平成３０年１０月１０日
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

［類　　別］　医療用品 04　整形用品
［一般的名称］　植込み型前立腺組織牽引システム
［販 売 名］　UroLift システム
［申 請 者］　NeoTract, Inc.
［申 請 日］　平成 30 年 4 月 13 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 30 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当しない。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は７年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

前立腺肥大症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の適応を遵守し、講習の受講等により、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 30 年 9 月 14 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　]：医療用品 04　整形用品

[一般的名称]：植込み型前立腺組織牽引システム（新設予定）

[　販　売　名　]：UroLift システム

[　申　請　者　]：NeoTract, Inc.

[選任製造販売業者]：ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社

[申請年月日]：平成 30 年 4 月 13 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

[審査担当部]：医療機器審査第二部

審査結果

平成 30 年 9 月 14 日

[　類　別　]：医療用品 04　整形用品

[一般的名称]：植込み型前立腺組織牽引システム（新設予定）

[　販　売　名　]：UroLift システム

[　申　請　者　]：NeoTract, Inc.

[選任製造販売業者]：ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社

[申請年月日]：平成 30 年 4 月 13 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

審査結果

UroLift システム（以下「本品」という。）は、前立腺肥大症に伴う排尿障害に適応されるシステムである。前立腺に留置されるインプラントと、インプラントを経尿道的に前立腺まで送達するデリバリーデバイスから構成される。インプラントは、[redacted]製の縫合糸、[redacted]製の尿道エンドピース及び[redacted]製の前立腺被膜タブからなる。デリバリーデバイスは、デリバリーハンドルとインプラントカートリッジからなり、インプラントカートリッジにはインプラントが 1 個装填されている。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、性能及び使用方法に関する資料が提出され、特段問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本品の実行可能性及び安全性を検証するためのフィジビリティー試験、本品の有効性及び安全性を検証するためのピボタル試験及び本品の前立腺中葉肥大への適用を検証するための MedLift 試験に関する資料が提出された。

本品の有効性及び安全性を検証するためのピボタル試験は、206 例を対象とした多施設共同前向き単盲検比較対象試験である。有効性評価項目である国際前立腺症状スコア（以下「IPSS」という。）について 12 か月時点での改善率[i]平均値が 45.5%と良好な結果が示された。また、安全性について 7 日間を超える長期尿路カテーテル挿入を必要とした被験者の割合が 1.4%（2/140 例）と十分低いことが確認された。比較的多くみられた機器または手技に関連のある有害事象は、排尿困難 57 件（38.6%、54 例）、血尿 52 件（33.6%、47 例）、骨盤痛 32 件（20.0%、28 例）、尿意切迫 22 件（15.7%、22 例）、尿路結石 19 件（13.6%、19 例）、及び尿失禁 21 件（15.0%、21 例）であった。大半の症状は軽度又は中等度であり、手技後 7 日以内に一過性に発現し回復した。機器または手技に関連のある重

[i] IPSS 改善率＝［(ベースライン時 IPSS－評価時点の IPSS) ／ベースライン時 IPSS］×100

篤な有害事象は、本品群で９件（経尿道的前立腺切除３件、尿路結石２件、血尿、残尿、悪寒及び尿路感染は各１件ずつ）、本品による再治療後に１件１例（尿路結石）発現したが、これらの転帰はすべて回復であった。中葉肥大への適用についてはMedLift試験（45例を対象とした多施設共同非無作為化単群試験）で評価され、6か月時点でのIPSS改善率平均値が57.7%と良好な結果が得られ、また、あらかじめ規定された合併症[i]の複合発現率が0%であった。有害事象の傾向はピボタル試験と類似しており、機器又は手技に関連のある重篤な有害事象は２件（4.4%）（尿路出血及び低血圧、いずれも１例１件）であり、経過は良好であった。これらの臨床試験において、手技の前後での男性性機能の維持についても評価され、特段の問題がないことが確認された。

提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は許容できると判断した。しかしながら、本品は本邦で臨床試験が実施されていないこと、本品の原理と類似する医療機器が本邦に存在しないこと、本品の留置には特有の手技があることから、製造販売後に使用成績評価に係る調査を行い、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を確認する必要があると判断した。さらに、本品の特性を考慮すると、適切な患者選択や手術手技等が本品の有効性及び安全性を担保する上で重要であることから、関連学会と連携して作成された適正使用指針の遵守及び講習の受講等の必要な措置を講じることが適切と判断し、以下に示す承認条件を付すこととした。

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、次の承認条件を付与した上で、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

本品は、前立腺肥大症に伴う排尿障害に適応される。

承認条件

前立腺肥大症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の適応を遵守し、講習の受講等により、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

以上

[i] 長期の尿閉、瘻孔形成、消化管穿孔、尿管口の損傷、膀胱三角部の損傷、新たな持続性の勃起不全

審査報告

平成 30 年 9 月 14 日

審議品目

[　類　別　]: 医療用品 04　整形用品
[一般的名称]: 植込み型前立腺組織牽引システム（新設予定）
[　販売名　]: UroLift システム
[　申請者　]: NeoTract, Inc.
[選任製造販売業者]: ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
[申請年月日]: 平成 30 年 4 月 13 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）
[申請時の使用目的]: 本品は中高年以上の男性患者における前立腺肥大症（BPH）によって起こる尿流出障害に伴う症状に適応される。

[目次]

1. 審議品目の概要 5
2. 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 8
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 8
ロ. 設計及び開発に関する資料 10
ハ. 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 13
ニ. リスクマネジメントに関する資料 14
ホ. 製造方法に関する資料 14
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料 14
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料 34
3. 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 35
4. 総合評価 35

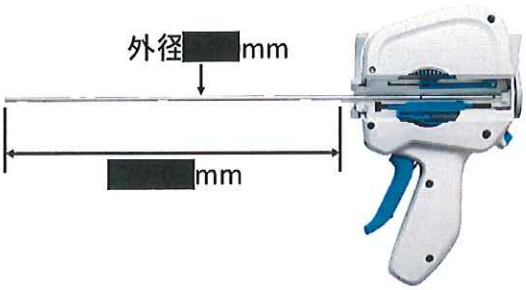
［略語等一覧］

略語	英語	日本語
BPH	Benign prostatic hyperplasia	前立腺肥大症
BPH II	Benign prostatic hyperplasia impact index	前立腺肥大症影響スコア
HoLEP	Holmium laser enucleation of the prostate	ホルミウムレーザー前立腺核出術
IIEF	International index of erectile function	国際勃起機能スコア
IPSS	International prostate symptom score	国際前立腺症状スコア
ISO	International organization for standardization	国際標準化機構
ITT	Intention to treat	治療企図
LUTS	Lower urinary tract symptoms	下部尿路症候群
MSHQ-EjD	Male sexual health questionnaire - ejaclation	-
PSA	Prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PVP	Photoselective vaporization of the prostate	レーザー光選択的前立腺蒸散術
PVR	Post-void residual urine volume	排尿後残尿量
QOL	Quality of life	生活の質
SHIM	Sexual health inventory for men	男性用性健康調査票
TURP	Transurethral resection of the prostate	経尿道的前立腺切除術

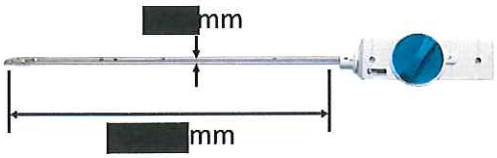
1. 審議品目の概要

UroLift システム（以下「本品」という。）は、前立腺肥大症（以下「BPH」という。）に伴う排尿障害に適応されるシステムであり、前立腺に留置されるインプラントと、インプラントを経尿道的に前立腺に送達するデリバリーデバイスから構成される。インプラントは、[redacted]製の縫合糸と、その両端に付着する[redacted]製の尿道エンドピース（尿道側）及び[redacted]製の前立腺被膜タブ（前立腺被膜側）からなる。デリバリーデバイスは、デリバリーハンドルとインプラントカートリッジからなり、インプラントカートリッジにはインプラント本体が装填されている。本品の構成品を図 1 に示す。本品は、膀胱鏡を用いデリバリーデバイスを尿道に挿入し（図 2)、インプラントを前立腺に埋植することで、肥大した前立腺組織を物理的に縮小させて尿道圧迫を解除するものであり（図 3)、排尿障害の改善効果が得られる。

