令 和 ３ 年 １２ 月 １６ 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］　機械器具 12　理学診療用器具
［一般的名称］　手術用ロボット手術ユニット
［販 売 名］　AQUABEAM ロボットシステム
［申 請 者］　PROCEPT BioRobotics Corporation
［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 日］　令和３年６月 18 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和３年 12 月 16 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、承認することが適当である。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、使用成績評価の調査期間は３年９か月とすることが適当とされた。

審査報告書

令和 3 年　11 月　18 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］：　手術用ロボット手術ユニット

［販　売　名］：　AQUABEAM ロボットシステム

［申　請　者］：　PROCEPT BioRobotics Corporation

［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］：　令和 3 年 6 月 18 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

令和 3 年　11 月　18 日

［　　類　　別　　］：　機械器具 12　理学診療用器具

［ 一 般 的 名 称 ］：　手術用ロボット手術ユニット

［ 販　　売　　名 ］：　AQUABEAM ロボットシステム

［ 申　　請　　者 ］：　PROCEPT BioRobotics Corporation

［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 ］：　令和 3 年 6 月 18 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審査結果】

「AQUABEAM ロボットシステム」（以下「本品」という。）は、前立腺肥大症（以下「BPH」という。）に伴う下部尿路症状の治療に用いられるシステムである。コンフォーマルプランニングユニット、コンソール、ハンドピース、スコープ、モーターパック及びそれらを設置するロールスタンド、関節アーム、フットペダルで構成される。なお、ハンドピースは単回使用である。本品は、経直腸的超音波ガイド下で設定された切除計画に沿って、ロボットシステムが、ハンドピース先端からの高圧水噴射による前立腺切除を行うことで、BPH に伴う下部尿路症状を改善することを目的としている。本品は、経直腸的超音波プローブを直腸に挿入し、前立腺の超音波画像を、コンフォーマルプランニングユニットのモニター上に描出した後に、スコープが装填されたハンドピースを経尿道的に挿入し、経直腸的超音波プローブ及びハンドピースをアームで固定する。その後、コンフォーマルプランニングユニットを用いて、モニター上の超音波画像をもとに前立腺切除範囲を設定する。フットペダルを踏むことでハンドピース先端から高圧水噴射が行われ、設定された切除範囲に沿って前立腺切除が行われる。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、生物学的安全性、電気的安全性及び電磁両立性、安定性及び耐久性、性能、安全性及び使用方法に関する資料が提出され、特段の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、米国、イギリス、オーストラリア、ニュージーランドの 17 施設で実施された「WATER 試験」、米国、カナダの 16 施設で実施された「WATER II試験」の試験成績が提出された。

WATER 試験は、本品による治療を実施した被験群と標準的外科治療である経尿道的前立腺切除術（以下「TURP」という。）を実施した対照群との比較による多施設共同無作為化比較試験である。有効性主要評価項目として「ベースラインから手技後 6 か月の国際前立腺症状スコア（以下「IPSS」という。）の変化量」が設定され、本品群で平均 16.9 点、TURP 群で平均 15.1 点の減

少が認められ、本品群が TURP 群に対し、統計学的非劣性であることが示された。また安全性については、安全性主要評価項目として、「手技後 3 か月までに発現した有害事象のうち、治験機器または治験手技と因果関係が「多分関連あり」または「明らかに関連あり」と判断された Clavien-Dindo グレード 2 以上または持続性のグレード 1 の有害事象が発現した被験者の割合」が設定された。結果は、本品群で 25.0%、TURP 群で 40.0%であり、本品群が TURP 群に対し、統計学的非劣性であることが示された。

WATER II試験では、WATER 試験の対象患者よりも前立腺体積の大きい BPH 患者を対象に、多施設共同単群試験として実施された。有効性主要評価項目として「ベースラインから手技後 3 か月の IPSS の変化量」が評価され、平均 16.5 点の減少が認められ、事前に設定された基準（11 点を超える）を達成した。また安全性主要評価項目として、「手技後 3 か月までに発現した有害事象のうち、治験機器または治験手技と因果関係が「多分関連あり」または「明らかに関連あり」と判断された Clavien-Dindo グレード 2 以上または持続性のグレード 1 の有害事象が発現した被験者の割合」が設定され、結果は 45.5%であり、事前に設定された基準（65%未満）を満たした。

