :  
① 症候性子宮筋腫の症状の改善  
② 骨転移がんによる疼痛の緩和

### 2. 審議品目の概要

MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000 (以下「本品」という。)は、体外のトランスデューサで発生させた超音波を体内の焦点に集束させることにより、標的組織を加熱 (65～85℃)、壊死させることを意図する集束超音波治療器である。208 個の超音波素子 (圧電素子) で構成される径 12 cm の湾曲型フェーズドアレイ・トランスデューサを用い、標的領域に超音波を集束するよう各超音波素子が送信する連続波の位相と振幅を制御する (図 1)。超音波の周波数は 1～1.15 MHz の範囲で 0.05 MHz ごとに変更可能である。最大出力は 300 W で、標的領域に最大 5,000 J の熱線量を供給できる。装置としての超音波集束能 (最小焦点サイズ) は、径 4～6 mm、長さ (深さ) 24～32 mm である。本品は、トランスデューサを内蔵する患者テーブル型の装置本体、ワークステーション及び付属品から構成される (図 2)。本品は、「症候性子宮筋腫の症状の改善」を目的として平成 21 年 9 月 1 日に承認されている (承認番号 : 22100BZX00931000)。本申請は「骨転移がんによる疼痛の緩和」を適応に追加することを主な目的とする製造販売承認事項一部変更承認申請 (以下「本一変申請」という。) である。

本品は、本品との接続性が検証された 1.5 T 又は 3.0 T の磁気共鳴 (以下「MR」という。) 装置 (「オプティマ MR450w」 (認証番号 : 223ACBZX00032000)、「ディスカバリーMR750w」 (認証番号 : 223ACBZX00061000) 等の計 8 機種) と接続して使用する。本品を用いた治療

にあたっては、治療計画を MR 画像上で行い、治療中も MR 装置から得られる画像データに基づいて照射部位の位置、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ものである。今般の適応拡大にあたっては熱損傷領域の形成方法が従来法から変更されている（【機器の性能を裏付ける試験】の項の「(1) 新規適応の追加に関する検証試験」において詳述）ものの、集束超音波の照射にかかる本品のハードウェア及び基本的原理に変更はない。なお、本一変申請では、既承認の症候性子宮筋腫の症状改善を目的とする適応に関して、治療計画の自由度及び操作性の向上を意図する改良が加えられている。

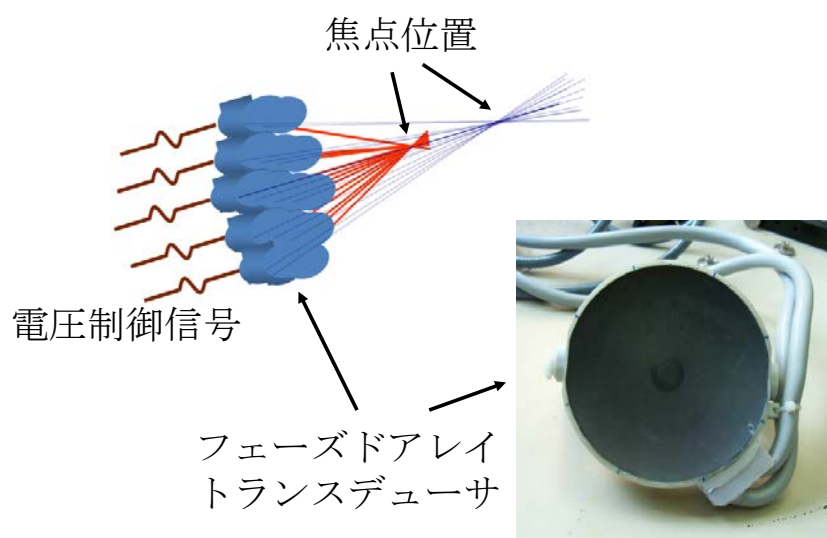


図 1. フェーズドアレイ・トランスデューサによる超音波集束方法（原理図等）  
超音波素子を湾曲面に配置し、各超音波素子に印加する電圧の位相・振幅を制御することによって、超音波が標的領域内の焦点位置に集束するようにしている。

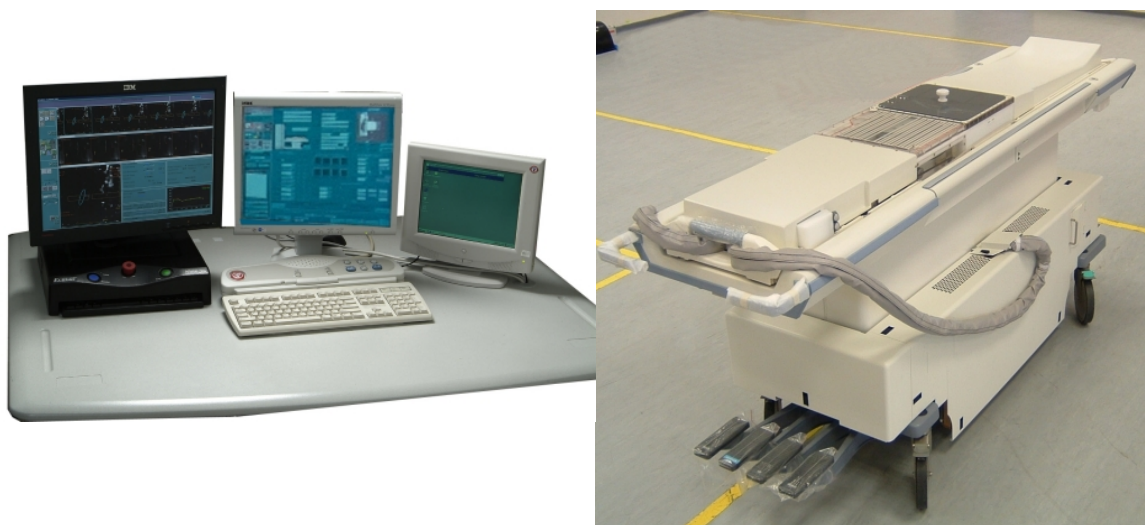


図 2. 外観図（左：ワークステーション、右：装置本体）



### 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

本一変申請において、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ようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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」(平成 20 年 12 月 25 日付 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】

本品は体外から集束超音波を照射することにより患部組織の温度を上昇させ（65～85℃）、局所的に加熱、壊死させることを使用目的として開発された。症候性子宮筋腫の症状改善を目的とした適応（以下「既承認適応」という。）について 2004 年 11 月に米国で PMA 承認（P040003）を取得し、本邦においても平成 21 年 9 月に製造販売承認（承認番号：22100BZX00931000）を取得した。

本品の製造業者である InSightec 社は、製品を改善するための開発を進めるとともに、本品の新たな適応（乳がん、          、          、          等）に向けて製品設計開発を継続的に実施してきた。その中で、骨転移がん患者における疼痛の緩和<sup>1,2,3</sup>を目的とした適応（以下「新規適応」という。）を追加する開発が進み、2012 年 10 月に米国で PMA 承認（P110039）を取得した。本一変申請は、この新規適応を追加することを主な目的とした申請である。

申請者は、開発の経緯を以下のように述べた。

##### (1) 新規適応の追加について

骨転移がん患者における疼痛の緩和に関しては、「WHO 方式がん疼痛治療法」<sup>4</sup>をはじめ、各国において様々なガイドラインが作成されており、本邦においても「骨転移治療ハンドブック（がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班編）」<sup>5</sup>、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版（日本緩和医療学会）」<sup>6</sup>等が作成されている。これらのガイドラインによると、骨転移がんの痛みに対する治療法としては、薬理学的治療や局所的な治療法がある。薬理学的治療には化学療法、ホルモン療法、放射性医薬品による治療、鎮痛薬や抗炎症薬による治療等があり、局所的治療には放射線治療等がある。本品による疼痛緩和治療は局所的治療であり、骨表面に超音波を照射することにより神経細胞を加熱、壊死させることで痛みを緩和しようとするもので、既存の局所的治療とは原理が異なる。今般、新規適応の追加にあたって、集束超音波の照射にかかる本品のハードウェア及び基本的原理に変更はないが、標的組織をより効率的に加熱、壊死させられるように既承認適応とは異なる熱損傷領域の形成方法が開発された。既承認適応では、集束超音波の焦点を軟

部組織の治療対象領域に合わせて集束超音波を照射するのに対して、新規適応では、焦点を骨表面の治療対象領域よりも深部側に設定して集束超音波を照射し、骨の表面及びその周囲の軟部組織を効率的に焼灼する方法を採用した（【機器の性能を裏付ける試験】の項の「(1) 新規適応の追加に関する検証試験」に記載）。当該照射方法にかかる性能及び安全性を評価する非臨床試験並びに新規適応に対する本品の有効性及び安全性を検証する臨床試験が実施された。本品への新規適応の追加は、米国において2012年10月18日にPMA承認(P110039)を取得し、その使用目的は、「放射線治療を受けたが十分な痛みの緩和が得られなかった、医師が放射線治療を処方しなかった、又は放射線治療を拒否した18歳以上の転移性骨腫瘍による痛みを有する患者に対する疼痛の緩和」とされた。

今回、本邦においても同様の適応を追加するため、本一変申請に至った。

## (2) 既承認適応における製品の改良について

既承認適応について、臨床現場からの要望に基づき、治療計画の自由度、操作性向上を目的とした改良が行われた。具体的には、超音波トランスデューサの可動自由度の追加（患者テーブルに対し■方向への位置調整）、開口制御の追加（トランスデューサの有する超音波素子208個の■/■まで選択的に出力停止し、照射経路を調整）、計画ソフトウェアの効率化（内部処理の重複解消、位置合わせの一部自動化等）である。なお、新規適応においては必要とされない機能であるため、製造元により、これらの改良が機能しないよう設計されている。

## 【外国における使用状況】

2014年8月時点における外国における設置台数は、表1のとおりである。また、2014年9月時点において、本邦には、既承認適応で本品が■台設置されている。

なお、外国における設置台数のうち、本一変申請の既承認適応における製品の改良が既に適用されているものは、2014年8月時点で計■台（米国：■台、欧州及びイスラエル：■台、オーストラリア：■台、ロシア：■台、中国：■台）である。

表 1. 外国における使用状況（子宮筋腫、骨転移がん及び両適応の装置）（2014年8月調査）

| 国名             | 適応          | 許認可状況    | 設置台数 |
|----------------|-------------|----------|------|
| 米国             | 子宮筋腫        | 2004年10月 | ■    |
|                | 骨転移がん       | 2012年10月 | ■    |
|                | 子宮筋腫及び骨転移がん |          | ■    |
| 欧州<br>(CE マーク) | 子宮筋腫        | 2002年10月 | ■    |
|                | 骨転移がん       | 2007年5月  | ■    |
|                | 子宮筋腫及び骨転移がん |          | ■    |
| カナダ            | 子宮筋腫        | 2013年8月  | ■    |
|                | 骨転移がん       | 2013年8月  | ■    |
|                | 子宮筋腫及び骨転移がん |          | ■    |

| 国名            | 適応          | 許認可状況       | 設置台数 |
|---------------|-------------|-------------|------|
| ロシア           | 子宮筋腫        | 2004 年 11 月 | ■    |
|               | 骨転移がん       | 2007 年 11 月 | ■    |
|               | 子宮筋腫及び骨転移がん |             | ■    |
| 南米（ブラジル、メキシコ） | 子宮筋腫        | 2006 年 8 月  | ■    |
|               | 骨転移がん       | 2006 年 8 月  | ■    |
|               | 子宮筋腫及び骨転移がん |             | ■    |
| 韓国            | 子宮筋腫        | 2005 年 11 月 | ■    |
|               | 骨転移がん       | 2009 年 3 月  | ■    |
|               | 子宮筋腫及び骨転移がん |             | ■    |
| 中国            | 子宮筋腫        | 2013 年 7 月  | ■    |
|               | 骨転移がん       | 申請中         | ■    |
|               | 子宮筋腫及び骨転移がん |             | ■    |
| オーストラリア       | 子宮筋腫        | 2006 年 5 月  | ■    |
|               | 骨転移がん       | 2006 年 5 月  | ■    |
|               | 子宮筋腫及び骨転移がん |             | ■    |

## 【不具合の発生状況】

### （1）新規適応（海外）

2014 年 8 月時点で、製造販売元が把握している範囲で少なくとも 523 例（549 件）以上に実施されている。市販後調査において、2014 年 8 月時点で、当局に報告された重篤な有害事象の報告はない。

### （2）既承認適応（海外）

2013 年 8 月時点で、既に ■ 症例以上の治療が実施されている。これまでに報告されている不具合は、腸管損傷 5 件、皮膚熱傷・炎症 3 件、不正出血 2 件、神経麻痺 1 件、尾骨・臀部の痛み 1 件、脚の痛み 1 件、下肢静脈血栓 1 件、化膿性腹膜炎 1 件、焦点位置のずれ 1 件、照射停止スイッチ動作不良 1 件である。腸管損傷及び皮膚熱傷・炎症は、2011 年以降にそれぞれ 4 件及び 1 件が報告されたが、治療中の体動に起因したものであり、既に注意喚起がなされている。また、血尿として発現した不正出血の 1 例は、2014 年 2 月 15 日にベトナムで発生したものである。これは、治療時に膀胱内バルーンカテーテルが留置され、治療計画時には‘No Pass zone’としてマーキングしてあったが、操作者はカテーテルが発熱していることに気がつかず膀胱粘膜を損傷したと考えられている。このため、日本国内の全使用施設に対して注意喚起文書を配布した。また、2013 年にインドの施設において、適応として認められていない子宮腺筋症に対して本品を使用した際、治療後に 2 回心肺停止に陥り、その後、死亡に至った例が報告された。ただし、この事象については、治療時に本品は正常に動作しており、治療を正常に終えた後に発生したものであることから、本品及び本治療とは関連はないと考えられている。