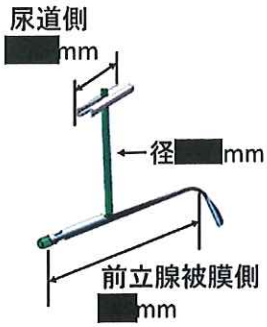
<デリバリーハンドル>



<インプラントカートリッジ>



<インプラント>



<デリバリーデバイス（ハンドル+カートリッジ）>



図 1　本品の構成品

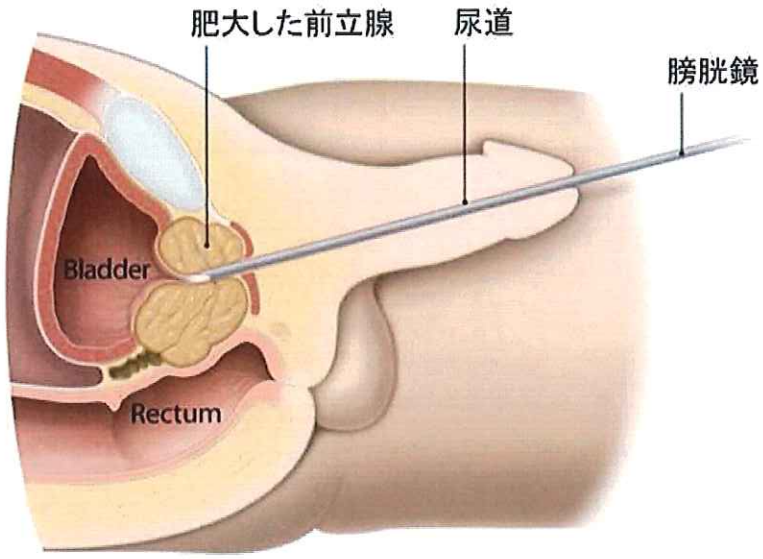
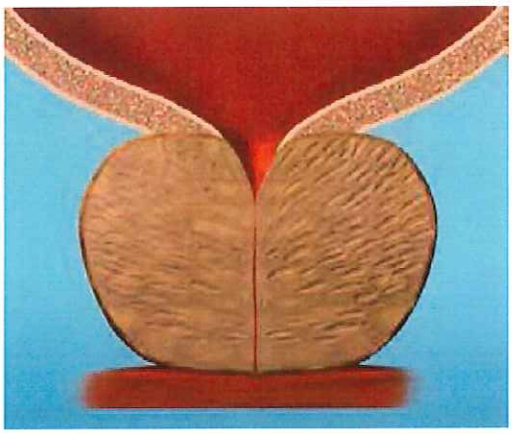
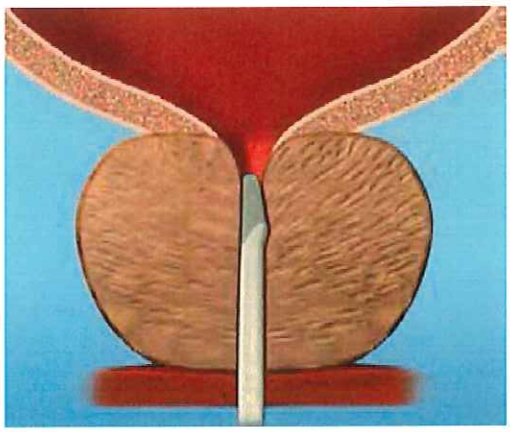


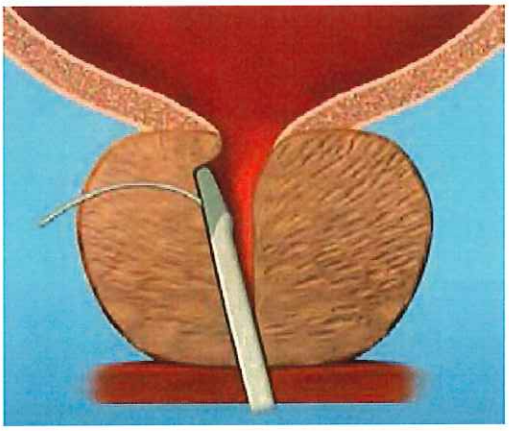
図 2　経尿道的アプローチの例



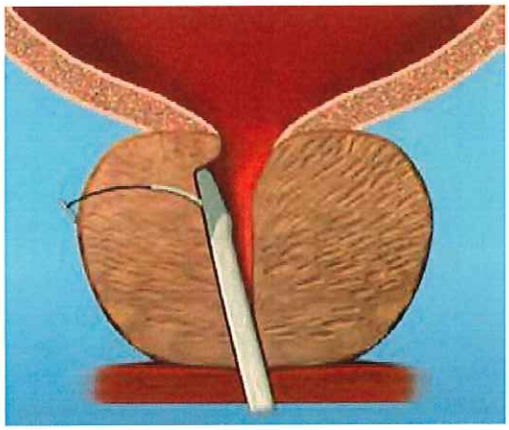
1. 手技前の前立腺の状態



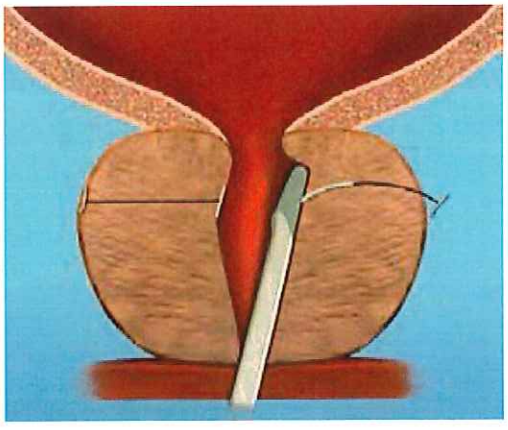
2. 尿道前立腺部にデリバリーデバイスを配置



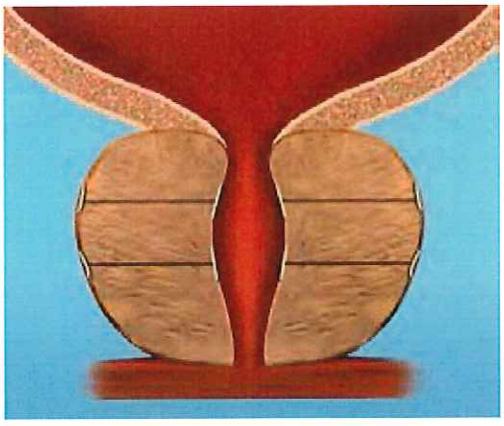
3. デリバリーデバイス先端部で外側葉を圧迫し、前立腺被膜側にアクセスするためにニードルを配置



4. ニードルを引き戻しながら前立腺被膜タブを送達



5. 尿道エンドピースを送達し、糸を切り、インプラントを展開（上記の 2～5 を繰り返して反対側の前立腺葉を治療）



6. 手技が完了。

図 3　本品を用いた治療手順の概略

2. 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．開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

＜提出された使用の概略＞

(1) 開発の経緯

前立腺組織の良性過形成によるBPHは、腫大した前立腺により膀胱出口部閉塞をきたし、下部尿路症候群（以下「LUTS」という。）を引き起こすことがある[1]。LUTSは夜間頻尿、昼間頻尿、尿勢低下、残尿感、尿意切迫感、切迫性尿失禁を呈し、特に夜間頻尿は男性の生活の質に著しく影響を及ぼす。BPHは加齢に伴い進行性に増大するため、LUTSの悪化は、尿路感染及び尿閉を繰り返し、最終的に腎不全となる可能性もある。

国際前立腺症状スコア（以下「IPSS」という。）に注目した際の、本邦におけるBPHの有病率は40～79歳において44～63%であり、年齢層が高くなるほど有病率が高くなるとされている[1]。

日本泌尿器科学会による男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン（以下「本邦ガイドライン」という。）によれば、LUTSの原因がBPHによるものと推定され、患者に治療の希望・必要性がある場合には、まず行動療法及び薬物治療を考慮する。外科的治療は、患者が手術を希望し、①薬物治療の効果が不十分である場合、②LUTSの程度が中等度から重度である場合、又は③尿閉・尿路感染症・血尿・膀胱結石などの合併症がある（または危惧される）場合に考慮される。

本邦における外科的治療の主流は組織の切除や蒸散を行うものであり、標準術式として経尿道的前立腺切除術（以下「TURP」という。）が挙げられる[2]。TURPは前立腺組織を切除することから、治療効果が高い一方で、尿失禁、尿道狭窄、勃起不全、及び射精機能不全等の合併症を伴うリスクが高いとされている[3]。また近年はホルミウムレーザー前立腺核出術（以下「HoLEP」という。）を選択する施設も増加している[4]が、HoLEPにもTURPと類似の有害事象が起こりうる[2]。その他、経尿道的針焼灼術、経尿道的マイクロ波高温度治療術のような組織の熱凝固・変性を主体とする術式も存在する。これらの手技においては、TURPやHoLEPのように前立腺組織の切除は伴わないが、急性尿閉の発生、術後の日常的なカテーテル処置による慢性的な尿路感染リスク、数週間に及ぶ術後刺激性排尿症状の発現を伴う。また、手技の再現性及び効果の持続性が維持できない場合もあり、男性性機能障害を併発する報告もある[2]。

このようなBPHの外科的治療の現状に鑑み、本品は、薬剤治療の効果が不十分な患者に対する外科的治療の選択肢の一つとして低侵襲かつ前立腺組織の温存を可能とする医療機器として開発された。本品は、既存の外科的治療のように前立腺組織の切除や変性を行う外科的治療の代わりに、経尿道的に挿入されたインプラントにより、閉塞された尿道を物理的に広げることで、即効性の高い治療効果が期待できるとともに、前立腺組織の温存による前立腺機能維持及び男性性機能の温存が期待される。

(2) 外国における使用状況

平成30年8月調査時点での本品の主な外国における許認可状況及び販売数は表 1のとおりである。表中の「UL400」とは本品の前世代品であり、インプラント自体は本品と同一である。本品とUL400との差分は、本品のデリバリーデバイス（図1）はデリバリーハンドル及びハンドルに装填する交換用のインプラントカートリッジで構成されるのに対し、UL400はインプラントが1個装填された状態でデリバリーハンドルと一体になっている点である。よって新・旧品の違いがインプラントの埋植手技及びインプラント後の結果に影響しないことから、本品の埋植後の不具合情報についてはUL400と本品を併せて評価を行った。その結果、本品は諸外国において不具合は発生しておらず、UL400の主な不具合としては、出血（0.0039%）、ニードル破損（0.0014%）、感染（0.0006%）等が挙げられた。なお現在UL400も諸外国において販売を継続している。

表 1　主な諸外国における認可状況及び販売個数（調査年月 2018年8月）

国・地域	使用目的	許可年月日	販売個数
米国	本品は、50 歳以上の男性患者における前立腺肥大症（BPH）によって起こる尿流出障害に伴う症状に適応される。	2013年9 月13 日	UL400：[redacted]個 本品：[redacted]個
	本品は、45 歳以上の男性患者における側葉及び中葉肥大を含む良性前立腺過形成（BPH）によって起こる尿流出障害に伴う症状に適応される。	2017 年12 月28 日	
EU	本品は、50 歳以上の男性患者における前立腺肥大症（BPH）によって起こる尿流出障害に伴う症状に適応される。	2009 年11 月11 日	UL400：[redacted]個
カナダ		2011 年9 月22 日	UL400：[redacted]個
オーストラリア		2012 年8 月24 日	UL400：[redacted]個

ロ．設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

＜提出された資料の概略＞

本品の性能及び安全性に関する規格として、接合部強度（尿道エンドピース／縫合糸接合強度、ニードル／ニードルオーバーモールド接合強度、前立腺被膜タブ／縫合糸接合強度）、縫合糸強度、デリバリーデバイス性能（カートリッジのインプラント展開性能、デリバリーハンドルのインプラント展開性能）、MRI 適合性、生物学的安全性及び無菌性保証が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、性能及び安全性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、設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性

＜提出された資料の概略＞

本品の物理的、化学的特性に関する資料として、インプラント溶出物試験が提出された。設定された判定基準への適合が確認され、本品の物理化学的安全性が担保されていることが示された。

＜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。

(3) 電気的安全性及び電磁両立性

＜提出された資料の概略＞

本品は電気を使用しないため、電気的安全性及び電磁両立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、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(4) 生物学的安全性

＜提出された資料の概略＞

本品の生物学的安全性に関する資料として、インプラントについては、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜慢性全身毒性試験、埋植試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験）及び発熱性試験が提出された。デリバリーデバイスについては、細胞毒性試験、感作性試験及び皮内反応試験が提出された。いずれの項目についても問題となる所見は認められず、本品の生物学的安全性は担保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、生物学的安全性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。

(5) 放射線に関する安全性

＜提出された資料の概略＞

本品は放射線を照射する機器ではないため、放射線に関する安全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、放射線に関する安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

(6) 機械的安全性

＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性に関する資料として、尿道エンドピース／縫合糸接続強度試験、ニードル／ニードルオーバーモールド接合強度試験、前立腺被膜タブ／縫合糸接合強度試験、縫合糸強度試験、ニードル強度試験、及び前立腺被膜タブ強度試験の試験成績が提出された。これらの試験の結果はいずれも設定された判定基準に適合しており、本品の機械的安全性が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、機械的安全性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。

(7) 安定性及び耐久性

＜提出された資料の概略＞

本品は放射線滅菌済みの医療機器であり、材質劣化に関して、最大線量で滅菌後2か月経過後の製品性能を確認する試験（尿道エンドピース／縫合糸接続強度試験、ニードル／ニードルオーバーモールド接合強度試験、前立腺被膜タブ／縫合糸接合強度試験、縫合糸強度試験、インプラントカートリッジ及びデリバリーハンドル性能試験）が提出され、判定基準に適合することが確認された。なお、デリバリーハンドル性能試験において、1個のデリバリーハンドルで8個のインプラントカートリッジを問題なく展開可能であったことが確認された。このことから、性能及び安全性に関する規格欄及び添付文書にて、1個のデリバリーハンドルに使用可能なインプラントカートリッジの個数は最大8個までであることが明記された。

また、「「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」の一部改正について」（平成30 年2 月28 日付薬生機審発0228 第7 号通知）に基づき、材質劣化に関する宣誓書が提出された。

さらに、本品は、安定性評価の結果から18か月相当の安定性を確認していることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成24年12月27日付薬食機発1227第5号）に基づき、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己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、安定性及び耐久性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。

(8) 性能

＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、Cadaver試験成績及びシミュレーション試験成績が提出され、本品と周辺機器（シース、スコープ）との適合性、手技の成功、インプラントカートリッジ及びデリバリーハンドルの性能について評価された。各評価項目に対して、設定された判定基準への適合が確認され、本品の性能が担保されていることが示された。

また、MRI適合試験成績が提出され、本品のインプラントは条件付きの環境下でMRI検査が可能であることが示された。MRIの撮像条件については添付文書内で適切に注意喚起された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、性能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。

(9) 使用方法

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法に関する資料として、Cadaver を用いた使用確認試験が実施され、4 名の医師により、使用方法の項目ごとに設定された判定基準に沿った正しい操作ができたことが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、使用方法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。

ハ. 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＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省再 169 号）への適合を宣言する旨、説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の基本要件適合性について審査した。

医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の＜総合機構における審査の概要＞ の「(2) 有効性及び安全性等について」及び「(3) 製造販売後の安全対策について」で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者・使用者・使用施設の選定、適正使用指針の遵守、使用者に対するトレーニングの実施等が重要である。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の ＜総合機構における審査の概要＞の「(2) 有効性及び安全性等について」及びト項（医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第

2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における臨床成績を使用成績評価において情報収集し、必要に応じて適切なリスク低減策を講ずることが必要と考え、これについても必要な措置を講ずるよう条件を付すこととした。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ．リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971:2007（Medical devices – Application of risk management to medical devices）に準じて、本品について実施され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。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査を行い、ハ項（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）の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料及び本品の滅菌方法に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ．臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

臨床試験成績に関する資料として、フィジビリティー試験、ピボタル試験及びMedLift試験の成績が提出された。

＜提出された資料の概略＞

(1) フィジビリティー試験

BPHに伴う排尿障害を有する患者を対象として、実行可能性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同非無作為化試験がオーストラリアの6施設において実施され

た。64 例中 19 例は UL400 のさらに前世代品である第 I 及び第 II 世代と呼ばれる製品が用いられ、45 例は UL400 が用いられた[i]。

1) 有効性評価

64 例全ての被験者で 1 本以上のインプラントの留置に成功し、実行可能性が確認された。本品留置後の尿道前立腺部開口度の増大は 64 例中 63 例（98%）で確認され、1 例では、膀胱鏡視野内の血液のため治療前後で尿道前立腺部開口度が確認できなかったが、治療後 IPSS は大幅に改善した。IPSS、前立腺肥大症影響スコア（以下「BPH II」という。）、生活の質スコア（以下「IPSS QOL」という。）、最大尿流量（以下「Qmax」という。）、排尿後残尿量（以下「PVR」という。）は、すべて改善した（表 2）。

表 2　24 か月までの IPSS、BPH II、IPSS QOL、Qmax 及び PVR の経時的変化
（フィジビリティー試験、ITT 集団）

	ベースライン	2 週目	6 週目	3 か月目	6 か月目	12 か月目	24 か月目
IPSS	22.9 ±5.4 (64 例)	13.5 ±6.4 (61 例)	8.6 ±5.4 (62 例)	9.1 ±5.1 (62 例)	11.6 ±7.1 (62 例)	12.1 ±7.1 (55 例)	12.8 ±7.1 (51 例)
BPH II	7.3 ±3.0 (54 例)	4.4 ±3.1 (53 例)	1.9 ±2.0 (53 例)	2.5 ±2.7 (53 例)	3.2 ±3.0 (53 例)	3.0 ±3.0 (46 例)	3.0 ±3.5 (45 例)
IPSS QOL	4.9 ±0.9 (64 例)	2.7 ±1.7 (62 例)	1.8 ±1.4 (62 例)	2.1 ±1.5 (62 例)	2.3 ±1.5 (62 例)	2.5 ±1.7 (55 例)	2.4 ±1.7 (51 例)
Qmax (mL/秒)	8.0 ±2.4 (47 例)	12.4 ±7.0 (56 例)	12.1 ±4.4 (54 例)	11.2 ±4.1 (61 例)	10.6 ±3.8 (59 例)	11.3 ±3.8 (52 例)	11.6 ±4.4 (43 例)
PVR (mL)	119.6 ±106.6 (46 例)	92.3 ±95.0 (55 例)	116.4 ±103.6 (53 例)	87.0 ±71.3 (60 例)	89.8 ±89.6 (59 例)	102.0±75.3 (52 例)	102.2 ±95.6 (43 例)

数値は平均±標準偏差

2) 安全性評価

24 か月間の追跡調査で合計 64 例 267 件の尿生殖器に関連する有害事象が報告された。主な事象は排尿困難（62 件）、血尿（48 件）、尿意切迫（25 件）及び尿閉（19 件）等である。また、重篤な有害事象は 19 例 23 件に発現した（表 3）。このうち、凝血塊による尿閉、睾丸副睾丸炎、心虚血及び悪寒（寒気）（各 1 例 1 件）については手技と関連ありとされ、血尿は手技及び治験機器の両方と関連ありとされた。これらの重篤な有害事象の経過は良好であった。なお、全事象の半数以上が手技直後の 24～48 時間に発生した。

---

[i] 第 I 世代は、インプラントは[redacted]を採用し、デリバリー機器は[redacted]。第 II 世代のインプラントには[redacted]が使用され、デリバリー機器には[redacted]を有する。すべての製品において[redacted]がない。

表 3　24 か月間を通じて報告された重篤な有害事象（フィジビリティー試験）

事象	例数	件数
すべての重篤な有害事象	19	23
心虚血	2	2
浮動性めまい	2	2
ヘルニア	2	2
関節形成術（置換術）	2	2
腹痛	1	1
血性尿道分泌物	1	1
脳血管事象	1	1
悪寒（寒気）	1	1
凝血塊による尿閉	1	1
冠動脈狭窄	1	1
憩室炎（大腸）	1	1
睾丸副睾丸炎	1	1
血尿	1	1
痔核	1	1
股関節形成術	1	1
ペースメーカーの挿入	1	1
前立腺癌	1	1
甲状腺嚢腫	1	1
一過性脳虚血発作	1	1

本試験の安全性評価について、重度の有害事象[i]は 20 例 20 件報告された。その内訳は排尿困難及び尿意切迫が各 3 例 3 件、喘息、背部痛、脳血管発作、凝血塊による尿閉、大腸憩室炎、上腹部痛、股関節形成術、夜間頻尿、前立腺癌、右側腹部痛、頻尿、尿閉、尿路感染及び尿流減少が各 1 例 1 件であった。治験機器と関連のある重度の有害事象は 0 件であり、フィジビリティー試験における本品の安全性が確認されたと考えた。