また、既承認適応における製品の改良に起因した有害事象は報告されていない。

### （3）既承認適応（国内）

国内施設における重篤な有害事象、行政への不具合事象の報告等はない。

## ロ. 仕様の設定に関する資料

### <提出された資料の概略>

本一変申請では品目仕様の変更は行われなかった。すなわち、従来と同じ安全性規格（電气的安全性及び電磁両立性）を採用し、その他の仕様についても以下に示す従来と同様の仕様が設定された。

#### 1) 焦点収束能：

集束超音波の焦点距離が 6～20 cm の範囲において、水平方向で $\pm 3$  mm、垂直方向でファントム表面から収束超音波の焦点位置までの距離の $\pm 10\%$ となること。

#### 2) 超音波トランスデューサの出力効率：

周波数 1.15 MHz におけるトランスデューサの出力効率(超音波エネルギー変換効率)が 55%以上であること。

#### 3) 焦点の大きさ：

治療計画において凝固体積として定義される焦点の大きさ（径及び長さ）と、実際に収束超音波照射後に MR 画像上で凝固体積として認められる焦点の大きさの誤差が $\pm 30\%$ の範囲内にあること。

#### 4) キャビテーション検出：

トランスデューサで受信するキャビテーションによる反射超音波シグナルが、4 mV の検出限界で検出できること。

#### 5) 音響カップリング：

音響カップリング不良等によって発生しうる超音波ビームの反射を 8 mV の検出限界で検出できること。

総合機構は、対象病変と照射方法の異なる新規適応に対し、既承認適応と同じ仕様を採用することの妥当性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、新規適応と既承認適応における使用目的に違いはなく、集束超音波を患部に照射する際に求められる基本的な性能に違いはないことから同じ仕様を採用できる、と説明した。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」の審査も踏まえ、仕様の設定について特段の問題はないと判断した。

## ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

### <提出された資料の概略>

本品は材質劣化等に関する安定性及び耐久性が機能や性能に大きな影響を及ぼす医療機器ではなく、本一変申請においても機能や性能に影響する材料等の変更はないため、安定性及び耐久性に関する資料は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

#### 二. 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

##### ＜提出された資料の概略＞

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（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合を宣言する宣言書が提出された。

##### ＜総合機構における審査の概要＞

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、特段の問題はないと判断した。

#### ホ. 性能に関する資料

##### 【物理的・化学的特性、電気的安全性、電磁両立性及び生物学的安全性等】

##### ＜提出された資料の概略＞

本一変申請においては、物理的・化学的特性、生物学的安全性等に関する評価資料は省略された。電気的安全性及び電磁両立性について、改良に伴い電気系統を含めハードウェアの変更はなく、以前からの安全性規格適合を踏襲し、新たなリスクは想定されない旨説明された。

##### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的・化学的特性、電気的安全性、電磁両立性及び生物学的安全性等に関する申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

##### 【機器の性能を裏付ける試験】

##### (1) 新規適応の追加に関する検証試験

##### ＜提出された資料の概略＞

新規適応の追加のために実施された検証試験として、「骨モデルにおけるシステム予測の試験・検証（*in vitro* 試験、サーマル・シミュレーション概要及び *in vivo* 試験）」、「MR 温度測定と熱線量閾値」、「骨スポットタイプの形成」及び「動物試験（使用模擬試験）」についての試験成績がそれぞれ提出された。なお、超音波照射後に設ける治療対象部位の冷却時間の設定に関しては、新たな試験の実施は省略された。

##### 1) 骨モデルにおけるシステム予測の試験・検証

骨温度上昇モデルによる検証試験項目として、①*in vitro* 試験、②サーマル・シミュレーション概要及び③*in vivo* 試験の成績が示された。

### ① *in vitro* 試験

様々な形態及び部位の動物骨（羊の肋骨、牛の骨スラブ、ブタの骨盤、ブタの大腿骨、牛の肩甲骨、牛の骨盤骨）の骨皮質に温度計測のための熱電対を埋め込み、集束超音波を照射した際の温度上昇（熱電対の出力）をモニタした。その結果、集束超音波の出力を上昇させるごとに組織と骨の境界付近における温度が上昇し、 $50^{\circ}\text{C}$  付近で音響エネルギーが反射して温度が上昇しなくなることが示された。

### ② サーマル・シミュレーション概要

*in vitro* 試験の結果を確認するため、サーマル・シミュレーションが実施された。超音波照射時の組織温度を理論的に予測するため、Rayleigh's integral による音響フィールドの計算及びバイオ・ヒートの式に基づく熱の蓄積、以上のモデルを使用し、二次元のサーマル・シミュレーションが作成された。その結果、シミュレーションと実測値との良好な相関が認められた。

### ③ *in vivo* 試験

プロトン共鳴周波数の位相シフト（位相変化）を用いた MR 温度測定の結果と、シミュレーション計算で求められた温度分布を比較するため、6 頭のブタを用いた試験が実施された。その結果、骨と隣り合う軟部組織に熱損傷が形成され、骨から  $5\text{ mm}$  離れた位置では熱損傷をもたらす温度 ( $50^{\circ}\text{C}$ ) に達しないことが確認され、周辺組織の損傷も骨から  $5\text{ mm}$  以内に局限していた。また、MR 画像による温度測定は標的とする骨に隣り合う軟部組織におけるサーマルマップのシミュレーションと同様の結果が得られ、MR 画像によるモニタリングが適切に行われることが確認された。

## 2) MR 温度測定と熱線量閾値

新規適応における超音波の照射では、既承認適応における照射と比較して熱損傷領域が広がる。この場合、治療部位及び周辺領域における加温（温度変化）の状況と組織変性を広範囲にモニタするために、複数の断面（マルチスライス）の撮像が望まれる。Echo Planer Imaging（以下「EPI」という。）法は、既承認適応において採用されている Fast Spoiled Gradient-Recalled-Echo（以下「FSPGR」という。）法に比してより高速の撮像が可能であり、同時に複数の断面（マルチスライス）の画像を取得することができる。このため、新規適応における MR 温度測定では、EPI 法を採用した。

MRI 温度測定・熱線量閾値の評価においては、EPI 画像と FSPGR 画像の温度測定性能をファントム試験により比較検証した。EPI 及び FSPGR パルスシーケンスを使用して超音波照射中の MR 画像を撮像し、最大温度及び平均温度、サーマルイメージ（位相画像）の標準偏差、並びにマグニチュード画像（強度画像）の Signal / Noise 比（以下「S/N 比」という。）を比較した。その結果、EPI においても FSPGR と同等以上の温度測定精度を有することが確認された。なお、本品における温度測定の性能では、1.5 T の MRI 使用時より 3.0 T MRI の方が同じ MR 画像収集条件では S/N 比が良く温度ノイズも低いことから、本試験で

はワーストケースの 1.5 T の MRI を使用した。

### 3) 骨スポットタイプの形成

骨に対する集束超音波照射においては、①超音波ビームの理論的焦点（以下「Focal point」という。）の位置、及び②骨皮質上の焼灼閾値を超えて加温される領域（以下「Dose overlay」という。）の大きさ、以上の 2 つが重要な指標となる。超音波照射時の焦点の位置は骨皮質の後側（深部）に設定した場合、Dose overlay はトランスデューサに近い側の骨皮質上に形成される（図 3）。

Dose overlay の形状や大きさは、骨の解剖学的特徴や超音波ビームの骨表面との交差状態によって異なるため、新規適応における超音波照射の焦点スポットの位置及び熱損傷領域の設定について、以下の 2 つの方法で 15 頭のブタを使用した動物試験が実施された。

方法 1：トランスデューサ側の骨皮質上にいくつかの焦点スポットを設定して、熱損傷領域を形成するもので、既承認適応における照射方法

方法 2：骨の遠位側（トランスデューサから遠い側）に一つの焦点スポットを設定し、そこに至る体表側の骨皮質上に熱損傷領域が形成される方法（図 3）。方法 1 に比べ、より少ない照射数で方法 1 と同様の効果を得ることが期待される。

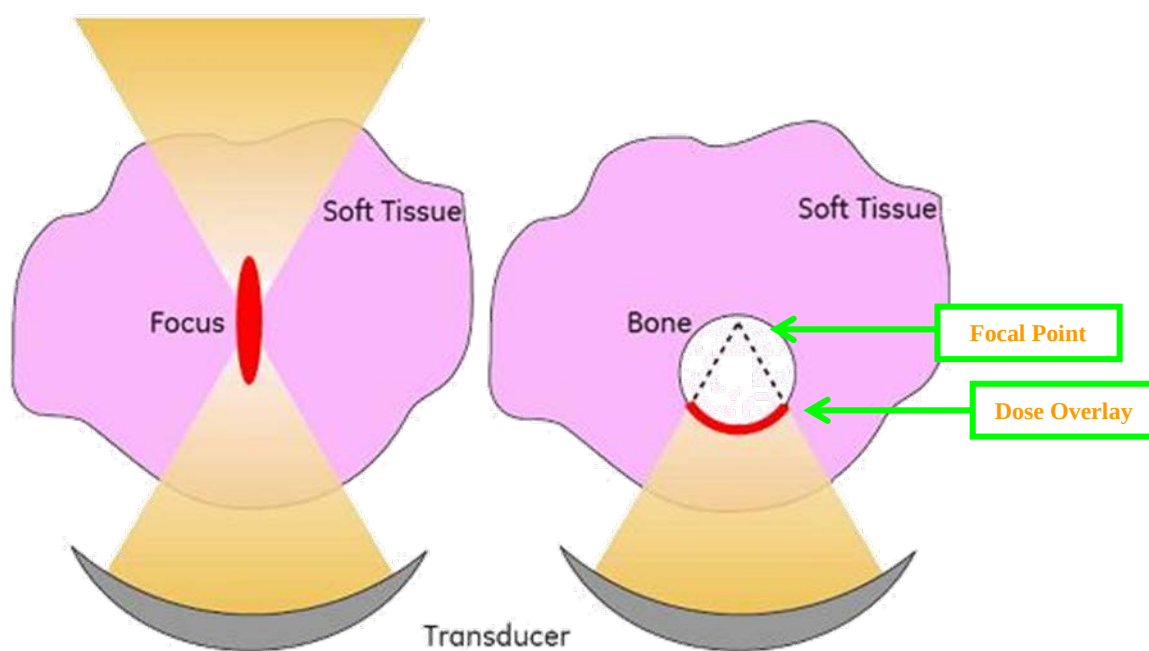


図 3. 集束超音波照射方法の変更及び形成される熱損傷領域の違い

(a) 方法 1：既承認適応における照射方法

(b) 方法 2：新規適応における照射方法

集束超音波を照射中にリアルタイムで MR 画像により、骨に隣接した組織の温度を測定し、MR 画像と肉眼的病理検査結果と対比したところ、上記 2 つの照射方法のいずれにおい



でも軟部組織内の計画した領域に直径 ■～■cm の熱損傷領域が形成された。また、いずれの照射方法においても、トランスデューサ側の骨皮質外側に熱損傷領域が限局しており、標的部位以外の領域に損傷は認められなかった。したがって、骨の遠位側に焦点を設定する方法を用いれば、より少ない照射回数で効率的に治療を実施できることが示された。以上より、図 3 (b) に示す方法 2 の照射方法を新規適応における治療計画ソフトウェアでの基本的な治療方法として設定した。

#### 4) 動物試験（使用模擬試験）

使用模擬試験として、ブタ 6 頭を用いた動物試験が実施された。試験の対象部位は骨盤骨、大腿骨及び肋骨である。これらはいずれも骨転移が生じやすい部位である。また、骨盤骨と大腿骨は体重負荷のかかる部位であり、本品で治療した際の骨折リスクを評価するのに適している。ブタの骨の幾何学的パラメータ（組織における深さ、骨皮質の厚さ、骨髄量等）はヒトと類似しており、ブタの軟部組織もヒトのそれと特性が類似していることから、ブタを用いることとした。腸骨及び大腿骨に対しては、周波数 ■MHz、出力 ■W、エネルギー ■J で超音波照射を行い、直径約 ■mm の病変をそれぞれ ■カ所作成した。また、肋骨に対しては周波数 ■MHz、出力 ■W、エネルギー ■J の条件で直径 ■mm の病変を ■本の肋骨にそれぞれ ■カ所（計 ■カ所）作成した。いずれも 1 部位につき 1 回の超音波照射を実施した。

治療後病変の寸法を造影 MR 画像で評価したところ、骨近傍の軟部組織における熱損傷領域の広がり幅は、大腿骨で ■±■mm、腸骨で ■±■mm であった。また、骨内に広がる熱損傷領域の浸透深さは、大腿骨で ■±■mm、腸骨で ■±■mm であった。

治療 12 週後まで追跡調査が実施され、MR 画像撮像後、ブタは殺処分された。CT 画像による骨密度を評価した。また、肉眼観察による評価も実施した。試験結果は以下のとおりである。

- 本品により、骨と軟部組織の境界領域に限局的な熱的損傷を与えることができた。
- すべての検体において、肉眼観察で病理学的骨折は認められなかった。
- 熱損傷領域は骨と軟部組織の境界領域に限局しており、標的領域から 10 mm 以上離れた領域へ熱損傷が及ぶことはなかった。
- 治療後、副作用は認められなかった。
- 治療後の CT 画像では治療部位に新しい骨の形成が認められた。