(2) ピボタル試験

BPH に伴う排尿障害を有する患者に対する本品の有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同無作為化比較試験が、アメリカ、カナダ及びオーストラリアの 19 施設で実施された。本治験の主な選択基準及び除外基準は表 4 のとおりである。本品による治療群（以下「本品群」という。）と対照群（膀胱鏡検査のみを行い、本品による治療は行わない偽手技群）のそれぞれに、本品群 140 例、対照群 66 例の計 206 例（本品群 2：対照群 1）が無作為に割り付けられた。本品による治療が行われた症例について、最大 60 か月目までの追跡調査が実施された。なお、対照群のうち盲検解除後、適格性基準を満たした患

[i] 「重症」は程度に基づくものであるが、「重篤度」は患者転帰に基づくものであることから、重度の有害事象は、重篤な有害事象とは異なる。本試験は本品のヒト初回試験であったことから、有害事象の重症度を安全性の主要評価項目とした。

者については、新たに本品を用いた治療が実施され本品群同様に 5 年追跡調査が行われた。

表 4　ピボタル試験の選択基準及び除外基準

選択基準	1. BPH と診断されている 2. 50 歳以上の男性 3. IPSS が 13 以上 4. 125 mL 以上の排尿量で最大尿流量が 12 mL/秒以下である 5. 超音波検査による前立腺容積が 30 cc 以上 80 cc 以下である 6. 超音波検査による前立腺長の測定値が 30 mm 以上 80 mm 以下である
除外基準	1.前立腺中葉肥大がある 2. ベースライン評価時点で尿閉である 3. PVR が 250 mL を超えている 4. 治療時点で活動性尿路感染がある、又は直前の 1 年以内に抗生物質治療を要する前立腺炎の既往歴がある 5. 前立腺肥大症に対する手術歴がある 6. 尿道狭窄、外尿道腔狭窄、膀胱頸部硬化症等で膀胱への治験機器の挿入及びインプラント送達ができない 7. 骨盤内手術または放射線照射歴がある 8. 神経因性膀胱、弛緩膀胱及び尿失禁の既往歴がある 10. 過去 6 週間以内に前立腺生検を受けている 12. 前立腺癌又は膀胱癌の既往歴がある 13. PSA が 10 ng/mL を超えている ※1 14. 肉眼的血尿が生じている 15. 腎機能障害（血清クレアチニンが 1.8 mg/dL を超える）がある 16. 血液凝固障害である 17. 抗凝固剤又は抗血小板剤を服用している ※2 18. ベースライン評価前に、内因性性ホルモン、排尿機能に影響を与える薬剤を使用している ※3 19. 直前の 3 か月以内に膀胱結石症が生じている 20. 治療後も生殖能力を維持したい患者

※1：過去 6 週間以上前の前立腺生検で癌が陰性の場合を除く
※2：低用量アスピリンは併用可能。抗血小板剤は手術前 3 日間以上服用していない場合は組入れ可能。
※3：ベースライン評価前の、4 か月間以内のエストロゲン、アンドロゲンを抑制する薬剤、又はアナボリックステロイドを使用している。ベースライン評価前 3 か月間以内に、5-α-還元酵素阻害剤を使用している。ベースライン評価前 2 週間以内に、α 阻害剤、アンドロゲン、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体、抗コリン又はコリン剤フェニレフリン、偽エフェドリン、又はイミプラミン薬を使用している。一定用量で 6 か月間以上服用していた記録がある場合を除き、ベースライン評価前 1 週間以内に、β 遮断薬、抗鬱剤、鎮痙剤、抗痙攣剤を使用している。

本治験に登録されたBPH患者の、治療前の背景情報は表 5のとおりであった。

表 5　治療前のBPH患者背景（本品群及び対照群のITT集団）

特徴	本品群　(N=140)	対照群　(N=66)
年齢（歳）	67±8.6	65±8.0
身長（cm）※	177.5±7.16	175.3±8.53
体重（kg）※	91.1±15.4	86.8±18.14
BMI※	28.9±4.62	28.2±5.48
前立腺容積（cc）	44.54±12.466	40.93±10.796
前立腺の長さ（mm）	46.89±5.730	46.21±5.748
IPSS	22.2±5.48	24.4±5.75
Qmax（mL/秒）	7.88±2.445	7.88±2.389
PVR（mL）	85.5±69.23	87.7±72.36
平均流量（mL/秒）	4.69±1.553	4.72±1.426
排尿量（mL）	235.2±101.93	224.3±84.14

数値は平均値±標準偏差
※：本品群では3例、対照群では2例が、ベースライン時に身長及び体重測定を実施しなかったため除外されている

本治験において手技全体にかかった時間[i]は本品群で66.2±23.84分（平均±標準偏差）、対照群で46.8±17.21分[ii]であり、本品群における留置手技[iii]の時間は18.7±11.07分であった。

本品群のITT集団では140名の被験者に少なくとも2本以上のインプラントが植え込まれ、合計723個のインプラントが使用された。インプラントの完全植え込み率[iv]は94%（723個中680個）であった。本品群における被験者あたりの本品の完全植込み数は表 6のとおりであり、被験者1人あたりの平均完全埋め込みインプラント数は4.9本であった。平均前立腺容積が大きいほど、使用インプラント本数は増加した。完全な植え込みができなかったインプラントのうち、被験者6名（4%）の7本（0.9%）は完全に除去され、被験者10名（7%）の13本（1.8%）は尿道エンドピースのみが除去された。残りの23本のインプラントは送達されなかった。

[i] 麻酔開始時間から被験者が手術室を出る時間
[ii] 1例の被験者で手術終了時刻が記録されなかったため対照群の全体手技時間は65例で検討した。
[iii] 最初の機器の挿入、インプラント挿入及び最後の機器の除去まで
[iv] 「完全植え込み」とは、部分的な植え込みに終わったり、除去されたりすることなくインプラントが完全に植え込まれた場合

表 6　被験者あたりの完全植込みインプラント数及び平均前立腺容積
（ITT 集団のうち本品群）

被験者あたりの インプラント完全植込み数	被験者数	割合（%）	前立腺容積の平均値（cc）
1	0	0%	-
2	8	6%	37.9
3	8	6%	38.5
4	59	42%	42.1
5	22	16%	42.7
6	22	16%	48.7
7	12	9%	56.8
8	6	4%	46.2
9	1	1%	38.3
10	1	1%	67.4
11	1	1%	68.3
合計	140	100%	43.4

1）　有効性評価

有効性に関して、治療前に評価された IPSS をベースラインとし、以下 2 つの主要評価項目が評価された。

1. 本品群及び対照群における「ベースラインから本品治療又は対照処置（膀胱鏡検査のみ）後 3 か月目時点までの IPSS の変化量の平均値」
2. 本品群における「ベースラインから本品治療後 12 か月目時点までの IPSS の改善率[i]の平均値」

1 については、本品群の IPSS 変化量の平均値が、対照群の値に対して 125%以上であることが検証され、2 については、本品群の改善率の平均値について片側 97.5%信頼区間の下限が 30%以上であることが検証された。

① 有効性主要評価項目 1 について

本品治療又は対照処置後 3 か月目時点の本品群及び対照群の IPSS の変化量の結果を表 7 に示す。本品治療又は対照処置後 3 か月目時点で、本品を用いた治療により IPSS が平均 11.1 ポイント（50.0%）減少した。対照群の被験者は、IPSS が 5.9 ポイント（24.2%）減少した。その結果、本品群の IPSS 変化量の平均値は対照群の値に対して 188%であったことから、本品群の対照群に対する優越性が検証された。

[i] IPSS 改善率＝［(ベースライン時 IPSS－評価時点の IPSS) ／ベースライン時 IPSS］×100

表 7　3 か月目時点における本品群及び対照群の IPSS 平均変化量（ピボタル試験、ITT）

	ベースラインの IPSS 値	3 か月目の IPSS 値 ※1	ベースライン～3 か月目までの IPSS 変化量 ※2
本品群（140 例）	22.2±5.48［13－35］	11.2±7.65［0－35］	11.1±7.67［-6－31］
対照群（66 例）	24.4±5.75［13－33］	18.5±8.59［1－34］	5.9±7.66［-7－25］

数値は平均±標準偏差［最小値－最大値］
※1：3 か月目の追跡調査来院前に脱落した被験者、再治療を受けた被験者、あるいは代替治療を受けた被験者には、ベースライン値を使用した。
※2：ベースライン値から追跡調査時の値を差し引いた値と定義した。

② 有効性主要評価項目 2 について

本品群の結果を表 8 に示す。12 か月目の時点で本品を用いた治療により IPSS が 45.5%減少した。97.5%信頼区間下限値が、事前に設定した基準である 30%を超えたことから、本品は 12 か月目でも有効性が維持されることが確認された。

表 8　12 か月目における本品群（132 例 ※1）の IPSS の平均改善率（ITT）

ベースラインの IPSS 値	12 か月目	改善率の平均値	97.5%信頼区間下限 ※2
22.0±5.49［13－35］	11.7±7.32［0－32］	45.5±31.92［-65－100］	38.3

数値は平均±標準偏差［最小値－最大値］
※1：脱落の内訳：再治療 5 例、来院不履行 1 例、治験中止 2 例
※2：Markov Chain Monte Carlo 多重補完法を使用し構成した片側 97.5%信頼区間下限（10 件のデータを補完）

また、有効性の副次評価項目として評価された Qmax、IPSS、IPSS QOL 及び BPH II はすべて統計的に有意な改善が示された（表 9）。

表 9　ベースライン及び 12 か月目における本品群の Qmax、IPSS QOL 及び BPH II

	例数	ベースライン	12 か月
Qmax（mL/秒）※	111	8.0±2.4	11.8±5.4
IPSS QOL	132	4.6±1.0	2.4±1.7
BPH II	132	6.7±2.8	3.0±3.1

数値は平均±標準偏差
※：排尿量 125 mL 以上の被験者のみ評価

また、有効性について長期フォローアップを行い、本品群は 60 か月経過後も有効性が保たれていることが確認された（表 10）。

表 10　本品群の有効性に関する長期フォローアップ結果

	例数	ベースライン	60 か月
IPSS	65	21.32±5.90	14.12±8.22
IPSS QOL	65	4.46±1.00	2.18±1.45
BPH II	64	6.28±2.63	2.86±2.76
PVR（mL）	61	84.03±65.08	78.61±66.89
Qmax（mL/秒）※	46	8.50±2.22	11.98±4.98

数値は平均±標準偏差
※：排尿量 125 mL 以上の被験者のみ評価

その他、本品の手技成功率[i]についても確認された。その結果、本品群 ITT 集団 140 名のうち、膀胱鏡検査ビデオを撮影した被験者 120 名について、手技成功率は 99.2%（119/120）であった。なお、残りの 20 名については膀胱鏡検査ビデオを撮影していないか読影不能のため手技成功を確認できなかったが、その後の重篤な有害事象は報告されていない。

2)　安全性評価

本品群における 60 か月目までの治験機器又は手技に関連のある主要な有害事象を表 11 に示す。140 例中 132 例（94.3%）に 336 件の事象が発現した。比較的多くみられた機器または手技に関連のある有害事象は、排尿困難 57 件（38.6%、54 例）、血尿 52 件（33.6%、47 例）、骨盤痛 32 件（20.0%、28 例）、尿意切迫 22 件（15.7%、22 例）、尿路結石 19 件（13.6%、19 例）、及び尿失禁 21 件（15.0%、21 例）であった。大半の症状は軽度又は中等度であり、手技後 7 日以内に一過性に発現し回復した。

[i] 本品群の被験者において、治療後の膀胱鏡検査で尿道腔の開口度の増加が認められ、治療直後（手術日と同日）に被験者に機器または手術に関連する重篤な有害事象がない場合に、手技が成功したと判断する。

表 11　60 か月目までに発現した治験機器又は手技に関連のある有害事象

（ピボタル試験、本品群）

	被験者数（割合）
排尿困難	54（38.6%）
血尿	47（33.6%）
骨盤痛	28（20.0%）
尿意切迫	22（15.7%）
尿失禁	21（15.0%）
尿路結石	19（13.6%）[i]
尿路感染	13（9.3%）
夜間頻尿	10（7.1%）
頻尿	10（7.1%）
前立腺特異性抗原増加	10（7.1%）
尿閉	10（7.1%）
残尿	7（5.0%）
膀胱痙縮	6（4.3%）
尿流量減少	6（4.3%）
低血圧	4（2.9%）
腹痛	3（2.1%）
体内異物	3（2.1%）
血精液症	3（2.1%）
射精障害	3（2.1%）
前立腺炎	3（2.1%）
経尿道的前立腺切除	3（2.1%）
カテーテル留置部位疼痛	2（1.4%）
下痢	2（1.4%）
浮動性めまい	2（1.4%）
勃起不全	2（1.4%）
痔核	2（1.4%）
肛門周囲痛	2（1.4%）
発熱	2（1.4%）
排尿躊躇	2（1.4%）
無症候性細菌尿	1（0.7%）
亀頭炎	1（0.7%）
悪寒	1（0.7%）
便秘	1（0.7%）
薬剤離脱症候群	1（0.7%）
射精遅延	1（0.7%）
高カリウム血症	1（0.7%）
精巣炎	1（0.7%）
勃起時疼痛	1（0.7%）
陰茎痛	1（0.7%）
前立腺検査異常	1（0.7%）
前立腺痛	1（0.7%）

[i] 本品手技後の LUTS 悪化により TURP による再介入を実施した 1 例において、TURP 実施 8 か月後に膀胱鏡検査で尿路結石を認めらたが、本治験プロトコルの規定により「60 か月目までに発現した治験機器又は手技に関連のある有害事象」に含まれていない。

逆行性射精症	1（0.7%）
尿線分割	1（0.7%）
上室性頻脈	1（0.7%）
終末尿滴下	1（0.7%）
表在性血栓性静脈炎	1（0.7%）
尿道狭窄	1（0.7%）
嘔吐	1（0.7%）
凝血塊のカテーテル内滞留	1（0.7%）
排尿後尿滴下	1（0.7%）

ピボタル試験で報告された重篤な有害事象は、本品群 73 件、対照群 0 件であった。本品群の 73 件の重篤な有害事象のうち、本品または手技と関連性のあるものについては、本品群で 9 件（経尿道的前立腺切除 3 件、尿路結石 2 件、血尿、残尿、悪寒及び尿路感染は各 1 件ずつ）、本品による再治療後に 1 件 1 例（尿路結石）発現したが、これらの転帰はすべて回復であった。本治験ではフィジビリティー試験では認められなかった未知の有害事象は発生しなかった。

本治験の安全性主要評価項目として、術後の 7 日を超えた長期尿路カテーテル挿入の割合について評価した。長期術後尿路カテーテル挿入とは、「排尿不能に対して術後 3 日以内にカテーテル挿入を必要とし、7 日を超えてカテーテルを必要とする、又は 7 日間までの間に追加の外科的な処置が必要となること」と定義された。

7 日間を超える長期の術後尿路カテーテル挿入が行われた本品群の被験者は 140 例中 2 例（1.4%、97.5% 信頼区間の上限は 5.1%）であり、事前に定めた評価基準である「片側 97.5%信頼区間の上限が 10%以下であること」を達成した。これら 2 例の被験者について、1 例は術後 1 か月までに IPSS が 55%、12 か月までに 64%減少し、もう 1 例は術後 1 か月までに IPSS が 65%、12 か月までに 71%減少した。

本治験の安全性副次評価項目として、本品が男性性機能に与える影響を評価するため、本品群で 12 か月の追跡調査期間に新規持続性勃起不全[i]又は新規の無射精[ii]（以下「新規慢性性機能不全」という。）が発現した被験者の割合が評価された。勃起不全及び無射精のそれぞれについて、以下の場合に被験者を新規慢性性機能不全が発現したと定義した。

- 性的に活発であること。
- 治療後 3 か月目以内に 1 件の勃起不全の有害事象が発生していること。
- 解消していない（持続中の）勃起不全の有害事象が生じているか、治療後 12 か月目以内に 2 回目の勃起不全の有害事象が発生していること。

[i] 治療に起因すると考えられる勃起不全
[ii] 治療に起因すると考えられる無射精。無射精とは、逆行性射精症の有害事象、無射精の有害事象、あるいは射精量に関する MSHQ 評価で「射精できなかった」と回答し、その状態がベースラインから悪化していることと定義した。

本品群に、上記で定義した新規慢性性機能不全が生じた被験者は0例（0.0%）であり、本品の男性性機能に対する安全性が確認された。

なお、ピボタル試験で認められた本品の不具合として、使用された723個のうち23個（3.18%）のインプラントがデリバリーシステムの故障等により送達できなかったが、これらはすべて前世代品UL400での事象であり、原因の分析や機器の改良が完了している。デリバリーシステムの設計がUL400とは異なる本品については、平成30年8月調査時点で諸外国における不具合の発生は報告されていない。

3) ピボタル試験中の再介入治療

治験中に本品群のBPHに対して行われた再介入治療について、外科的介入治療は表12に、内科的介入治療は表13に示す。外科的介入治療が必要となった19例について、本品による再治療が6例（4.3%）に行われ、そのうち5例が初回治療後1年以内に実施された。TURP又はPVP又は類似手術等による治療が13例（9.3%）に実施された。留置されたインプラントは外科的再介入の手技には影響を及ぼさず、また組織学的評価の結果からも本品に起因する細胞増殖や炎症反応等の所見がなかった。これらのことから、本品治療後の外科的再介入は臨床的に本品の有効性に影響を与えないことが確認された。

表 12 本品群におけるLUTSに対する外科的介入治療（ピボタル試験、ITT）

	<12か月	<24か月	<36か月	<48か月	<60か月 ※	
本品	5	0	0	1	0	6 (4.3%)
TURP	1	3	3	1	0	8 (5.7%)
PVP又は類似手術	1	0	1	3	0	5 (3.6%)
合計	7 (5.0%)	3 (2.1%)	4 (2.9%)	5 (3.6%)	0 (0.0%)	19 (13.6%)

※：60か月来院の許容期間終了までを含む（すなわち、62か月）

表 13 UroLift群におけるLUTSに対する内科的治療（ピボタル試験、ITT）

	<6か月	<12か月	<24か月	<36か月	<48か月	<60か月 ※2
LUTSに対して薬剤を処方された被験者数 ※1	3	3	8	7	5	5
割合（累計）	3%	4.3%	10%	15.0%	18.6%	22.1%

※1：試験期間中にLUTSに対して薬剤を処方され、薬剤投与前にLUTSに対する外科的治療を受けなかった被験者
※2：60か月来院の許容期間終了（62か月）までを含む

(3) MedLift試験

中葉肥大を有するBPH患者を対象として、本品の有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同非無作為化単群試験がアメリカの9施設で実施された。MedLift試験では、中葉肥大を有するBPHに対し、本品で側葉に対して治療した後も中葉による閉塞が持続する

被験者を対象としているほかは、主な選択基準及び除外基準はピボタル試験と同様であった。ベースライン時の被験者背景は、ピボタル試験とほぼ同様であった（表 14）。なお、LUTS の既往歴は、被験者 45 例中、1 年未満が 1 例（2.2%）、1～5 年 24 例（53.3%）、6～10 年が 11 例（24.4%）、10 年以上が 9 例（20.0%）であった。

表 14　治療前の BPH 患者背景（MedLift 試験、ITT）

	本品群　(45 例)
年齢（歳）	63.9±7.0
身長（cm）	178.56±8.13
体重（kg）	91.76±11.93
BMI	28.8±3.6
前立腺容積（cc）	44.2±11.2
前立腺の長さ（mm）	47.5±5.0
IPSS	24.2±4.9
Qmax（mL/秒）	7.2±2.9
PVR（mL）	107.3±79.9
平均尿流量（mL/秒）	5.1±5.1
排尿量（mL）	214.7±69.8