#### <総合機構における審査の概要>

##### 1) 骨モデルにおけるシステム予測の試験・検証

###### ① *in vitro* 試験について

総合機構は、試験方法及び試験成績は妥当と判断した。



## ② サーマル・シミュレーション概要について

総合機構は、本試験で実施されたサーマル・シミュレーションの結果が *in vitro* 試験で得られた実測温度分布とよく一致していることから、本シミュレーション方法が妥当であるとの申請者の主張を受け入れられると考える。

## ③ *in vivo* 試験について

総合機構は、MR 画像による温度測定結果が標的とする骨に隣り合う軟部組織のサーマル・シミュレーション結果と同様であったとする申請者の説明は受け入れられると考える。

## 2) MR 温度測定と熱線量閾値

総合機構は、以下のように考える。新規適応において使用される EPI が、既承認適応で使用されている FSPGR と同等以上の温度測定精度を有するとする申請者の説明は受け入れられる。しかしながら、*in vivo* 試験で得られた MR 温度測定結果の妥当性を論ずるには、MR による温度測定の空間分解能が ■ mm よりも十分に小さいことを示す必要がある。そこで、新規適応で採用される EPI を用いた温度測定における実際の空間分解能とアーチファクトの影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。MR の位相シフト（位相変化）を用いた温度計測の空間分解能は、MR 撮像領域の大きさ（以下「FOV」という。）と設定するマトリクスサイズで決まる。新規適応では、通常 250 mm の FOV、128 個のマトリクスを用いることから、2 mm 程度の空間分解能を確保できる。また、温度の測定誤差の因子となる MR 位相画像の標準偏差及び強度画像データの S/N 比は、既承認適応で用いている FSPGR のそれを上回る結果であったことから、温度測定の標準偏差（SD）■°C 以内の性能は、新規適応で設定された EPI においても確保される。EPI は、既承認適応で用いられるシングルスライス FSPGR と同様に Gradient Echo を用いた高速スキャン手法の一つであり、磁化率アーチファクト等の画質及び温度測定精度に及ぼす影響に原理的な違いはない。新規適応に用いる EPI では通常 TR ■■ミリ秒、Shot 数 ■■を用いることから、スキャン時間は ■～■秒と呼吸 1 回のサイクルと同程度で、新規適応における画質及び温度測定精度に及ぼす体動の影響は、既承認適応のそれと同等である。

総合機構は、以下のように考える。磁化率アーチファクトの影響は FSPGR よりも EPI でより大きくなると考えられるが、温度計測の空間分解能に及ぼす影響は大きいとはいえない。また、温度計測の空間分解能により大きな影響を与える呼吸性変化等の体動による影響は、既承認の FSPGR と同等であるとの申請者の主張は受け入れられると判断した。

次に、総合機構は、MR の位相シフトを用いた温度測定においては原理的に骨髄組織内の温度分布を精度良く計測できないことを踏まえ、骨に近接する臓器損傷のリスクを低減することが可能であるか回答を求めた。

申請者は、以下のように回答した。MR の位相シフトによる温度測定に用いた温度係数は、

水組織（具体的には筋肉組織）を想定したものであり、有機化合物の脂肪基由来のプロトン  
を想定していない。このため、脂肪成分に富む骨髄そのものの温度測定は精度的に問題があ  
り、推奨していない。このことはトレーニング資料にも明記している。一方、骨内部に存在  
する構造物の位置や形状は MR 画像で精度良く描出される。このため、操作方法又は使用  
方法に記載した治療手順のドローイング・ステージにおいて治療対象骨―軟部組織境界と  
の相対位置を把握し、照射を避けるべき領域として骨内部に存在する仙骨神経束等を指定  
することが可能である。さらに、骨温度上昇モデルによる検証試験と動物試験（使用模擬試  
験）の結果によると、熱損傷領域が及ぶ可能性のない十分な距離（10 mm 以上）を確保する  
ことにより、骨に隣接する神経や管腔臓器の損傷リスクを低減できると考えられる。

総合機構は、申請者の説明は受け入れられると判断した。

### 3) 骨スポットタイプの形成

総合機構は、新規適応で用いる照射方法（方法 2）と既承認適応の照射方法（方法 1）に  
おける治療計画及び操作手順の違いを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認適応の照射方法（方法 1）と新規適応の照射方  
法（方法 2）の違いは、「熱線量の予測アルゴリズムにおける温度計算に用いる音響パラメ  
ータ値」と「幾何学計画における対象領域設定の手順」のみである。新規適応の照射方法で  
は、図 3（b）に示したとおり、設定した超音波焦点の手前にある骨表面部分において超音  
波エネルギーの大部分が吸収され、組織凝固を起こす Dose overlay が骨表面に沿って形成さ  
れる。そのサイズは最大で、径 ■ mm、長さ（深さ）■ mm 程度である。新規適応において  
は、骨と軟部組織の境界領域のみを二次元的に焼灼すればよく、既承認適応のように垂直方  
向の焼灼を考慮する必要はないため、水平方向に位置を変えて治療対象領域全体をカバー  
するように順次焼灼を進めていけばよい。焼灼の回数は、対象病変の大きさにより異なるが、  
既承認適応（方法 1）では ■ ～ ■ 回程度、新規適応（方法 2）では ■ ～ ■ 回程度である。  
なお、使用する超音波の出力は、既承認適応では平均 ■ ～ ■ J 程度、新規適応では ■  
～ ■ J 程度である。

総合機構は、方法 2 において皮膚又は病変から設定すべき焦点までの距離（焦点深さ）を  
どのように設定するのか、また、皮膚熱傷のリスク低減の観点から焦点深さが熱損傷領域に  
及ぼす影響について、追加説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。焦点の深さについては、特別な制限を設けていない。  
ソフトウェア上で骨表面の熱損傷領域の大きさを設定すると、これに連動して焦点深さも  
変更される。焦点深さの設定に関する情報は、使用者へのトレーニング資料に記載している。  
皮膚熱傷のリスク低減においては、焦点深さよりも、むしろ皮膚表面での超音波エネルギー  
密度の管理が重要であり、このことがトレーニング資料に盛り込まれている。

総合機構は、申請者のこれらの回答は受け入れられると考える。

一方、総合機構は、溶骨性変化（骨破壊性変化）のために骨皮質が部分的に消失した病変を治療対象とする場合の骨組織及びその周囲組織に与える影響を、根拠に基づいて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨皮質が部分的に消失した場合のワーストケースとして、組織中に小骨片が存在する状況を仮定し、シミュレーションを実施した。焦点ぶれ（焦点の広がり）を加味したシミュレーションも追加した。その結果、想定されるワーストケースにおいても熱損傷領域の大きさは 10 mm 程度にとどまり、焦点ぶれが熱損傷領域の広がり及び影響も小さいことが判明した。したがって、神経組織や管腔臓器から近接した領域（10mm 未満）に本品を使用しないように規定することで、安全性を確保できる。また、骨皮質が部分的に消失している場合は、溶骨性病変の辺縁に残存する骨周囲のみを治療対象とする。この場合、照射した超音波の一部が骨内部に入り込むことが想定されるが、骨内部に照射焦点を結ぶことはないため、骨内に意図しない焼灼域が形成される可能性は低い。なお、骨皮質が完全に消失した病変は、本治療の適応対象から除外する。

総合機構は、申請者の説明は受け入れられると判断した。

#### 4) 動物試験（使用模擬試験）

総合機構は、動物試験において、実際の治療条件よりも過酷な条件が設定されていたのかを申請者に照会した。

申請者は、以下のように回答した。動物試験における超音波照射エネルギーは、ヒトに対する通常の治療時と同等である。ただし、動物試験においては、ヒトに対して使用する場合と同様の 20 秒間の照射以外に、■秒間の照射も実施し、骨に近接する軟部組織の最高温度は、ヒトに対して設定されている上限値の 85℃ を超え、最高で ■℃ 程度にまで達していた。したがって、動物試験における加熱条件（到達温度と加熱時間）については、ヒトに対する通常の治療よりも過酷な条件も設定されていた。

総合機構は、以下のように考える。動物試験において、ヒトに対する通常の治療よりも過酷な条件も設定されていたとする申請者の主張は受け入れられる。ただし、同一病変部に複数回の治療を繰り返すことによる影響は評価されていないと判断した。

次に、総合機構は、動物試験において設定された追跡調査期間の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。追跡調査期間は、骨転移がん疼痛緩和の局所的治療のゴールドスタンダードである放射線治療のガイダンス<sup>7</sup>に従って定めたものである。また、当該動物試験において、3 カ月後の CT 及び肉眼所見にて、照射部位に骨皮質の肥厚や骨形成が認められたものの、骨折やその他の病的変化は認められなかったことから、より長期の追跡調査を行う必要はない。また、既に臨床使用においてヒトに対する 3 カ月を超えての経過観察例の報告もある。

総合機構は、申請者の主張は受け入れられると判断した。

#### 5) 冷却時間の設定に関する新たな試験を省略したことについて

総合機構は、超音波照射後に設ける治療対象部位の冷却時間について、以下のように考える。照射エネルギーが既承認適応の ■/■～■/■であり、既承認適応と同じ冷却アルゴリズムを採用することにより温度測定のベースとなる 37℃ は確保できるため、冷却時間の設定の妥当性を検証するための新たな試験を実施する必要はないとする申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

### (2) 既承認適応における改良に関する検証試験

#### <提出された資料の概略>

超音波トランスデューサ可動範囲及び開口制御の追加に関する検証試験として、トランスデューサの ■■■ 方向の位置調整、トランスデューサ・アパチャー、焦点の大きさに関する各試験が提出され、自社で設定した規格に適合することが説明された。また、既承認適応において従来から設定されている品目仕様に本品が適合し、変更に伴う有効性及び安全性への影響がないこと、計画ソフトウェアの効率化において使用者による確認等のリスク対策が維持されていること、対象患者に変更がないこと等が説明された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、提出された資料及び申請者の説明を妥当と判断した。

### へ. リスク分析に関する資料

#### <提出された資料の概略>

ISO 14971: 2007「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に従い規定され、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。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報告されていない。

#### <総合機構における審査の概要>

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、特段の問題はないと判断した。

### ト. 製造方法に関する資料

#### <提出された資料の概略>

本一変申請においては、本品の製造方法に変更はない。このため、製造方法に関する資料は省略された。

## ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の製造方法に関する資料を省略して差し支えないと判断した。

## チ. 臨床試験成績に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

本一変申請にあたり、添付資料として海外臨床試験（以下「本試験」という。）の成績が提出された。

本試験は、本品の有効性及び安全性を評価することを目的として、「放射線治療を受けたが十分な痛みの緩和が得られなかった、医師が放射線治療を処方しなかった、又は放射線治療を拒否した有痛性骨転移がん患者」を対象として、出力ゼロの疑似治療を受けた対照群（以下「シヤム対照群」という。）を設定した前向き多施設無作為対照（試験群：シヤム対照群＝3：1）単盲検試験として、海外5カ国で実施された。盲検性を確保するため、試験群とシヤム対照群における治療前準備、治療及び治療後の対応は可能な限り同じようになされた。一方、骨転移がん患者を無作為に割り付けるデザインであるため、本試験においては以下の倫理的配慮がなされた。①シヤム対照群の疑似照射時の照射時間及びテーブル滞在時間を制限する。②治療2週間後のフォローアップ以降の調査において2回連続で「ノンレスポnder」と判定された場合、本品による治療をクロスオーバーとして実施することを医師から提案する。この場合、主要有効性評価には含めないが、安全性評価には含めることとする。なお、本試験のデザインの概要及び患者選択・除外基準は、表2及び表3のとおりである。

本試験は痛みの強さを有効性評価項目に取り入れているが、本試験の被験者群の状態を考慮するとがん疼痛管理のために投与されている鎮痛薬の使用を中止することはできないため、鎮痛薬使用量を安定化させてから本試験による治療を実施するようにプロトコルで定められた。

表 2. 海外臨床試験の概要

| 項 目                 | 概 要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン              | 前向き多施設無作為対照（試験群3：シヤム対照群1）単盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 対象                  | 放射線治療を受けたが十分な痛みの緩和が得られなかった、医師が放射線治療を処方しなかった、又は放射線治療を拒否した有痛性骨転移がん患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 評価方法及び評価基準<br>＜有効性＞ | <u>主要有効性評価基準：</u><br>以下の評価基準をいずれも満たす場合を「レスポnder」とした。<br>評価基準1：試験群の少なくとも50%が、3カ月後の時点でベースラインと比較して、薬物使用量が25%以上増加することなく、Numerical Rating Scale（NRS）*スコアが2ポイント以上改善していること。<br>評価基準2：試験群におけるレスポnderの割合がシヤム対照群と比較して有意に高いこと。<br><u>二次的有効性評価項目：</u><br>NRS スコア（レスポnder、ノンレスポnderを分けて評価）<br>薬物使用量（モルヒネ相当量に換算）<br>Brief Pain Inventory – Quality of Life（BPI-QOL）**によるクオリティ・ライフ |

| 項 目                 | 概 要                                                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | Overall Treatment Effect***による主観評価<br>EQ-5D****による機能と健康に関する主観評価                         |
| 評価方法及び評価基準<br>＜安全性＞ | 治療日から 3 カ月後までの間における装置に関連する有害事象の発生率及び重篤性によって評価する。                                        |
| 症例数                 | 中間解析：147 例<br>Information for Prescriber (IFP) *****：197 例                              |
| 検査・観察項目             | NRS, BPI, OTE, EQ-5D, Karnofsky Performance Status (KPS) *****, 画像診断 (MRI, CT)、有害事象等安全性 |
| 試験期間                | 2007 年 11 月～2012 年 12 月                                                                 |
| フォローアップ期間           | 3 カ月                                                                                    |
| 代表施設                | ■■■■■ (■■■■, ■■■, ■■■)                                                                  |
| 実施施設数               | 17 施設 (米国 11、ロシア 2、イスラエル 2、カナダ 1、イタリア 1)                                                |