数値は平均±標準偏差

機器の使用個数について、MedLift 試験中に合計 277 個の本品が完全に埋め込まれ、そのうち 21%が中葉の治療を目的として使用された。側葉の治療に用いたインプラント数は被験者 1 例当たり平均 4.8 個であり、ピボタル試験と同様であった。中葉の治療には、平均して 1.46 個（最低 1 個、最大 4 個。側葉とあわせて手技全体として 6.16 個）の追加が必要であった。手術時間についてはピボタル試験の平均よりも 26 分短くなったが、これは手技の習熟によるものと考えられる。

1)　有効性評価

MedLift 試験において、「6 か月目の追跡時における IPSS のベースラインからの改善率」の 95%信頼区間の下限値が 50.8%であり、事前に設定した基準値 30%を超えたことから、本品による中葉肥大を有する BPH 患者への治療は有効であることが確認された（表 15）。

表 15　有効性の主要評価項目 - IPSS の変化率（Medlift 試験、ITT）

	ベースライン	6 か月目	改善率（%）
IPSS	24.2 ±4.9	10.0±6.4	57.7±26.7

数値は平均±標準偏差

Medlift 試験においては IPSS、IPSS QOL、BPH II、Qmax、及び PVR も併せて評価され、いずれの項目においても改善が認められ、ピボタル試験と比較して有効性が劣る結果は認められなかった（表 16）。

表 16　Medlift 試験及びピボタル試験における IPSS、IPSS QOL、BPH II の経時的推移（ITT 集団）※

		ベースライン	3 か月目	6 か月目
IPSS	MedLift 試験	24.2±4.9	8.3 ±5.1	10.0 ±6.4
	ピボタル試験	22.2±5.5	11.17 ±7.68	11.24 ±7.31
IPSS QOL	MedLift 試験	4.9 ±0.8	1.6 ±1.3	1.9 ±1.4
	ピボタル試験	4.62 ±1.06	2.40 ±1.72	2.17 ±1.65
BPH II	MedLift 試験	7.7 ±2.8	1.8 ±1.9	1.7 ±1.6
	ピボタル試験	6.90 ±2.83	2.91 ±3.00	2.66 ±2.84

数値は平均±標準偏差
※：MedLift 試験はすべての評価項目及び評価時点について 45 例全例が評価された。ピボタル試験は、ベースライン時は 140 例、3 か月時点で 136 例、6 か月時点で 135 例が評価された。

尿路の閉塞又は膀胱収縮障害を Qmax 及び PVR で評価された（表 17）。ベースラインから Qmax は増加、PVR は減少し、6 か月目まで効果は持続した。

表 17　尿路の閉塞又は膀胱収縮障害の評価（MedLift 試験、ITT 集団）

	ベースライン	3 か月目	6 か月目
Qmax（mL/秒）	7.2 ±2.9（N=45）	14.6 ±6.2（N=40）	12.3 ±5.1（N=41）
PVR（mL）	107.3 ±79.9（N=45）	77.8 ±67.3（N=45）	75.6 ±73.3（N=45）

数値は平均±標準偏差

2)　安全性評価

本治験において、45 例中 40 例（88.9%）に 104 件の有害事象を認め、そのうち機器又は手技に関連ありとされた有害事象は 92 件（88.5%）であった（表 18）。また、機器又は手技に関連のある重篤な有害事象は 2 例 2 件（4.4%）のみ（尿路出血及び低血圧、いずれも 1 例 1 件）であり、経過は良好であった。なお当該治験により発生した有害事象はピボタル試験と同様であり未知の有害事象は発現しなかった。

表 18　6 か月目までの機器又は手技に関連のある有害事象（MedLift 試験）

有害事象	症例数（割合）
尿路出血	26 (57.8%)
排尿困難	22 (48.9%)
血尿	11 (24.4%)
尿意切迫	4 (8.9%)
切迫性尿失禁	3 (6.7%)
尿閉	3 (6.7%)
射精障害	3 (6.7%)
肛門周囲痛	2 (4.4%)
前立腺炎	1 (2.2%)
体内異物の可能性	1 (2.2%)
間欠性尿流	1 (2.2%)

有害事象	症例数（割合）
直腸しぶり	1 (2.2%)
尿路感染	1 (2.2%)
体内異物	1 (2.2%)
四肢痛	1 (2.2%)
オルガズム異常	1 (2.2%)
頻尿	1 (2.2%)
腹圧性尿失禁	1 (2.2%)
尿道狭窄	1 (2.2%)
尿流量減少	1 (2.2%)
射精不能	1 (2.2%)
勃起不全	1 (2.2%)
血精液症	1 (2.2%)
骨盤不快感	1 (2.2%)
陰茎痛	1 (2.2%)
低血圧	1 (2.2%)

上述の有害事象のうち、本品埋込み術後 7 日以内に発現した発現頻度が 20%以上であった有害事象を表 19 に示す。血尿を発現した被験者 9 例は、全て早期（手技後 7 日以内）に発症した。平均持続期間は 5.3 日であった。早期に排尿困難を発現した被験者は 13 例であり、平均持続期間は 20 日であった。最も発現頻度が高い事象は尿路出血であり、発現した 21 例は全て早期に発症し、平均持続期間は 11 日であった。

表 19　発現率が高い（20%以上）有害事象の持続期間、関連性、早期発症

有害事象	合計 ※1発現件数（N）	早期 ※2発現件数（N, %）	持続期間日数（中央値, 平均値）	持続中の事象（N, %）
血尿	11	9, 20.0%	2.0, 5.3	1, 2.3%
排尿困難	22	13, 28.9%	12.0, 20.0	0, 0.0%
尿路出血	26	21, 46.7%	7.0, 11.0	0, 0.0%

※1：UroLift 埋め込み術後 6 か月以内に発症
※2：UroLift 埋め込み術後 7 日以内に発症

血尿、排尿困難及び尿路出血のうち、治験機器及び手技との関連ありと判定された事象の持続期間を表 20 に示す。重度な尿路出血が 1 件発現したがその持続期間は 8 日未満であった。

表 20　血尿、排尿困難及び尿路出血の持続期間（重症度別））

事象	持続期間の分類	軽度	中等度	重度
血尿	8 日未満	3	4	0
	8～30 日	1	0	0
	合計	4	4	0
排尿困難	8 日未満	3	2	0
	8～30 日	2	3	0
	31～90 日	2	0	0
	90 日超	1	0	0
	合計	8	5	0
尿路出血	8 日未満	7	5	1
	8～30 日	4	3	0
	31～90 日	1	0	0
	合計	12	8	1

安全性の主要評価項目は「手技後の治験機器関連の重篤な合併症（6 項目）の総発現率が 3 か月目に 15%以下であること」と設定された。評価の結果、すべての項目において発現率は 0%であった（表 21）。

表 21　安全性の主要評価項目の結果

評価項目	3 か月目までの発現割合（例数）
連続 21 日間を超えて持続する新たな重度の尿閉	0%　(0/45 例)
直腸と尿管間の治験機器関連の瘻孔形成	0%　(0/45 例)
直腸又は消化管の穿孔	0%　(0/45 例)
3 か月目におけるステントを要する尿管又は尿管口の損傷	0%　(0/45 例)
外科的修復を要する膀胱三角部の損傷	0%　(0/45 例)
新たな持続性の勃起不全	0%　(0/45 例)

3)　男性性機能

MedLift 試験においてはインプラントの留置位置が前立腺神経叢により近接することから、男性性機能について評価された。男性性機能評価の際に国際的に用いられている質問表（MSHQ-EjD、IIEF 及び SHIM）により男性性機能を評価したが、勃起機能及び射精機能の平均スコアは 6 か月間を通じて低下しなかった。男性性機能に関わる治験機器関連の重篤な合併症は認められず、安全性評価項目の定義に該当する事象もなかった。また、新たな持続性の勃起不全又は射精障害は報告されなかった。

なお、男性性機能に影響を及ぼし得る有害事象は 7 例 8 件（射精時疼痛 3 件、オルガズム痛 1 件、骨盤不快感 1 件、陰茎痛 1 件、勃起不全 1 件、射精減少 1 件）報告されたが、これらの事象はすべて軽度と判定され、1 件（射精減少）を除き、全て消失した。

＜総合機構における審査の概要＞

(1) 海外臨床試験成績の本邦への外挿性について

海外臨床試験成績の本邦への外挿性について、以下の3つの観点から述べる。

1) 解剖学的な人種差について

申請者は、解剖学的な人種差が本品の有効性及び安全性に影響しないことについて、以下のように説明した。

日本人と欧米集団における、BPH患者の前立腺容積の最大値-最小値は類似しているが、前立腺容積の平均値については日本人のほうが欧米集団に比べ小さいことが知られている[5-8]。本品使用時の前立腺に留置するインプラントの縫合糸の長さは、適応する前立腺のサイズに合わせ、術者が前立腺葉を圧迫する程度で調整することができる。海外臨床試験において組入れられたBPH患者の前立腺容積の選択基準は、フィジビリティー試験で20～100cc、ピボタル試験で30～80ccとされ、実際に組み入れられたBPH患者の前立腺容積はそれぞれ21～149cc及び30～77.1ccであった。手技成功率は、それぞれ100%（64/64例）及び99.2%（119/120例）であり、組入れられた前立腺容積の範囲内で本品の手技は高い確率で成功した。