\* Numerical Rating Scale (NRS)：疼痛を 0～10 ポイントの間で主観的に評価する指標。

\*\* Brief Pain Inventory Questions 9A-G (BPI-QOL)：患者の総合的な活動、気分、歩行能力、通常作業、他人との関係、睡眠及び生活の楽しみに対し、痛みがどの程度、妨げとなっているかを主観的に評価する指標。

\*\*\* Overall Treatment Effect (OTE)：治療部位における痛みの変化を評価する尺度。

\*\*\*\* responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)：活動性、セルフケア、通常の活動、痛み/不快及び不安/落ち込みを主観的に評価する指標。

\*\*\*\*\* Information for Prescriber (IFP)：製造業者がユーザーへの情報提供のために作成した資料。

\*\*\*\*\* Karnofsky Performance Status (KPS)：0～100 までの範囲で日常活動を行う能力をスコア化したもの。

表 3. 本試験の患者選択基準及び除外基準

| 項 目    | 概 要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主な選択基準 | <p>#1 18 歳以上</p> <p>#2 本試験参加に同意し追跡調査に参加できる。</p> <p>#3 「radiation failure」である。「radiation failure」とは、放射線治療を受けたが十分な痛みの緩和が得られなかった、医師が放射線治療を処方しなかった、又は放射線治療を拒否した患者のことである。</p> <p>#4 疼痛緩和と目的の他の治療法（外科手術や麻薬性鎮痛薬等）を拒否した患者。</p> <p>#5 薬剤の使用に関わらず、NRS スコア（0～10）が 4 以上。</p> <p>#6 標的とする腫瘍が本装置による超音波照射可能で、肋骨、四肢（関節を除く）、骨盤、肩、あるいは脊椎の以下の部位の後部に位置するもの（腰椎（L3～L5）、仙椎（S1～S5））。</p> <p>#7 標的とする（治療する）腫瘍のサイズが表面積で 55 cm<sup>2</sup> 以内。</p> <p>#8 標的（治療する）領域が骨上にあり、その骨と組織の境界部位は皮膚から 10 mm 以上の深さにある。</p> <p>#9 標的とする腫瘍は造影剤を使用せずに MR 画像で明確に確認でき、本品による超音波照射が可能な場所である。</p> <p>#10 本品による治療中、知覚を伝えることができる。</p> <p>#11 適格性確認の時点で少なくとも 1 カ月間化学療法を受けている場合、標的部位の NRS スコアが 4 以上、かつ、本品による治療前少なくとも 2 週間の NRS の変化が 2 ポイント未満であること（この場合、試験期間中に疼痛緩和のための新たな化学療法を実施しないことを規定した）。</p> <p>#12 2 週間以内に標的部位に対する放射線治療を実施していない。</p> <p>#13 持続性の痛みを有する 1 カ所の部位が識別可能である（もし、他にも痛みを有する部位がある場合、それらによる痛みの NRS スコアは治療予定部位のスコアより 2 ポイント以上低いこと）。</p> |
| 主な除外基準 | <p>#1 以下のいずれにも該当しないこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>骨構造を安定化させるための外科手術が必要である。</li> <li>標的とする腫瘍が切迫骨折部位に存在する。</li> <li>腫瘍部位に金属物質で外科的に固定している。</li> </ul> <p>#2 5 カ所以上痛みを有する部位がある、あるいは 1 カ所以上に緊急に局所治療を実施する必要がある。</p> <p>#3 標的部位（治療予定部位）が頭部にある。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| 項 目 | 概 要                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | #4 透析を受けている患者。<br>#5 余命が3カ月未満である。<br>#6 MR 画像撮影の禁忌に該当する。例えば心臓ペースメーカー等の MRI 不適合の金属製埋め込み医療機器を使用している、体重制限等。<br>#7 MRI 造影剤（ガドリニウム、マグネビスト等）に対する不耐性、アレルギーを有する患者。<br>#8 KPS スコア <60<br>#9 治療中、長時間（約2時間）静止した状態であることに耐えられない。<br>#10 標的とする腫瘍が神経束、腸、あるいは膀胱から 10 mm 未満の位置にある。 |

なお、本試験の主要有効性評価は、以下の Numerical Rating Scale（以下「NRS」という。）スコア及び鎮痛薬使用量の変化に基づいて行われた。

#### ① NRS

患者自身が 0～10 ポイントで評価する痛みのスコア。がんによる痛みの評価法として広く使用されており、骨転移による痛みに対する放射線治療においても有効性評価の方法として使用されてきた。最も痛みの強い部位における NRS スコアは QOL 並びに「軽度」、「中程度」及び「重度」の痛み分類による評価と高い相関が示されている<sup>8</sup>。NRS は、本邦においても「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版」において痛みの強さの評価方法として推奨されている。

#### ② 鎮痛薬の使用量

すべての鎮痛薬の使用量及び頻度を記録し、モルヒネ相当の一日投与量に換算された。オピオイドの投与量については Mean Equivalent Daily Dose（MEDD = 24 時間における経口モルヒネ総投与量 mg）換算表に示されている変換指数によって、モルヒネ相当の一日投与量に換算した。必要時に処方された薬剤については、最後の 2 日間及び 7 日間に実際に使用した薬剤量を報告した。

### (1) 主要有効性評価項目及び設定症例数について

表 2 の主要有効性評価基準に示した評価基準 1 に関しては、以下のように必要な症例数が見積もられた。想定されるレスポnderの割合を 60%とし、95%信頼区間の幅として 10%の精度を考慮すると、最少症例数は 93 例と見積もられた。脱落率を 20%と仮定すると、試験の症例数として 111 例が必要である。

また、同じく表 2 に記載した評価基準 2 に関しては、以下のように必要な症例数が見積もられた。試験群のレスポnderの割合を■%、対照群のレスポnderの割合を■%と仮定（オッズ比■）したときのレスポnderの割合の差を、二群連続性補正カイ二乗検定（有意水準 0.05 の片側検定）により検討する場合に 80%の検出力を確保するためには、各群の症例数として■例が必要である。

以上より、20%の脱落を仮定し、試験群 111 例、対照群 37 例の合計 148 例が、本試験の症例数として設定された。なお、レスポnderの割合は、事前に実施された予備臨床試験の

結果を踏まえて設定したものである。

## (2) 本試験において実施された中間解析について

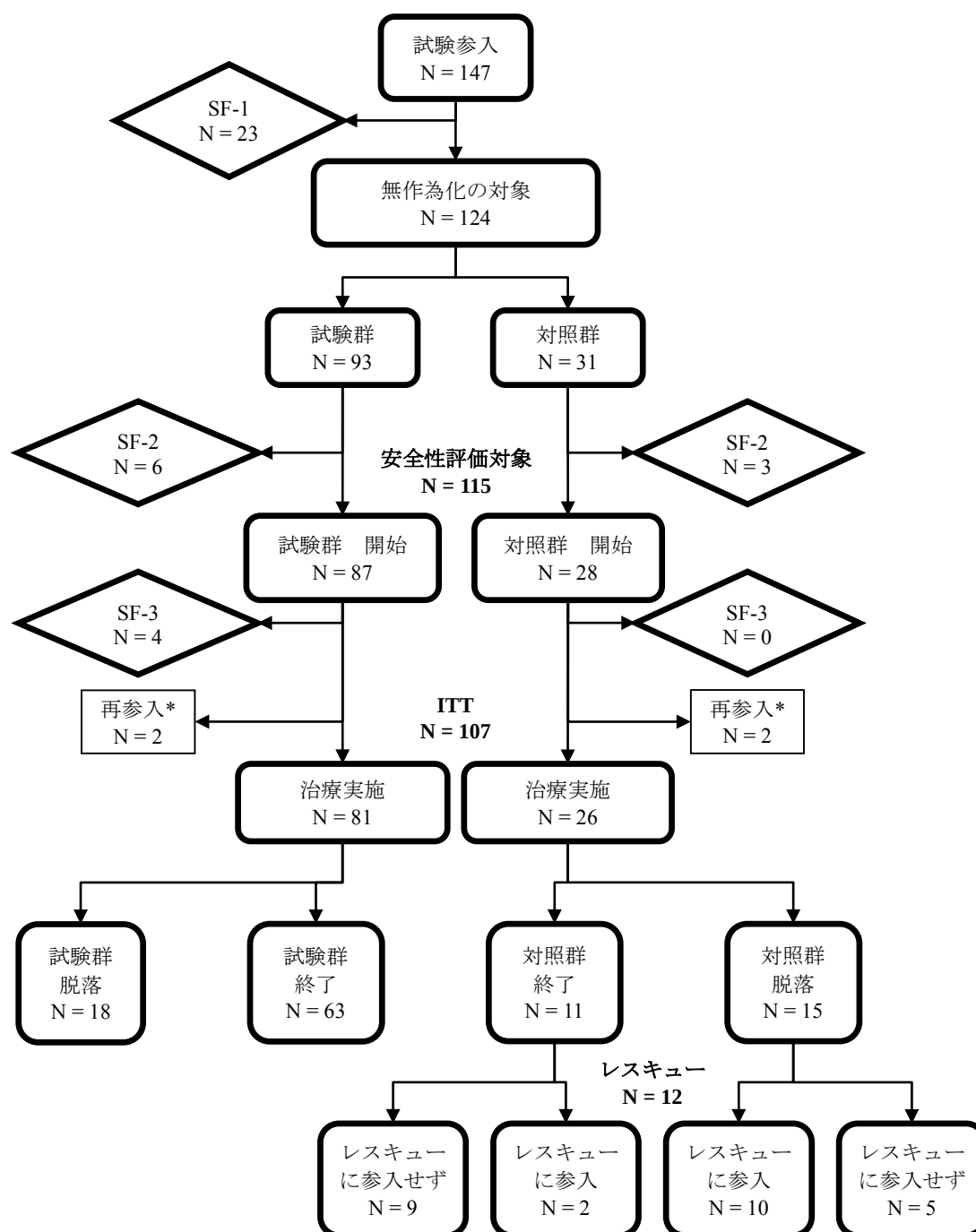
本試験では、対象となる患者群は末期のがん患者であり、このような患者群をシャム対照試験の被験者として募集することは、当初より困難が予想されていた。実際に試験を開始すると、症例収集は非常に困難であり、当初のプロトコルに設定された症例数に達するには長期間を要することが分かった。そこで、試験実施中に FDA の合意を得て、中間解析を実施するようにプロトコルを改訂した。試験計画時に設定された症例数及びその設定根拠に基づき、中間解析時の主要有効性解析対象症例数及び消費関数を用いた中間解析における有意水準  $\alpha$  が設定された (表 4)。中間解析データセットは 2010 年 12 月 31 日までに治療を受けた症例 (試験群及びシャム対照群) により構成された。本一変申請においては、有効性、安全性の主たる評価資料として、中間解析報告書が添付されている。

表 4. 中間解析実施にあたってのプロトコル改定 (症例数及び  $\alpha$  消費関数値)

|                      |          |
|----------------------|----------|
| 当初設定した $\alpha$      | 0.05     |
| 中間解析における ITT 症例数     | 107 (症例) |
| 当初プロトコルにおける症例数全体     | 148 (症例) |
| Information fraction | 72.3%    |
| 中間解析 $\alpha$        | 0.0198   |

本試験の中間解析における症例構成を図 4 に示す。試験群は治療群であり、対照群は出力「0」の疑似治療を 30 分間実施した比較対照群 (シャム対照群) である。本試験の中間解析に参入した全症例数は 147 例で、このうち有効性評価対象の Intent-to-Treat (以下「ITT」という。) 症例の数は、試験群及びシャム対照群、それぞれ 81 例及び 26 例であった。ベースラインの特性は両群とも性別を除いて同様に、女性の割合がシャム対照群 (79%) で、試験群 (56%) よりも多かったものの、共変量解析により有効性評価に影響を与えないことが確認された。また、両群における骨転移病巣数、標的病変の平均 NRS、KPS、BPI-QOL は同様であった。





\* 被験者が追跡調査終了後、新規被験者として参入してしまった症例群。これらの症例については、安全性についてはすべてのデータを評価に含めるが、有効性については、2度目の参入に関するデータは主要有効性評価から除外した。

図 4. 本試験の中間解析における症例構成

同意取得後に適用・除外基準に基づく第1スクリーニング (SF-1) が実施され、23 例が脱落した。無作為割り付け後、MR 画像に基づいた適用判断と除外基準に基づく第2スクリーニング (SF-2) により、試験群、対照群からそれぞれ 6 例、3 例が脱落した。治療開始時に試験群から 4 例が第3スクリーニング (SF-3) により脱落した。試験群、対照群ともに 2 例ずつ、追跡調査終了後に新規被験者として再参入したことが判明した。これら 4 例は、すべて安全性評価対象とするが、二回目データを有効性評価対象から除外した。有効性評価対象症例のうち、試験群から 18 例が、対照群から 15 例が脱落し、試験群 63 例と対照群 11 例が最終追跡調査まで終了した。対照群終了後の被験者 2 例、対照群を脱落した被験者 10 例がレスキュー群としてクロスオーバー治療を受けた。

### (3) 本試験の中間解析における有効性評価結果について

主要有効性評価は、中間解析時点における ITT 症例に対して実施された。ITT 症例には、試験群及びシャム対照群を含め、治療又は疑似治療を受けたすべての症例が含まれる。ただし、治療を受けても超音波照射数が 3 ショット以下の場合は、プロトコルに基づき「スクリーニング不適格」として、この母集団から除外された。