2) BPHに対する診断及び治療について

申請者は、BPHに対する診断及び治療について、以下のように説明した。

BPHは、前立腺の良性過形成による下部尿路機能障害をもたらす疾患で、通常は前立腺腫大と膀胱出口部閉塞を示唆するLUTSを伴うものであると定義されており、国内外で同様である[1]。LUTSは、症状と病歴の聴取、質問票による病状・QOL評価、身体所見、尿検査、超音波検査、残尿測定、尿流測定及びPSA測定により評価され、米国泌尿器学会と日本泌尿器学会の診療ガイドライン[1]における評価指標や評価方法は国内外で差はない。BPHがLUTSの原因である場合には薬物治療が優先されるが、薬物治療の選択肢に国内外差は無い。症状の進行（排尿困難の増強や急性尿閉）や腎機能の悪化、LUTSの改善が不十分な場合、又は患者が外科的治療を望む場合における外科的治療（主にTURP、HoLEP）の実施について、治療の対象患者や治療方法にも国内外差はない。

3) 医療環境

申請者は、本品による治療実施に関連する国内外の医療環境の同等性について、以下のように説明した。

本品の手技は、現行の経尿道的な前立腺肥大症の外科手技であるTURPと同様に膀胱鏡下に行われる。手術に際しての麻酔、シース挿入等の周辺の処置及びピボタル試験で実施された治療手順は、本邦の医療環境で実施されている膀胱鏡下経尿道的手術で現在本邦でも同様に実施されている。

以上 1）～ 3）を踏まえ、総合機構は以下のように考える。

海外臨床試験成績の外挿について、1）前立腺組織の解剖学的差分については、本品のインプラントの縫合糸の長さは、術者が前立腺葉に対する圧迫の程度で調整できること、2）BPH の治療については国内外で治療/評価方法が共通しており、海外臨床試験に組み入れられた患者背景も類似していること、3）既存治療との使用方法の差分については、インプラントの穿刺・留置操作には一定のトレーニングが必要と考えられるものの、治療時の膀胱鏡や経尿道的な操作自体は本邦においても一般的に行なわれていることから、当該海外臨床試験の成績を本邦における本品の有効性及び安全性を評価として外挿することは可能であると考える。しかしながら、日本人における本品の治療例が存在しないことから、本邦での臨床使用実態下における長期の有効性及び安全性を確認する使用成績評価等の対応が重要であると考える。

（2）有効性及び安全性等について

1）有効性について

申請者は、以下のように説明した。

フィジビリティー試験にて本品の手技の実行可能性が検証され、64 例中 64 例でインプラントの留置に成功した。また、尿道開口度についても 64 例中 63 例で確認でき、本品が前立腺に問題なく留置でき尿道を広げる性能を有することが示された。

次に、ピボタル試験において、IPSS スコアの改善が検証された。3 か月時点において、対照群である偽手技群に比べ優位にスコアが改善することが確認され、12 か月時点において、改善率の平均値の下限が 38.3%であることが示された（97.5%信頼区間）。また、IPSS に加え、IPSS QOL、BPH II、Qmax 及び PVR についても検証され、2 週目から 60 か月目にかけて症状の改善が確認された。一方で、外科的再介入が必要となった症例が 19 件発生した。

前立腺中葉肥大への適用については、MedLift 試験において IPSS スコアの改善が検証され、6 か月時点において改善率の平均値の下限が 50.8%であることが示された（95%信頼区間）。MedLift 試験においてもピボタル試験と同様に IPSS QOL、BPH II、Qmax、及び PVR についても検証され、6 か月時点での症状の改善が確認された。男性性機能に対する本品の有効性については、質問票を用いた男性性機能の評価が実施され、その結果本品による治療後において勃起機能及び射精機能の低下は認められなかった。本品による治療は前立腺組織を温存するため前立腺の生来の機能維持及び男性性機能の温存も可能であると説明した。

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

本品の有効性については、IPSS 及び各種関連スコアの改善が各臨床試験における主要及び副次的有効性評価項目の達成から確認されていることから、申請者による本品の有効性の説明は妥当であると考える。また、前立腺組織が温存される本品の特徴、及び本品による手術前後で男性性機能が維持されていることから安全性が確認できていると考えた。

しかしながら、ピボタル試験において本品による手術後に外科的再介入が必要となった19 例が存在していることから、申請者にこれらの患者背景等についての詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ピボタル試験における本品の 5 年間の累積外科的再介入率は 13.6%であり、本品治療後の外科的再介入が一定数存在し、本品による再治療 6 例を除く 13 例が本品以外の外科的治療によるものである。しかしながら、この外科的再介入率については、本品以外の既存の外科的治療後における再介入率 6～18%[9-13]と同等である。また、留置されたインプラントは外科的再介入による治療に影響を及ぼさなかったことから、本品治療後の外科的再介入は臨床的に本品の有効性に影響を与えないと判断した。

総合機構は、申請者の説明の結果を踏まえ、本品治療後の再介入は一定数存在するものの、外科的再介入率は本品と既存の手技とで同等であること、及び留置されたインプラントが外科的再介入治療による治療に影響を及ぼさないことが本治験からも確認されていることから、本品の有効性については臨床使用上問題ないと考える。

なお、本品が適応されるべき前立腺容量及び年齢については、診療ガイドライン[1]では前立腺肥大の有病発生年齢を 40 歳代（2%）と記載しているが、本申請において提出された臨床試験では、「前立腺容積が 20-100cc の範囲外である患者、年齢 50 歳未満の患者等」を除外基準として規定していたことから、これらの患者への臨床使用にあたっては慎重に対応する必要があると考える。

2）安全性について

申請者は、以下のように説明した。

フィジビリティー試験において、本品または手技に関連する重篤な有害事象のうち、凝血塊による尿閉、睾丸副睾丸炎、心虚血及び悪寒（寒気）及び血尿については、有害事象発生後の経過は良好であった。その他、安全性評価項目とされた症状の程度に基づき「重度」と判断された有害事象についても本品または手技に関連する事象の発生はなかった。

ピボタル試験において、治療から 5 年目までに本品治療群の 97.9%（140 例中 137 例）に 605 件の有害事象が生じた。このうち 55.5%は、治験機器又は手技に関連するものと判定された。高頻度に報告されたのは、排尿困難 54 例 57 件（38.6%）、血尿 47 例 52 件（33.6%）、骨盤痛 28 例 32 件（20.0%）、尿意切迫 20 例 20 件（14.3%）、尿路結石 19 例 19

件（13.6%）、及び尿失禁21例21件（15.0%）であった。605件のうち73件（12.1%）は重篤な有害事象と判定され、本品または手技と関連性のあるものについては、本品群で9件（経尿道的前立腺切除3件、尿路結石2件、血尿、残尿、悪寒及び尿路感染は各1件）、本品による再治療後に1例1件（尿路結石）発現したが、これらの転帰はすべて「回復」であった。いずれも経尿道的手技で頻発する事象と類似していた。また、ピボタル試験において、術後7日を超えて尿道カテーテルを挿入した被験者の割合は2例（1.4%）であり、事前に定めた基準である10%を統計学的に下回り安全性が確認された。その他、本品による手技に起因する男性性機能不全（勃起不全及び無射精）が生じた被験者はおらず、5年間にわたって重大な男性性機能低下はみられず、男性性機能に関する安全性も確認された。

ピボタル試験の追跡評価において、インプラントの構成部分に1つ以上の石灰化を形成した20例全例では、インプラントが尿に接触する部位に留置されていたことから、インプラントを膀胱頚部の近傍に留置すると尿道エンドピース又は前立腺被膜タブのいずれかが尿に露出し、石灰化形成を引き起こす可能性が示唆された。インプラントの膀胱内への露出は、膀胱頚部から1 cm未満の留置で発生しやすいと考えられた。米国の使用説明書では膀胱頚部から1 cm未満の留置に対する警告が記載されており、適切な手技が行われるよう実施医師へのトレーニングも行っている。さらに、本品を用いた治療手技を完了する前に膀胱鏡検査でインプラント露出の有無を確認すること、露出が認められる場合には内視鏡用鉗子でインプラントを除去することを使用説明書にて注意喚起している。よって本邦においても、同様の注意及びトレーニングを行うことで、インプラント露出による石灰化のリスクを低減できると考える。

MedLift試験においては、45例中40例に104件の有害事象が発生した。本品又は手技に関連ありとされた有害事象は、104件中92件（88.5%）であり、そのうち重篤な有害事象は2例2件（4.4%）のみであった。2件の内訳は尿路出血及び低血圧であり、発現後の経過は良好であり回復している。また、MedLift試験においても男性性機能低下はみられなかった。

総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

本品の安全性については、発生した有害事象の多くが本品を含む経尿道的手技に関連した事象であり、本品特有の重篤な有害事象の有無については、各臨床試験における主要及び副次的安全性評価項目の達成から確認されていることからも、概ね問題無いと考える。しかしながら、高頻度に血尿が発生していることから、申請者に血尿発生に伴う本品治療におけるリスクベネフィットの観点から説明を求めた。加えて、本邦において抗凝固剤または抗血小板剤を日常的に服用している患者への使用も想定されることから、血尿発生に伴い留意すべき事項の有無等について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本品における血尿発生は輸血を要する事象はなく、軽度の尿結石を併発した1例を除き治験終了時までに回復した。また、本品より侵襲性が高い既存の外科的治療（TURP等）の手技と比較した場合、本品は術中の出血イベントの発生がが少なく、術後合併症の重症度及び男性性機能の低下リスクが少なく、入院期間も短くなると考えられる。このため、本品における血尿発現率及び重症度は、既存の外科的手技と比較して特段リスクを高めるものではないと考える。さらに、ベースライン時に抗凝固剤等を使用していた患者に血尿の発現率が特別に高値を示しておらず、服用中止例と継続投与例との間で血尿発現率の差はなかった。なお、実臨床においてはこれまで前立腺生検時に参考すべき抗凝固剤等の休薬の目安があり[14-15]、本品はこれと同様の対応を想定している。

総合機構は、以上の説明を踏まえ、本品の使用における抗凝固剤等の休薬の目安については前立腺生検時の状況を参考にすることにより適切に対応可能であると考える。

(3) 製造販売後の安全対策について

申請者は、適正使用のための対応として、以下のように説明した。

本品を安全に普及するために以下の措置を講ずる。

①本品の実施要件の設定

前立腺肥大症の治療、診断に対する十分な知識・経験を有する医師が、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本品が適正に使用され安全に手技が行われるよう、実施医及びその他の使用要件等について関連学会と連携して作成する。

②トレーニングの実施

本品を使用する医師を対象として、講座トレーニング（機能、適応と禁忌、臨床成績、トラブルシューティング等）及びハンズオントレーニング等を実施する。

総合機構は、専門協議での議論を踏まえ以下のように考える。

本品は、本邦において類似品や類似の手技が存在しない。前立腺組織にインプラントを留置するにあたっては、周辺組織（血管、神経を含む）を損傷しないためにニードル穿刺角度に留意する必要があり、臨床試験においても示されたようにインプラントが膀胱露出した場合には、石灰化やそれに伴う尿路結石の発生が懸念されるため適切な位置に留置する必要がある。また、本品による治療においては、臨床試験における患者の選択基準及び除外基準に鑑みた適切な患者選択や尿路閉塞の的確な診断、手技後に排尿困難や血尿等が発生した際の適切な対応が求められる。

以上のことから、総合機構は、関連学会と連携し、症例選択基準、実施医及び施設要件等を含めた適正使用指針を策定した上で、製造販売後トレーニング等による本品の適正な

使用を徹底する必要があると判断した。そのため本品の使用にあたっては、適正使用指針の遵守を義務づけるため、承認条件を付すことが妥当と判断した。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品について、本邦の臨床使用実態下における長期の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があることから、総合機構は、使用成績評価における調査期間、症例数、調査項目等の設定を行うよう申請者に指示した。その結果、申請者は使用成績評価の調査計画（案）を提出した（表 22）。

表 22　申請者が提示した使用成績評価の調査計画（案）

目的	症候性良性前立腺肥大症の被験者の治療に本品を使用した際の安全性及び有効性の検討
対象症例（適用）	前立腺肥大症と診断され、下部尿路症状のある患者。
調査期間	承認日より7年間 （準備期間：12か月、登録期間：9か月、追跡調査期間：60か月、解析期間：3か月）
調査対象症例数	200例（最大30施設）
調査事項	被験者背景情報、既往歴、手技に関する情報、被験者に対するアンケート調査（IPSS、IPSS QOL及び過活動膀胱症状スコア*）、性機能障害を含む全ての有害事象及び重篤な有害事象、不具合 *過活動膀胱の症状がある場合
主な解析事項	●12か月目までの手技後7日間を超えて尿路カテーテルを挿入した被験者の割合 ●本品又は本品の手技に関連した有害事象の発生率 ●外科的再介入治療率（本品、TURP、レーザー、HoLEP等） ●泌尿器症状及びQOLスコア（IPSS、IPSS QOL等）の変化量 ●性機能の温存（新たな持続性勃起不全及び無射精の発現率）

症例数設定の根拠：

調査予定症例数について、ピボタル試験の本品群における7日間を超えて尿路カテーテルを挿入した被験者の割合である2.86%から算出した。発現率2.86%の事象を95%の検出力で少なくとも1例収集可能な症例数は126例であり、脱落例等を考慮して200例を調査予定症例数とした。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、申請者が提出した使用成績評価の計画について受入れ可能と判断した。

3. 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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、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、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、前立腺肥大症に伴う排尿障害に適応されるシステムであり、インプラント及びデリバリーシステムから構成される。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の臨床的位置づけ、(2) 本邦への海外臨床試験成績の外挿性、(3) 有効性及び安全性、(4) 製造販売後安全対策、(5) 使用成績評価であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の臨床的位置づけ

本邦の診療ガイドラインでは、本邦における現状の前立腺肥大治療は、薬剤治療が第一選択であり、①薬剤治療の効果が不十分、②中等度から重度の症状、及び③尿閉・尿路感染症・血尿・膀胱結石などの合併症がある（または危惧される）場合に外科的治療の適用が考慮されるとされている。また、本治療は前立腺組織が温存されることから治療前後で性機能が維持されるため、性機能の温存を希望する患者にとっても有用な治療と考えられる。

以上から、総合機構は、本品の臨床的位置づけは薬剤治療の効果が不十分な患者への適用対象とした手術適応の選択肢の一つとすることが妥当であると判断した。

(2) 本邦への海外臨床試験成績の外挿性

本邦と海外における前立腺肥大症に対する診療ガイドラインは類似しており、本邦と海外において診断基準や治療方針に差はないと考えられること、解剖学的人種差がないこと等を踏まえ、本邦へ海外臨床試験成績を外挿することは可能と判断した。

(3) 有効性及び安全性

本品の有効性について、ピボタル試験及びMedLift試験において、IPSSのベースライン時からの改善が確認された。IPSSに加え、IPSS QOL、BPH II、Qmax、PVRについても効果が持続することが確認された。さらにMedLift試験においては性機能に関する各種スコアが治療前後で維持されることが確認された。これらの成績から、本品の有効性は臨床的に許容可能と判断した。本品の安全性について、ピボタル試験においては治療後に排尿不能となる患者について確認するため、長期の尿道カテーテル留置が必要となった患者の割合が評価され、全体のわずか1.4%（2/140例）であることが確認された。また、主な有害事象として排尿困難、血尿、骨盤痛が認められたが、いずれも軽度又は中程度であり一過

性であった。MedLift 試験においては、術後 3 か月時点における長期の尿閉、瘻孔形成、消化管穿孔、尿管口の損傷、膀胱三角部の損傷、新たな持続性の勃起不全の発生率について評価され、いずれも 0%であることが確認された。また、いずれの臨床試験においても、機器又は手技に連する重篤な有害事象の転帰は回復であった。本品の長期留置に関しては、インプラントが膀胱に露出するような位置に留置された場合、石灰化及びそれに伴う尿路結石が生じるリスクがあることから、インプラントの留置位置について適切に注意喚起を行い、トレーニングを義務づけるなどの対策が示された。

以上の状況から総合的に鑑みて、本品のリスクに対してベネフィットが上回ると考え、有効性及び安全性に関する評価は受入れ可能と判断した。

(4) 製造販売後安全対策

本品は、本邦において類似品や類似の手技が存在せず、前述の通り術者はインプラントを適切な位置に留置するための訓練をする必要がある。また本品による治療においては、適切な患者選択や術後の有害事象発生時の適切な対応が求められる。

よって、本品の製造販売後の安全性対策については各関連学会と連携し、症例選択基準、実施医及び施設要件等を含めた適正使用指針を策定した上で、製造販売後トレーニング等による本品の適正な使用を徹底する必要があると判断した。また、適正使用指針の遵守を義務づけるため、承認条件を付すことが妥当と判断した。

(5) 使用成績評価

本品は、類似医療機器が本邦に存在せず、類似の手技も存在しない。さらに、インプラントの留置位置については石灰化形成リスクや周辺組織損傷リスクの可能性があることから、術者が十分なトレーニングを受けた上で適切に留置される必要がある。また、本品は長期または永久的に埋植される機器であることから、長期的な有効性及び安全性（石灰化及びそれに伴う尿路結石の発生率や再治療率等）を確認する必要があるが、本品の本邦におけるそれらのデータは存在しない。

したがって、本品の本邦での使用実態を把握し、症例選択の適切性及び適正使用下での本品の有効性及び安全性を確認するために、使用成績評価期間は、7 年（準備期間：12 か月、登録期間：9 か月、追跡調査期間：60 か月、解析期間：3 か月）とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下のように整備し、次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、前立腺肥大症に伴う排尿障害に適応される。

承認条件

前立腺肥大症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の適応を遵守し、講習の受講等により、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。

本品は、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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は７年とすることが妥当と判断した。

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

（参考文献）

[1] 日本泌尿器科学会 編 (2017)『男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン』リッチヒルメディカル

[2] Benign Prostatic Hyperplasia Guideline, Roehrborn, C.G., McConnell, J.D., Barry, M.J., Benaim, E., Bruskewitz, R.C., Blute, M.L., Holtgrewe, H.L., Kaplan, S.A., Lange, J.L., Lowe, F.C., Roberts, R.G., Stein, B.S.: Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. American Urological Association Education and Research, Inc., 2003.

[3] Miano, R, De Nunzio, C., Asimakopoulos, A.D., Germani, S., Tubaro, A., Treatment options for benign prostatic hyperplasia in older men, Med Sci Monit 2008; 14: RA94.

[4] 山口 徹, 北原 光夫 (2016)『今日の治療指針 2016 年版 - 私はこう治療している』医学書院

[5] Berry DJ, et al. The development of human benign prostatic htperplasia with age. J Urol 1984:132:474-479

[6] Isaacs JT and Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1989;15 (Suppl 2):33-50

[7] Masumori N, et al. Japanese men have smaller prostate volumes but comparable urinary flow rates relative to American men: results of community based studies in 2 countries. J Urol 1996; 155 1324-1327

[8] Masuda et al. Int'l J Urol 2012. Prostate volume in Japanese men.

[9] Miller PD et al. Cooled thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: durability of results
obtained with the Targis System. Urology. 2003 Jun;61(6):1160-5.

[10] Zlotta AR et al. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. Eur Urol. 2003 Jul;44(1):89-93.

[11] Hai MA. Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes of entire clinic patient population. Urology. 2009 Apr;73(4):807-10.

[12] Malde S et al. Potassium-titanyl-phosphate laser photoselective vaporization for benign prostatic hyperplasia: 5-year follow-up from a district general hospital. J Endourol. 2012 Jul;26(7):878-83.

[13] Yamada Y et al. Photoselective Vaporization of the Prostate: Long-Term Outcomes and Safety During 10 Yearsof Follow-Up. J Endourol. 2016 Dec;30(12):1306-1311.

[14] 『循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン』(2009 年改訂版)

[15] 大堀理, 大野芳正『経直腸的旋律船超音波 (TURP) の使い方-生検・小線源ガイドから診断的活用法まで-』ベクトル・コア社