中間解析時点における ITT 症例（有効性評価対象）107 例に対する主要有効性解析結果を表 5 に示す。試験群及びシャム対照群のレスポnderの割合の群間差は統計学的に有意（ $p = 0.0002$ ）であり、中間解析実施にあたって設定された有意水準の値（0.0198）を下回った。また、試験群のレスポnderの割合 66.7%の 95%信頼区間における下限値 55.3%は、事前に設定されていた主要有効性評価基準の 50%を上回った。したがって、本試験は主要有効性評価の基準を満たしている。

表 5. 中間解析母集団における ITT 症例 107 例に対する主要有効性解析結果

|         | N   | 試験群 (N = 81)                      | シャム対照群 (N = 26) | p 値*   |
|---------|-----|-----------------------------------|-----------------|--------|
| レスポnder | 107 | 66.7% (54 / 81)<br>[55.3—76.8%]** | 23.1% (6 / 26)  | 0.0002 |

\* フィッシャーの正確確率検定による p 値

\*\* 95%信頼区間

二次的有効性評価については以下のとおりである。治療 3 カ月後における NRS のベースラインからの変化の平均は、試験群で 3.9 ポイント、シャム対照群で 0.7 ポイントであった。試験群における NRS スコアの改善は治療 3 日後からみられ、その後も改善傾向がみられたのに対し、シャム対照群では 2 週間後にわずかな改善がみられたが、その後ベースラインのスコア近くまで低下した。BPI-QOL については、シャム対照群と比較して試験群に大きな改善が認められた（ $p = 0.0003$ ）。前回フォローアップ時と比較評価する OTE については、どの時点においてもシャム対照群よりも試験群において改善の割合幅が大きく、悪化と回答した割合はシャム対照群の方が多かった。EQ-5D については、3 カ月後フォローアップ時、試験群では 5 項目のカテゴリー全てにおいて、臨床的に有意な改善（28～48%）がみられたが、シャム対照群ではあまり改善がみられなかった（0～12%）。

### (4) 本試験の中間解析における安全性評価について

安全性は、有害事象の発現について、種類、重度及び頻度を集計、解析した。また重大な有害事象についても調査し、解析を行った。本試験における安全性解析の対象は、シャム対照群の被験者と超音波照射を受けたすべての被験者の合計である。超音波照射を受けたすべての被験者とは、メインステージの試験群の被験者に加え、シャム対照群に割り付けられた後にクロスオーバーで本品による治療が施された被験者群（以下「レスキュー群」という。）が含まれる。

表 6. 身体系統等により分類した有害事象の発生状況（全般的な安全性）

| 有害事象の分類 |           | 試験群+レスキュー群<br>(N = 100) |          | シャム対照群<br>(N = 28) |         |
|---------|-----------|-------------------------|----------|--------------------|---------|
|         |           | 件数                      | 症例数 (%)  | 件数                 | 症例数 (%) |
| あり      |           | 68                      | 49 (49%) | 1                  | 1 (4%)  |
| がんの進行   | 死亡        | 6                       | 6 (6%)   | 0                  | 0 (0%)  |
|         |           |                         |          |                    |         |
| 心臓血管系   | 死亡        | 1                       | 1 (1%)   | 0                  | 0 (0%)  |
|         | 深部静脈血栓症   | 1                       | 1 (1%)   | 0                  | 0 (0%)  |
| 皮膚科系    | 皮膚熱傷      | 2                       | 2 (2%)   | 0                  | 0 (0%)  |
| 神経科系    | しびれ       | 1                       | 1 (1%)   | 0                  | 0 (0%)  |
|         | 神経障害・脚部痛み | 2                       | 2 (2%)   | 0                  | 0 (0%)  |
|         | 認知機能障害    | 1                       | 1 (1%)   | 0                  | 0 (0%)  |
| 痛み・不快感  | 超音波照射関連   | 38                      | 36 (36%) | 0                  | 0 (0%)  |
|         | 体位        | 7                       | 7 (7%)   | 1                  | 1 (4%)  |
|         | 治療後       | 3                       | 3 (3%)   | 0                  | 0 (0%)  |
| 呼吸器系    | 無呼吸       | 1                       | 1 (1%)   | 0                  | 0 (0%)  |
| 骨格系     | 骨折        | 2                       | 2 (2%)   | 0                  | 0 (0%)  |
| 全身性     | 疲労感       | 2                       | 2 (2%)   | 0                  | 0 (0%)  |
|         | 発熱        | 1                       | 1 (1%)   | 0                  | 0 (0%)  |

中間解析のメインステージの試験群 87 例及びシャム対照群 28 例にレスキュー群 13 例（図 4 ではレスキュー症例は 12 例とされているが、安全性解析においては、本試験終了後に再参入してシャム対照群に割り付けられレスキュー群に進んだ 1 例が加えられた）を加えた計 128 例が安全性評価対象とされた。レスキュー群の症例は、シャム対照群中に発現した有害事象はシャム対照群として、レスキューステージで発生した有害事象は試験群としてカウントされた。試験期間中に発現した有害事象は 50 例（試験群 49 例、シャム対照群 1 例）における 69 件（試験群 68 件、シャム対照群 1 件）だった。

安全性評価対象のうち、超音波照射を受けた試験群の 9 例に 9 件の重篤な有害事象が報告された。このうち「がんの進行」による死亡 6 件、心筋梗塞による死亡 1 件、転移性脳腫瘍へのガンマナイフ治療に伴う認知機能低下 1 件は、いずれも機器と関連性は「なし」とされた。残り 1 件（Patient #62106）は手技から 17 日後に生じた腸骨骨折に対し外科的治療を要したもので、機器との関連性を「否定できない」とされた。また、データロック後に 1 例の死亡例が追加報告されているが、この症例も「がんの進行」による死亡とされ、機器との関連性は「なし」とされた。この他に、試験群の 1 例に深部静脈血栓症が報告されたが、これも機器との関連性は「なし」とされた。

最も頻度の高い有害事象は痛み・不快感であった。その多くは超音波照射関連の痛みであり、38 件（36 例、36%）に認められ、このうち、重度 20 件（18 例）、中等度 12 件（12 例）を占めた。超音波照射関連の痛みは、通常は、照射中（10～20 秒間）に発生し、超音波照射を止めると多くの場合、痛みも消失した。この他、試験群 7 例とシャム対照群 1 例の計 8 例に、体位による痛みが報告された。これは治療中に同じ体位を維持することによるものと想定され、6 例が治療当日に、2 例も 1 週間以内に痛みが消失した。治療後に生じた痛みは、機序は不明であるが、機器との関連が不明であるものを含め、3 例に報告され、そのうち、2 例は治療当日に、残る 1 例も 1 週間以内に痛みが消失した。

本治療後の骨折は 2 例に認められた。いずれも溶骨性病変であり、詳細は不明であるが、治療部位に近接した領域に骨折が生じたことが判明している。このうち上述の 1 例（Patient

#62106) は、17 日後に生じた腸骨骨折であり、機器との関連性を否定できない重篤な有害事象とされた。

皮膚熱傷は 2 例に認められた。このうち 1 例は、肩甲骨部の直径 30 mm の III 度皮膚熱傷で治療部位の皮膚からの最短距離は 14.3 mm であった。もう 1 例は臀部の直径 10 mm 未満の軽度皮膚熱傷で、治療部位の皮膚からの最短距離は 15.9 mm であった。なお、前者は治療後 6 週間、後者は 1 カ月で治癒している。

神経損傷は 2 例に認められた。2 例のうち 1 例は、治療中に同じ姿勢を長時間維持することによって神経障害が発症し、もう 1 例は、重篤な有害事象に分類された骨折の症例 (Patient #62106) において治療後 17 日後に生じた持続性の痛みが「脚部の神経障害」とされたものであり、いずれの症例も、超音波照射による直接的な神経損傷とは判定されなかった。

#### (5) 中間解析実施後も継続された本試験の成績について

本試験は、中間解析実施に合意した FDA の要求に従い中間解析実施後も継続され、使用者への情報提供を目的として解析が実施された。IFP 母集団の症例構成を図 5 に示す。この IFP 母集団に対して地域コホート別部分集団解析が実施され、ロシアコホートにおけるレスポnderの割合が非常に高いことが示された (表 7)。その一方で、有効性が相対的に低い非ロシアコホートにおいても試験群のレスポnderの割合は 50%を超え、シャム対照群のそれよりも統計学的に有意に高い ( $p = 0.04$ ) が示されている。

表 7. 地域コホート別のレスポnderの割合：

IFP 母集団の ITT 症例 139 例に対する部分集団解析結果

|          | N  | 試験群 (n/N)   | シャム対照群 (n/N) | p 値*    |
|----------|----|-------------|--------------|---------|
| 非ロシアコホート | 83 | 55% (35/64) | 26% (5/19)   | 0.04    |
| ロシアコホート  | 56 | 90% (36/40) | 13% (2/16)   | <0.0001 |

\* フィッシャーの正確確率検定による p 値

中間解析における安全性評価により、本試験において留意すべき主な有害事象は、治療中の痛み、骨折、熱傷、神経障害であることが判明している。中間解析報告書作成後も継続して収集されたデータを基に作成された IFP の情報から、症例数が増加した時点における安全性の再解析を実施した。中間解析の母集団と IFP 母集団における安全性評価対象 (試験群とレスキュー群に、本試験終了後に再参入してシャム対照群に割り付けられレスキュー群に進んだ 1 例を加えた評価対象群) について、安全性プロファイルを比較した (表 8)。これらの結果を比較すると、症例数の増加に応じて、IFP 母集団では疼痛・不快感の有害事象数も増加しているが、その発生率は中間解析結果と同様の傾向を示している。がんの進行による死亡、骨折、皮膚熱傷及び神経障害については、IFP 母集団では症例数が増加しているにもかかわらず、新たな事象は発生していない。このため、これらの有害事象に関する追加情報はない。



表 8. IFP 症例における安全性解析結果

|                           | 中間解析                              | IFP                               |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 安全性解析症例数*<br>(試験群＋レスキュー群) | 100 例                             | 133 例                             |
| 疼痛・不快感                    | 超音波照射関連：38 例<br>体位：7 例<br>治療後：3 例 | 超音波照射関連：40 例<br>体位：9 例<br>治療後：5 例 |
| がんの進行による死亡                | 7 例（シヤム対照群は 0 例）                  | 7 例（シヤム対照群は 0 例）                  |
| 骨折                        | 2 例                               | 2 例                               |
| 皮膚熱傷                      | 2 例                               | 2 例                               |
| 神経障害                      | 2 例                               | 2 例                               |

\* 中間解析及び IFP における表中の安全性解析症例数は、いずれも試験群とレスキュー群の合計。

## ＜総合機構における審査の概要＞

### （1） 海外臨床試験成績の日本への外挿性について

#### 1) 人種及び対象患者について

本試験の対象患者の大部分が白人であり（中間解析時点における試験群の  $81/87 = 93.1\%$ 、シヤム対照群の  $26/28 = 92.9\%$ ）、アジア系人種はほとんど含まれていなかったこと（中間解析における試験群の  $1/87 = 1.1\%$ 、シヤム対照群の  $2/28 = 7.1\%$ ）を踏まえると、日本人に対する有効性及び安全性を担保するデータが存在するとはいえない。しかしながら、本治療法の原理が物理的な作用機序によることから、本治療法の有効性及び安全性に人種差が影響する可能性は低く、本試験の成績を日本人に外挿することは可能であると判断した。

中間解析時点における試験群 87 例の原発がんの種類は、乳がん 30 例、肺がん 14 例、前立腺がん 11 例、腎がん 4 例及びその他 28 例であったことから、総合機構は、本試験における対象患者のがんの特性に大きな偏りはみられず、日本への外挿性において特段の問題はないと考えた。

#### 2) 骨転移がん患者の疼痛緩和に関する医療環境の違いについて

総合機構は、以下のように考える。日本においては、骨転移がん患者の疼痛緩和を目的とした放射線治療の実施状況が試験実施国とは異なる可能性があり、この場合、「radiation failure」とされた患者のうち放射線照射歴のある患者とない患者の割合が試験実施国と異なることも想定される。このため、治療対象部位への放射線照射歴の有無が本品の治療効果に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように述べた。IFP 母集団の ITT 症例 139 例の追加解析を実施したところ、治療対象部位に放射線照射歴があった場合及び放射線照射歴がなかった場合のレスポンスの割合は、それぞれ 49%及び 82%であった。いずれの場合も疼痛緩和効果として許容される程度の有効性は得られており、米国やロシア等の試験実施国と本邦における放射線治療の実施状況に差異があったとしても本試験の成績を本邦へ外挿する際に大きな影響を及ぼすことはない。

総合機構は、申請者の説明は受け入れられると判断した。

次に、総合機構は、試験実施国と本邦におけるがん疼痛の薬物療法等の医療環境の違いについて申請者に照会した。

申請者は、以下のように説明した。「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版（日本緩和医療学会）」<sup>6</sup>において、国際的に採用されている WHO 方式がん疼痛治療法や、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の成人のがん疼痛に対する臨床ガイドラインが紹介されており、本邦におけるがん疼痛緩和のための薬物療法は、米国における療法と大きく異なるものではない。一方、ロシアについては、麻薬使用及びがん治療への薬物療法が制限される環境にあると思われ、がん疼痛緩和に対する薬物療法の実施状況は、米国や本邦とは異なる可能性がある。

総合機構は、専門協議における議論を踏まえ、試験実施国のうち米国をはじめとする非ロシア地域と本邦の間に、がん疼痛の薬物療法等の医療環境に大きな違いがあるとはいえないとする申請者の説明は妥当であると考えた。一方、ロシアと本邦の間で、がん疼痛緩和に対する薬物療法や放射線治療実施状況等の医療環境は異なる可能性があるが、本試験の IFP 母集団の非ロシアコホートにおいても本品の有効性が認められていること（表 7）を踏まえ、本試験で示された成績を本邦に外挿することは可能であると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本試験の成績を本邦へ外挿して評価することは可能であると判断した。

## **(2) 本試験で実施された中間解析の妥当性について**

本試験においては、予備臨床試験の結果を踏まえた統計学的検討の結果、有効性評価対象症例数は当初の計画では 148 例と設定されたが、FDA の合意を得て 107 例の成績が得られた時点で中間解析が実施された。総合機構は、本試験における中間解析が試験開始時点で予定されていたものではなかったことから、その経緯を申請者に照会した。

申請者は、以下のように回答した。本試験は FDA の IDE 承認の下に実施されている。FDA 規則では、治験依頼者は FDA による承認を得ない限り、試験期間中にデータ解析を行うためのデータベースをオープンすることができないが、FDA に承認された場合には中間解析を実施することができる。末期がん患者を対象としたシャム対照比較試験において症例収集に困難が予想されることは、IDE 申請前及び IDE プロセスを通して、FDA とあらかじめ議論を重ねていた。実際に、2008 年 1 月から試験を実施すると、症例収集は非常に困難で、プロトコルで設定した症例数に達するには長期間を要することが判明した。このため 2010 年 2 月に中間解析実施の要望を FDA に提出した。この際、本試験と同様のプロトコルで米国外の複数施設で実施されていたシングルアーム試験における、この時点でのレスポンスの割合（85%（症例数は 20 例））も参考データとして提出した。その結果、中間解析

実施について FDA の合意が得られ、FDA からは中間解析実施後も当初のプロトコルで設定した症例数に達するまで本試験を継続するよう指示があったため、PMA 審査中に取得された残りの症例に関する情報を含めた試験成績書を提出した。なお、中間解析実施後に継続された試験の期間中においては、外部統計解析会社のスタッフ及び InSightec 社の限られたマネジメントチーム以外は治験担当医師等の治験関係者も含め、中間解析結果を知ることができないようにされ、中間解析結果の情報にアクセスするマネジメントチームは試験実施には関与しないこととされた。

総合機構は、中間解析を実施した経緯についての申請者の説明は受け入れられると判断した。本試験は中間解析後も継続され、その後の症例も含めた成績が FDA の求めに応じて追加解析されている IFP 母集団の評価に対する、中間解析実施によるバイアスの影響の可能性は否定できない。しかし、試験期間中に中間解析結果を治験関係者が知ることができないよう配慮されていたこと、中間解析実施前後でレスポnderの割合に大きな変化が見られていないことを考慮すると、IFP 母集団の評価における中間解析実施によるバイアスは著しく大きなものではないと考える。

以上より、総合機構は、本品の有効性の主要な評価については、中間解析実施に伴うバイアスの影響を受けない中間解析結果に基づいて審査することが妥当であると判断した。

また、症例数の増加に応じて、IFP 母集団では疼痛・不快感の有害事象数も増しているものの、その発生率は中間解析結果と同様の傾向を示していた。また、がんの進行による死亡、骨折、皮膚熱傷及び神経障害については、IFP 母集団で症例数が増加しているにもかかわらず、新たな事象が発生していない。したがって、本品の安全性についても、中間解析実施時点の母集団を対象に評価して差し支えないと判断した。

一方、より症例数の多い IFP 母集団のデータについては、地域コホート別の部分集団解析結果等に基づき、本治療法の特性を評価する上で重視することとした。

### (3) 本治療法の有効性について

#### 1) 主要有効性評価について

総合機構は、本試験において設定された主要有効性評価規準は妥当なものであると考える。中間解析の ITT 症例（有効性評価対象）107 例に対する主要有効性解析において、試験群とシャム対照群のレスポnderの割合の群間差は統計学的に有意（ $p = 0.0002$ ）であり、この値は中間解析実施にあたってあらかじめ設定された有意水準の値（0.0198）を下回った。また、試験群のレスポnderの割合 66.7%の 95%信頼区間における下限値 55.3%は、事前に設定された有効性評価基準の 50%を上回った。これらはいずれも本試験で設定された主要有効性評価の基準を満たしていることから、本品の有効性は検証されていると判断した。



## 2) ロシアコホートにおいて高い有効性が認められた原因について

表 7 に示した地域別部分集団解析結果において、ロシアコホートのレスポンドーの割合が、非ロシアコホートのそれを大きく上回っていたことから、総合機構は、その理由を申請者に照会した。

申請者は、ロシアコホートにおいて有効性が高まった理由を以下のように説明した。ロシアでは手技時に十分な疼痛管理を行うことによって超音波照射に伴う痛みをコントロールすることができ、十分に病変を焼灼できたためである。実際に、ロシアでは、深い麻酔、鎮静薬、局所神経ブロック等を使用して治療が行われていたのに対し、他の地域では、軽い鎮静、鎮痛薬が使用されていた。また、ロシアの試験機関は、本試験の前段階の Feasibility 試験から参加しており、既に臨床使用していたことから、術中の疼痛管理に関する経験があった。さらに、疼痛管理方法以外にも、術前から術後までの患者管理方法の違い、治療手技の違い、鎮痛・鎮静薬使用に対する病院内体制の違い等も影響した可能性がある。また、ロシアコホートにおいては、**radiation failure** と判定された理由の大部分 (96%) が「放射線治療が適切ではないと医師が判断したもの」であり、**radiation failure** と判定された理由に大きな偏りが認められた。この他、ベースで用いられていたがん疼痛に対する鎮痛薬の使用量が相対的に少なかったこと、病変のサイズは小さい傾向がみられたこと、乳がんの割合が 58% と高い傾向が認められているが、これら 3 項目は、交絡変数－共変量解析によって有効性評価に有意な影響を与えるものではないことが示されている。

総合機構は、本品の使用経験（習熟度）の違いや医療環境の違いなど、様々な要因がロシアコホートの成績に影響を及ぼした可能性があると考えた。しかし、非ロシアコホートの症例の 48% に認められた超音波照射関連の痛み・不快感がロシアコホートには全く認められなかったこと（次項の表 9 を参照）を踏まえると、深い鎮痛・鎮静処置を用いることによって超音波照射に伴う痛みをコントロールし、その結果として病変を十分に焼灼できたことがロシアコホートの有効性を高めた主な要因であると判断した。したがって、治療時に適切な疼痛管理を実施することが、本品の有効性を発揮する上で非常に重要であると考えた。MRI 室内という特殊環境下で実施される治療時の疼痛管理法と安全性確保及びリスク低減策については、次項（「(4) 本治療法の安全性とリスク低減策について」）に記載する。

## (4) 本治療法の安全性とリスク低減策について

### 1) 死亡例がシャム対照群には認められず、試験群のみに認められたことについて

死亡例は試験群のみに 7 例（がんの進行、心筋梗塞）が報告されており、これらの死亡例が試験群に偏っていたことについて、総合機構は、申請者にその理由を尋ねた。

申請者は、「シャム対照群の多くの症例が 3 カ月間の経過観察を経ずにレスキュー群に参入した結果、シャム対照群においては経過観察期間が平均 51 日となり、3 カ月の経過観察期間を終えた症例数は試験群の 1 / 8 にとどまったためである」と述べ、いずれの死亡例も本品による治療と死因との関連性はないと判断されていると説明した。

総合機構は、申請者の説明は受け入れられると判断した。

## 2) 治療時の疼痛管理及び安全性の確保について

高い有効性が認められたロシアコホートにおいて実施されていた深い鎮痛・鎮静処置による疼痛管理法は、現在、米国における本品の使用ガイドラインに反映されており、既に米国の複数の医療機関において、この疼痛管理方法が用いられていると申請者は説明した。

総合機構は、ロシアコホートにおいて実際に行われていた疼痛管理法を具体的に示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおりである。ロシアの2つの試験機関（Petrov Federal Research Institute of Oncology（以下「Petrov」という。）及び Rostov State Scientific Research Institute of Oncology（以下「Rostov」という。））における術中の疼痛管理方法は以下のとおりであり、呼吸管理を伴う全身麻酔は適用していなかった。ただし、鎮痛薬及び麻酔薬の実際の使用量は不明である。

【Petrov】：プロポフォールとオピオイドを用いた深い麻酔

【Rostov】：局所神経ブロックと有意識ではあるが深い鎮静薬の併用

いずれの試験機関においても、心拍、SpO<sub>2</sub>、血圧など通常使用される手段にて患者の状態をモニタしていた。これらの医療機関におけるレスポンスの割合は Petrov で 95%（20 例中 19 例）、Rostov で 85.7%（14 例中 12 例）と、いずれも高い有効性が認められている。

総合機構は、より深い鎮痛・鎮静処置の下で手技を行うことによるリスクを評価するため、ロシアコホートと非ロシアコホートの有害事象の発現頻度を比較し、より深い鎮痛・鎮静処置を実施する場合の安全性について考察をするよう申請者に求めた。

申請者は、IFP 母集団におけるロシアコホートと非ロシアコホートの安全性解析結果を提示した（表 9）。提示されたデータによると、有害事象の発現頻度は、ロシアコホートが非ロシアコホートよりも明らかに低く、特に超音波照射に伴う痛みは非ロシアコホートにおいては 40 例（48%）に認められたのに対し、ロシアコホートにおいては全く認められなかった。また、神経障害の 2 例、骨折の 2 例は、いずれも非ロシアコホートの症例であり、ロシアコホートではこれらの有害事象は報告されていない。しかし、皮膚熱傷は、2 例ともがロシアコホートの症例であった。

表 9. IFP 母集団におけるロシアコホートと非ロシアコホートの安全性解析結果

| 有害事象の分類      | 非ロシア コホート      |          |                  |        | ロシア            |         |                  |        |
|--------------|----------------|----------|------------------|--------|----------------|---------|------------------|--------|
|              | 試験群*<br>N = 83 |          | シヤム対照群<br>N = 19 |        | 試験群*<br>N = 50 |         | シヤム対照群<br>N = 18 |        |
|              | 件数             | 症例数      | 件数               | 症例数    | 件数             | 症例数     | 件数               | 症例数    |
| 1 例以上の有害事象発生 | 77             | 57 (69%) | 1                | 1 (5%) | 5              | 5 (10%) | 0                | 0 (0%) |
| 有害事象の発生なし    | 0              | 26       | 0                | 18     | 0              | 45      | 0                | 18     |

| 有害事象の分類 |           | 非ロシア コホート      |          |                  |        | ロシア            |        |                  |        |
|---------|-----------|----------------|----------|------------------|--------|----------------|--------|------------------|--------|
|         |           | 試験群*<br>N = 83 |          | シヤム対照群<br>N = 19 |        | 試験群*<br>N = 50 |        | シヤム対照群<br>N = 18 |        |
|         |           | 件数             | 症例数      | 件数               | 症例数    | 件数             | 症例数    | 件数               | 症例数    |
| がんの進行   | 死亡        | 5              | 5 (6%)   | 0                | 0 (0%) | 2              | 2 (4%) | 0                | 0 (0%) |
| 心臓血管系   | 死亡        | 0              | 0 (0%)   | 0                | 0 (0%) | 1              | 1 (2%) | 0                | 0 (0%) |
|         | DVT       | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
| 皮膚科系    | しびれ       | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
|         | 皮膚熱傷      | 0              | 0 (0%)   | 0                | 0 (0%) | 2              | 2 (4%) | 0                | 0 (0%) |
|         | 発疹        | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
| 筋骨格系    | 筋炎        | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
| 神経科系    | 認識機能障害    | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
|         | 混乱        | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
|         | 神経障害-脚部痛み | 2              | 2 (2%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
| 痛み/不快感  | しびれ       | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
|         | 体位        | 9              | 9 (11%)  | 1                | 1 (5%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
|         | 治療後       | 5              | 5 (6%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
|         | 超音波照射関連   | 42             | 40 (48%) | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
| 呼吸器系    | 無呼吸       | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
| 骨格系     | 骨折        | 2              | 2 (2%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
| 全身      | 疲労感       | 2              | 2 (2%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
|         | 発熱        | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |
| 泌尿器科系   | 血尿        | 1              | 1 (1%)   | 0                | 0 (0%) | 0              | 0 (0%) | 0                | 0 (0%) |

\*本表の試験群として記載した症例群には、レスキュー群のデータが含まれる。

総合機構は、深い鎮痛・鎮静処置の下で手技を行ったことによって許容し難いほどの重篤度及び高頻度の有害事象は生じていないと考える。しかし、皮膚熱傷の2例がロシアコホートのみに認められたことから、鎮痛・鎮静処置そのものによるリスクとして、感覚鈍麻による皮膚熱傷のリスクを懸念した（「3）皮膚熱傷のリスク低減措置について」の項に記載）。

また、深い鎮痛・鎮静を実施することによる重篤な有害事象は報告されていないが、潜在的なリスクを考慮した安全対策が必要であると考え、本邦導入時に手技中の鎮痛・鎮静について、どのような方法を推奨する予定であるか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように述べた。超音波照射に伴う疼痛の管理は患者の状況（年齢、薬剤反応、呼吸系疾患の有無など）、対象とする部位等に応じて、以下の2つの管理法からどちらかを選択する。

方法1：浅い鎮静状態で実施する。治療中の痛みを患者が医師に伝えることができる、又は照射停止ボタンを使用できる状態にしておき、患者の反応を観察しながら鎮静薬をコントロールする。本試験では非ロシアコホートにおいて実施されていた。

方法2：深い鎮痛・鎮静を実施する。方法1の浅い鎮静状態での管理法と同様に、MR画像モニタにて医師が常に照射位置、温度等をリアルタイムでモニタリングすることにより管理できるので、誤って神経損傷を起こすなど、照射位置に関する安全上の懸念はない。激しい疼痛を伴う末期がん患者の場合には、深い鎮痛状態の下での治

療がよい場合もあり得る。本試験ではロシアコホートにおいて実施されていたもので、市販後の米国においては複数の医療機関において実施されている。

また、申請者は、浅い鎮静状態で実施する方法（方法1）の実例として、本試験と同様のプロトコルで米国外の複数施設で実施されていたシングルアーム試験に参加した国内医療機関（高知大学）における疼痛管理法<sup>9</sup>を以下のように提示した。

静脈内投与による疼痛管理を実施した。フェンタニルを 25～50 µg 投与後、痛みに応じて 20～30 分ごとにこれを追加投与するとともに、ミダゾラム 1 mg を 1～2 回投与又は 1.5～3.0 mg/h での持続投与を実施した。痛みが強い 2 例で、局所麻酔薬（1%リドカイン）も併用した。治療中の体制としては、医師は 2 人（治療担当 1 人、全身管理 1 人）、MRI 技師 1 人、看護師 2 人（MRI 室内 1 人、室外 1 人）、必要に応じて、治療アドバイザー 1 人で担当し、点滴のルート確保と尿道カテーテル留置を全例で行い、生体モニタ（血圧、脈拍、酸素飽和度）管理下に治療を実施した。

総合機構は、以下のように考える。深い鎮痛・鎮静処置においては、呼吸抑制に伴う酸素化の悪化等のリスクが内在する。また、浅い鎮静においても、がん疼痛の緩和目的で麻薬性鎮痛薬を既に処方され、全身状態が必ずしも良好であるとはいえない高齢がん患者が対象とされることが想定されることから、このような患者に対してミダゾラム及びフェンタニル等の静脈内投与を実施した場合の呼吸抑制等のリスクを無視することはできない。そこで、MRI 室内でこれらの鎮痛・鎮静処置を行うことに関する安全管理について、申請者に見解を述べるよう求めた。

申請者は、術中の鎮静薬投与、術中の患者モニタ等の安全管理体制は、医療機関の方針に従うべきであるとの考えを示し、海外で使用されているトレーニング資料「ExAblate 治療時の局所疼痛管理方法例」において情報提供するとともに、「深麻酔及び局所疼痛管理に関する施設の方針・手順を参照すること」を注意喚起すると述べた。

総合機構は、専門協議での議論に基づいて、医療機関ごとの方針に従うとする申請者の考えは安全性確保の観点から不十分であると考え、以下の各項目を使用者へのトレーニング資料に盛り込むよう指示した。

- 術中疼痛管理の実例を示すこと。疼痛管理法の選択、実施体制、術中の患者監視、緊急時の処置とバックアップ体制等、リスク管理のために必要な対策について具体的な内容を示すこと。
- 治療を担当する医師の他に、鎮痛・鎮静薬の使用に習熟した医師が全身管理を担当する者として治療に参加するように規定すること。
- 全身状態や既往、併存疾患の有無、痛みの状況等について患者ごとに十分評価した上で、術中の疼痛管理法の選択並びに薬剤の投与量及び投与方法をきめ細やかに決定するように実施体制を整備すること。
- 本装置の周辺に麻酔器や生体監視装置を導入する場合、MRI 装置が発する強い電磁

場に起因して、吸着や動作不良を生じる可能性等があるため、治療室の安全性確保のための管理指針を申請者が策定すること。

申請者は、これらの項目を、使用者へのトレーニング資料に盛り込むと述べた。

### 3) 皮膚熱傷のリスク低減措置について

総合機構は、皮膚熱傷のリスク低減策を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、リスク低減策として、治療対象となる病変が皮膚表面から深さ 10 mm 未満の位置に存在する場合を除外すると述べた。さらに、本品においては MR 画像により術中の温度モニタリングを行うため皮膚熱傷を回避することは可能であると述べた。

これに対し、総合機構は、以下のように考えた。本試験において皮膚熱傷が生じた 2 例は、いずれも申請者が規定した使用条件を満たしていたにもかかわらず生じたものである。また、これら 2 例がいずれも、深い鎮痛・鎮静処置の下で本治療を実施したロシアコホートの症例であったことから、患者自身が皮膚の熱感に気づきにくかったことが皮膚熱傷の発症に寄与した可能性があると考え、これら 2 例の皮膚熱傷が生じた原因を報告するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。皮膚熱傷を生じた 2 例は、いずれも、超音波照射開始後に患者が動いてしまったが、操作者が治療計画時に設定する皮膚ライン (skin line) をリアルタイムに MRI 画像上で確認していなかったために皮膚熱傷を生じたものである。申請者は、皮膚熱傷のリスク低減策として、使用者へのトレーニング資料として提供する「転移性骨腫瘍に対する疼痛緩和の適用ガイドライン」に操作手順と留意事項を記載すると説明した。

総合機構は、深い鎮痛・鎮静状態で手技を行う場合に想定される皮膚熱傷のリスク低減策として、操作手順と留意事項をトレーニング資料に記載することに加え、これらの有害事象を具体例として示し、鎮静中の患者が無意識に体を動かす可能性があること、手技中は MRI 画像をモニタリングし続ける必要があることを、使用者に情報提供するよう指示した。

申請者は、これを承諾した。

### 4) 骨折のリスク低減措置

総合機構は、本品による治療後の骨折のリスクについて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。Hartsell 等による骨転移がん疼痛緩和に対する放射線治療に関する大規模無作為臨床研究に関する報告 (RTOG study<sup>10</sup>) によると、放射線治療後の骨折の頻度は 8% 程度である。本試験における超音波照射後の骨折の発生頻度  $2/100=2\%$  は、これを上回るものではない。骨折は骨転移がん患者において自然に発生し得る事象であり、本品の骨折のリスクは許容範囲内と考えられる。

総合機構は、以下のように考える。骨転移巣そのものが病的骨折を生じ得るものであることを考慮すると、本品による骨折リスクは許容範囲内のものであるとの申請者の主張は受

け入れられる。ただし、本試験において2例に骨折の有害事象が生じ、このうち1例が外科的治療を要する重篤な有害事象に分類されたことを踏まえると、リスクをできる限り低減する必要があると考え、申請者に具体的なリスク低減策を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「骨腫瘍が切迫骨折した骨部に存在する患者」及び「骨構造や対象となる腫瘍に外科的治療が必要な患者」に対する本品による治療を禁忌・禁止とする。一方、本試験においては、荷重部位の骨折リスクを評価するために Meril's fracture risk assessment が用いられた。これは骨を支える部分（上腕、大腿骨）における病理学的骨折リスクを定量的に評価する指標ではあるが、骨折リスクを客観的にスコアリングするものではなく、本試験においても最終的には医師による臨床的判断が加味された。骨折リスクを評価する国際的に確立された手法はなく、本試験で用いた Meril's fracture risk assessment が本邦では普及していない。したがって、症例毎に医師の臨床的判断に基づいて骨折リスクの評価がなされることが必要である。

総合機構は、以下のように考える。「骨腫瘍が切迫骨折した骨部に存在する患者」及び「骨構造や対象となる腫瘍に外科的治療が必要な患者」に対する本品による治療を禁忌・禁止とするとの申請者の考えは妥当である。ただし、骨折のリスク評価を判断する医師に対して、適切な情報を提供する必要がある。そこで、総合機構は、本試験において骨折を生じた2例について、対象病変のサイズ、性状を示すよう申請者に照会した。

申請者は、以下のように回答した。本試験における2例の骨折例は、いずれも溶骨性病変であった。本試験においては、対象病変のサイズに上限（表面積 55 cm<sup>2</sup>）が設けられていたが、実際にはこれを超える対象病変が3例含まれていた。このうち、1例（病変表面積 88.1 cm<sup>2</sup>）に骨折の有害事象が発生した。もう1例の骨折例は、病変表面積 6.7 cm<sup>2</sup> であり、大きな病変ではなかった。

総合機構は、以下のように考える。本試験において本品による治療後に骨折を生じた2例は、いずれも溶骨性病変であり、このうちの1例が大きな病変であった。これらの情報を、臨床現場において骨折リスクを判断する医師に情報提供する必要がある。さらに、病変が荷重部位に存在する場合は、骨折リスクを十分に評価する必要があることも医師に情報提供する必要がある。総合機構は、これらの事項を使用者へのトレーニング資料に反映することを申請者に指示した。

申請者は、これを承諾した。

## 5) 神経損傷のリスク低減措置

本試験においては超音波照射に伴う直接的な神経損傷の有害事象は認められなかったが、本品による子宮筋腫の治療においては仙骨神経損傷の発生が報告されている。したがって、総合機構は、本治療法における神経損傷のリスクは潜在的にあると考える。一方で、より深い鎮痛・鎮静処置の下で本品が使用された場合は、患者自身が痛みの症状を訴えられない状況下で治療が実施される可能性がある。また、神経組織により近接した仙骨及び下位腰椎を

治療対象とする可能性があることから、総合機構は、本治療における神経損傷のリスク低減策を具体的に示すよう申請者に照会した。

申請者は、以下のように回答した。「神経組織（神経根及び仙骨神経叢を含む）に近接した領域（10mm 未満）に本品を使用しないこと」、「照射経路に神経組織が入らないように治療計画を行うこと」の2項目を使用方法として規定している。焼灼部位の骨から■mm 離れた位置では熱損傷をもたらす温度には達しないことが、非臨床試験で確認されていることから、これらの規定を遵守することによって神経損傷を回避することができると思う。また、MR 画像モニターにて操作者が常に照射位置、温度等をリアルタイムでモニタリングするため、神経周囲の温度が一定の値に達した場合でも、すぐに超音波照射を中止できる。したがって、患者自身が痛みの症状を医師に伝えられない、又は非常停止ボタンを押せない深い鎮静状態にあったとしても、神経損傷を回避できる。

総合機構は、以下のように考える。非臨床試験に関する申請者の照会回答（「ホ. 性能に関する資料」の項に記載）も踏まえ、申請者の説明は受け入れられる。ただし、より深い鎮痛・鎮静処置の下で本品を使用する場合には、「操作者が MR 画像によるリアルタイムモニタリングを確実に行うこと」、「神経の位置や走行を理解した上でこれを損傷しないように治療計画を立案すること」が、神経損傷のリスクを低減する上で重要である。このため、神経損傷を回避する方法や留意点を使用者へのトレーニング資料に盛り込むことに加え、治療計画領域周囲の神経組織の位置や走行に関する解剖学的知識を有する医師が治療計画を行うことを規定するよう申請者に指示した。

申請者は、これを承諾した。

## （5）本治療法の使用目的、効能又は効果について

本試験は「放射線治療を受けたが十分な痛みの緩和が得られなかった、医師が放射線治療を処方しなかった、又は放射線治療を拒否した有痛性骨転移がん患者」すなわち「radiation failure」を対象に実施されていたが、本一変申請において、申請者は本品による治療の対象を「radiation failure」と規定しないこととしていた。

申請者は、本品の適応を「radiation failure」と規定しない理由を以下のように述べた。本品には治療効果の即効性及び副作用が少ない利点があるため、「骨転移がん疼痛を早く緩和したい患者」、「種々ある緩和治療法の中で有効な治療法を早く見つけたい患者」、「被ばくに伴う副作用に耐えられない患者」等では、放射線治療よりも本治療法がより適している。

総合機構は、以下のように考える。本品の対象患者を「radiation failure」と規定しない場合は、骨転移がんの疼痛緩和について、放射線治療と比較した本品の有効性及び安全性が検証されている必要があるが、本試験ではこのような評価はなされていない。一方、放射線治療は、骨転移がんの疼痛緩和療法として高い有効性が知られ、既に確立した方法である。また、放射線治療では治療そのものに伴う痛みはなく、本治療法で必要とされる術中疼痛管理も多くの場合には不要である。したがって、本治療法は、放射線治療の適用が適切ではない、

又は放射線治療を実施したが効果が見られない骨転移がん患者に対する疼痛緩和療法と位置づけるのが妥当であると判断した。総合機構は、専門協議における議論も踏まえ、「radiation failure」が本品の治療対象となるように、申請書の「使用目的、効能又は効果」欄の記載を改めるように申請者に指示した。

申請者は、これを承諾した。

## **(6) 本治療法の対象とする病変について**

### **1) 部位及び対象疾患について**

総合機構は、本試験では対象から除外されていたため、有効性及び安全性が評価されていない「頸胸椎、第1及び第2腰椎」並びに頭部及び顎骨部を含む「頭頸部」を対象病変部位に含めるのであるか否かを申請者に照会した。

申請者は、重要な組織（脳、脊髄、眼球等）を損傷することによる重篤な有害事象を生じるリスクを考慮し、「頸胸椎、第1及び第2腰椎」及び「頭頸部」に存在する病変を対象から除外すると回答した。

総合機構は、申請者の回答は妥当であると考えた。

次に、総合機構は、本試験において1例が試験群に登録され、ノンレスポnderと判定された多発性骨髄腫について、以下のように考える。多発性骨髄腫についての有効性及び安全性は十分に評価されていないものの、術前の骨折リスクの評価等が適切になされた場合は、許容し難いほど高いリスクがあるとはいえない。そこで、多発性骨髄腫を治療する際の留意点とリスク低減策を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般的に多発性骨髄腫は骨折を生じやすいことから、術前に骨折のリスク評価を十分に行い、加重部位に存在する病変については慎重に適応を判断するよう注意喚起すると述べた。

総合機構は、申請者の回答は受け入れられると考える。その上で、多発性骨髄腫を対象とした場合の有効性及び安全性について、製造販売後調査において評価するよう申請者に指示した。

申請者は、これを承諾した。

また、総合機構は、本試験においては、除外基準に設定されていなかったものの、実際に試験群として登録された症例がない第3～5腰椎病変及び胸骨病変については、本試験において評価されている仙骨病変や肋骨病変と比較してリスクが大きく異なるとは考えにくいことから、本治療の適応に含めることで差し支えないと考える。ただし、第3～5腰椎病変及び胸骨病変に対する有効性及び安全性を製造販売後調査で評価することを申請者に指示した。

申請者は、これを承諾した。



## 2) 大きな病変に対する治療について

本試験では対象病変のサイズに上限が規定されていたことから、大きな病変は評価の対象とされていなかった。病変のサイズに設けられた規定は、試験開始時には「直径 8 cm 未満」であり、その後のプロトコルの改定によって、「表面積 55 cm<sup>2</sup> 未満」に変更された。

総合機構は、対象病変のサイズに上限が設けられた理由と、上記のプロトコル変更の理由を申請者に照会した。

申請者は、以下のように回答した。病変のサイズに上限を定めた理由は、1 回で治療を完了できる大きさ限定して有効性評価をしやすくするためである。また、プロトコル変更の理由は、実際の病変は円形ではなく、様々な形状をしているため、直径で規定することによる混乱を避けるためであった。

これに対して、総合機構は、以下のように考える。申請者が説明したように、本試験は、大きな病変を対象とする場合の安全性及び有効性を評価することを意図したものではなかった。そこで、大きな病変を治療対象とする場合の使用方法和留意点を、本試験で得られた成績に基づいて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本治療では末期がん患者を対象としていることを踏まえて、1 回の治療時間の目安を 2 時間までとしている。大きな病変を対象とする場合は治療域が広範となるため、このため、1 回あたりの治療時間を 2 時間以内とし、数回のセッションに分けて治療を行うことを推奨している。本試験においては、1 回で治療を完了できることを目安に対象病変のサイズに上限（表面積 55 cm<sup>2</sup>）が設けられていたが、実際にはこれを超える対象病変が 3 例含まれていた。このうち、1 回のセッションで治療が実施された 1 例（病変表面積 88.1 cm<sup>2</sup>）に重篤な有害事象に分類された骨折が報告されている。残る 2 例は 1 回又は 2 回のセッションで治療が実施されたが、いずれも骨折の有害事象は認められていない。

総合機構は、以下のように考える。より大きな病変に対しての治療、特に複数のセッションに分けて治療を行うことについての安全性は、本試験において十分に評価されているとはいえない。しかし、本品が局所的治療であること、大きな病変に対する同様の治療が海外では既に実施されている現状を踏まえ、申請者が提示した「より大きな病変に対し、複数のセッションで隣接する部位を順次焼灼していく方法」は許容され则认为。ただし、大きな病変を治療する場合の留意点（術前の骨折リスク評価の必要性、治療手順と手技上の留意点等）を使用者へのトレーニング資料に反映する必要がある。また、大きな病変に対する治療の有効性及び安全性を、製造販売後調査における調査項目に設定するよう申請者に指示した。

申請者は、これを承諾した。

## 3) 同一病変部の再治療について

総合機構は、以下のように考える。動物試験（使用模擬試験）においては単回照射時の評

価がなされているのみであり、本試験においても同一病変部を再治療した症例は対象に含まれていない。したがって、同一病変部の再治療についての有効性及び安全性は評価されていない。しかし、本治療が **radiation failure** のがん疼痛患者を対象とする局所療法であることを考慮すると、同一病変部の再治療についての臨床的ニーズはあると考える。また、同一病変部に再治療を実施することによる骨折等のリスクが許容できないほど高まるとまではいえないと考える。以上より、疼痛再燃時に同一病変部を再治療することを、本品の適応に含めて差し支えないと判断した。

総合機構は、同一病変部を再治療する際の留意点を、使用者へのトレーニング資料に反映し、製造販売後調査における調査項目に設定することを申請者に指示した。

申請者は、これを承諾した。

#### 4) 著しい骨破壊性変化を伴った病変に対する治療について

総合機構は、以下のように考える。本試験では、溶骨性病変が対象病変の 54% を占めており、対象病変の過半数を占めていたものの、個々の症例の骨破壊の程度は明らかではない。したがって、著しい骨破壊性変化を伴った病変に対する有効性及び安全性を十分に評価できているとはいえない。

総合機構は、溶骨性変化（骨破壊性変化）により部分的に骨皮質が消失した病変に対する治療法について、非臨床試験成績を踏まえた考察（「ホ．性能に関する資料」の項に記載）に加え、実際の治療手順を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨皮質が部分的に消失した病変においては、骨皮質の描出に優れる CT による確認を考慮する。また、開始時に低出力での熱線量検証を行い、焼灼中は温度上昇を MR 画像でリアルタイムモニタリングするため、意図しない熱損傷領域の形成を予防できる。本試験でも、この方法が用いられた。

総合機構は、申請者が示した治療手順に特段の問題はないと考える。ただし、著しい骨破壊性変化を伴った病変については、治療時の留意点を使用者へのトレーニング資料に反映すること、製造販売後調査における調査項目に設定することを申請者に指示した。

申請者は、これを承諾した。

### (7) 製造販売後調査及び製造販売後の安全対策について

#### 1) 本品の本邦臨床現場への導入方法について

本品は子宮筋腫における使用経験はあるものの、対象疾患、使用医師が異なり、術中の疼痛管理が必要であること等、注意すべき事項も異なる。本品による骨転移がんの疼痛緩和治療においては、適切な患者選択、MRI 室という特殊環境下における鎮痛・鎮静処置及びこれに伴う患者モニタリング等が、安全性確保に必要であり、本品についての十分な知識と経験を有することが治療効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。このため、既承認適応において設定されている承認条件 1 に加え、

新たに承認条件2を付すことが妥当と考える。また、上記の対策を講じることによって、リスクコントロールは可能であり、本品のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

申請者は、米国にて使用している資料を日本語に訳したものを、本邦においても使用者へのトレーニング資料として提供すると述べている。

総合機構は、このトレーニング資料に、上述の「(4) 本治療法の安全性とリスク低減策について」、「(6) 本治療法の対象とする病変について」の各項に記載した必要事項を盛り込むよう指示した。

申請者は、これらの必要事項を盛り込むと述べた。

総合機構は、申請者の回答を了承した。

## 2) 製造販売後調査について

総合機構は、専門協議における専門家の意見を踏まえ、以下のように考えた。製造販売後調査における重点調査項目として、本試験では十分に評価されていない「大きな病変」、「著しい骨破壊性変化を伴った病変」、「同一病変部の再治療」については、それぞれ、有効性及び安全性を見積もることが可能なように症例数を確保する必要がある。また、本試験で評価されていない多発性骨髄腫による病変、第3～5腰椎及び胸骨の病変についても、調査対象に含める必要がある。この他、「radiation failure」と判定された理由、「原疾患に対する薬物療法を含めた治療内容」、「同一部位への放射線治療歴がある場合は、照射線量及び照射から本治療実施までの間隔」、「術中の疼痛管理方法と患者モニタリングの実態」等についても、本品の使用状況を把握するための情報として収集することが望ましい。総合機構は、以上を申請者に伝えた。

申請者は、総合機構が提示した上記調査項目を設定することを承諾した。

## 4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料にかか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判断した。

## 5. 総合評価

本品の審査においては、(1) 本品の有効性、(2) 本治療法の安全性とリスク低減策、(3) 本品の使用目的、効能又は効果、(4) 本品の対象病変、(5) 本品の本邦臨床現場への導入方法、(6) 製造販売後調査が主な論点であり、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

総合機構は、本試験における中間解析の結果に基づいて本品の有効性を評価することが

妥当であると考えた。この中間解析の結果において、主要有効性評価基準が満たされていることから、本品の有効性は検証されていると判断した。

なお、IFP 母集団における地域別部分集団解析結果において、ロシアコホートにおける有効性が高まった理由については、以下のように考える。ロシアにおいては深い鎮痛・鎮静処置の下で治療が実施されていたことから、超音波照射に伴う痛みが適切に管理され、その結果、病変を十分に焼灼できたため、高い有効性が得られた。したがって、治療時に適切な疼痛管理を実施することが、本品の有効性を発揮する上で非常に重要である。

## (2) 本治療法の安全性とリスク低減策について

機器に関連する有害事象の多くは治療時の痛みに関するものであったが、いずれも短期間で症状は消失しており、後遺症を残すものはなかった。皮膚熱傷 2 例は、いずれも深い鎮静下に実施されたロシアコホートの症例で、実施者が術中の患者の体動を MR 画像にて観察していなかったために発生した。これらは人為的なミスが発症要因と考えられることから、使用者に対するトレーニングと情報提供によりリスクを低減できると判断した。骨折が 2 例に報告されているが、骨転移がんの病巣そのものに骨折リスクが潜在することを考慮すると本試験における骨折発生率 2%は許容範囲内である。超音波照射による直接的な神経損傷は報告されていないが、子宮筋腫の治療において有害事象として報告されている神経損傷のリスクは潜在的に存在する。このリスクは、適切な治療計画の立案と術中温度モニタリングを確実にすることによって管理できると判断した。

本治療法においては、治療時に超音波照射に伴う痛みを適切に管理する必要がある。この場合、MRI 室という特殊環境下において術中に鎮痛・鎮静処置を実施することから、患者の安全を確保するためのリスク管理が求められると判断した。そこで、患者の状態に応じた疼痛管理法の選択、鎮静実施時の体制、患者の評価、緊急時のバックアップ体制、術中の患者監視等の必要な安全対策を具体的に検討し、使用者へのトレーニング資料（承認条件 2 に示した「骨転移がん患者に対する治療に関する講習」に相当）に盛り込むことを申請者に指示した。

## (3) 本品の使用目的、効能又は効果について

申請者は、今回の承認申請において、本治療の対象患者を「radiation failure」と規定していなかった。総合機構は、本試験では放射線治療の代替療法としての本品の有効性及び安全性が評価されていないこと、及び放射線治療は術中疼痛管理が不要である上に骨転移がんの疼痛緩和療法として確立したものであることから、本品の臨床的位置づけは、放射線治療の適用が適切ではない、又は放射線治療を実施したが効果が見られない有痛性骨転移がん患者に対する疼痛緩和療法であると結論づけた。「radiation failure」が本品の治療対象となるように使用目的、効能又は効果の記載を改めるよう申請者に指示し、申請者は、これを承諾した。

#### (4) 本品の対象病変について

頭頸部、頸胸椎、第1腰椎及び第2腰椎を治療部位から除外することは、重要な神経組織等を焼灼することによる重篤な有害事象を避けるために必要であり、治療対象から除外することを添付文書に明記することとする。

「大きな病変」、「著しい骨破壊性変化を伴った病変」、「同一病変部の再治療」については、使用上の留意点を使用者に情報提供し、製造販売後調査における調査項目に加えることとした上で、本品の適応に含めて差し支えないと判断した。また、本試験で十分に評価されていない多発性骨髄腫、本試験で試験群に含まれなかった第3～5腰椎病変及び胸骨病変についても、製造販売後調査における調査項目に加えることとした上で、本品の適応に含めて差し支えないと判断した。

#### (5) 本品の本邦臨床現場への導入方法について

本品による骨転移がんの疼痛緩和治療においては、当該治療に伴う疼痛の管理をMR室という特殊環境下で実施する際の安全対策が必要となること、使用者が本品についての十分な知識と経験を有することが治療効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、既承認適応において設定されている承認条件1に加え、新たに承認条件2を付すことが妥当と考える。

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、効能又は効果で承認して差し支えないと判断した。

##### 承認条件

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ずること。
2. 本品を用いた骨転移がん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、当該治療に伴う疼痛の管理等に関する必要な安全対策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ずること。

##### 使用目的、効能又は効果

本品は体外から集束超音波を照射することにより、患部の組織を局所的に加熱、壊死させる集束超音波治療器であり、以下の目的で使用する。

- ① 症候性子宮筋腫の症状の改善

- ② 有痛性骨転移がんによる疼痛の緩和。ただし、放射線治療の適用が適切ではない、又は放射線治療を実施したが効果が見られないものに限る

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

## 引用文献

- <sup>1</sup> Catane R *et al.* MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases-preliminary clinical experience. *Ann Oncol.* 2007, **18**: 163-7.
- <sup>2</sup> Palliative Treatment of Painful Bone Metastases with MR Imaging– guided Focused Ultrasound. *Radiology* 2008, **249**:355-63.
- <sup>3</sup> Liberman B *et al.* Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2009, **16**: 140-6.
- <sup>4</sup> World Health Organization. Cancer Pain Relief, 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization, Geneva, 1996
- <sup>5</sup> 骨転移治療ハンドブック 厚生労働省がん研究助成金、がんの骨転移に対する予後予測方法の確立と集学的治療法の開発班編、金原出版 2004 年 11 月 1 日
- <sup>6</sup> 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版」金原出版 2014 年 6 月 20 日
- <sup>7</sup> Stephen L *et al.* Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011, **79**: 965-76.
- <sup>8</sup> Serlin, R.C., *et al.* When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain*, 1995. **61**: 277-84.
- <sup>9</sup> 「有痛性骨転移に対する MR ガイド集束超音波治療の初期治療成績」 加藤友也等（中国・四国整形外科学会誌 2012, 24 (2): 279-285）.
- <sup>10</sup> Hartsell, W.F, *et al.* Randomized trial of short – versus long – course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*, 2005, **97**: 798-804.