提出された資料について、専門協議で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担保できると判断した。しかしながら、本品は本邦での使用実績がないことから、製造販売後に使用成績評価に係る調査を行い、本邦の実臨床下にて期待する有効性が得られること、及び本品特有の有害事象の発生の有無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、本品の有効性及び安全性を担保するためには、海外市販後の不具合報告等を含め、手術手技等に関連する情報提供が重要と考えられることから、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トレーニングの受講等の必要な措置を講じることが適切と判断した。

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、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的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＞

本品は、前立腺肥大症（BPH）による下部尿路症状（LUTS）を有する男性の前立腺組織の切除及び除去に使用することを目的とする。

＜承認条件＞

1. 前立腺肥大症の外科手術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、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、治療に係る体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 関連学会により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

以上

審査報告

令和 3 年　11 月　18 日

審議品目

［　類　別　］	：	機械器具 12　理学診療用器具
［一般的名称］	：	手術用ロボット手術ユニット
［販　売　名］	：	AQUABEAM ロボットシステム
［申　請　者］	：	PROCEPT BioRobotics Corporation
［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］	：	令和 3 年 6 月 18 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、前立腺肥大症（BPH）による下部尿路症状（LUTS）を有する男性の前立腺組織の切除及び除去に使用することを目的とする。

［目次］

1. 審議品目の概要 6
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 7
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 14
ニ．リスクマネジメントに関する資料 16
ホ．製造方法に関する資料 16
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 16
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 35
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 37
4. 総合評価 37

［略語等一覧表］

略語又は略称	内容
BPH	Benign Prostatic Hyperplasia：前立腺肥大症
CEC	Clinical Events Committee：臨床事象判定委員会
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions：健康関連 QOL の測定尺度
FPI	First patient in：最初の症例組入れ
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
ISI	Incontinence Severity Index：失禁重症度指数
LPI	Last patient in：最終症例組入れ
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms：下部尿路症状
MSHQ-EjD	Male Sexual Health Questionnaire ejaculatory dysfunction：射精障害スコア
PVP	Photoselective Vaporization of Prostate：光選択式前立腺蒸散術
PVR	Post-void Residual Urine Volume：排尿後残尿量
Qmax	Maximum Urinary Flow Rate：最大尿流量
Qmean	Mean Urinary Flow Rate：平均尿流量
QOL	Quality of Life：生活の質
TTO	Time Trade-off：時間得失法
TURP	Transurethral Resection of the Prostate：経尿道的前立腺切除術
VAS	Visual Analog Scale：視覚連続尺度
VV	Voided Volume：排尿量

1. 審議品目の概要

前立腺肥大症（以下「BPH」という。）は、前立腺腺腫の腫大による物理的な閉塞が原因で頻尿や尿流量の低下、尿閉をきたす。「AQUABEAM ロボットシステム」（以下「本品」という。）は、BPH に伴う下部尿路症状に対して、高圧水噴射を用いた前立腺切除を行うシステムである。本品は、コンフォーマルプランニングユニット、コンソール、ハンドピース、スコープ、モーターパック及びそれらを設置するロールスタンド、関節アーム、フットペダルで構成される（図 1)。なお、ハンドピースは単回使用である。本品は、経直腸超音波のプローブ（本品には含まれない）を直腸に挿入し、前立腺の超音波画像をコンフォーマルプランニングユニットの画面上に描出した後、スコープが装填されたハンドピースを経尿道的に挿入する。その後、術者が、描出された前立腺組織の超音波画像をもとに、コンフォーマルプランニングユニットの画面上で前立腺切除範囲を設定する。切除範囲決定後、フットペダルを踏むことで、ハンドピース先端から高圧水が噴射され、前立腺切除が開始される（図 2)。設定された切除深度に応じてロボットシステムがポンプ出力を調整し、事前に設定した切除計画に沿った前立腺切除が行われる。

図 1　本品の構成品と外観図

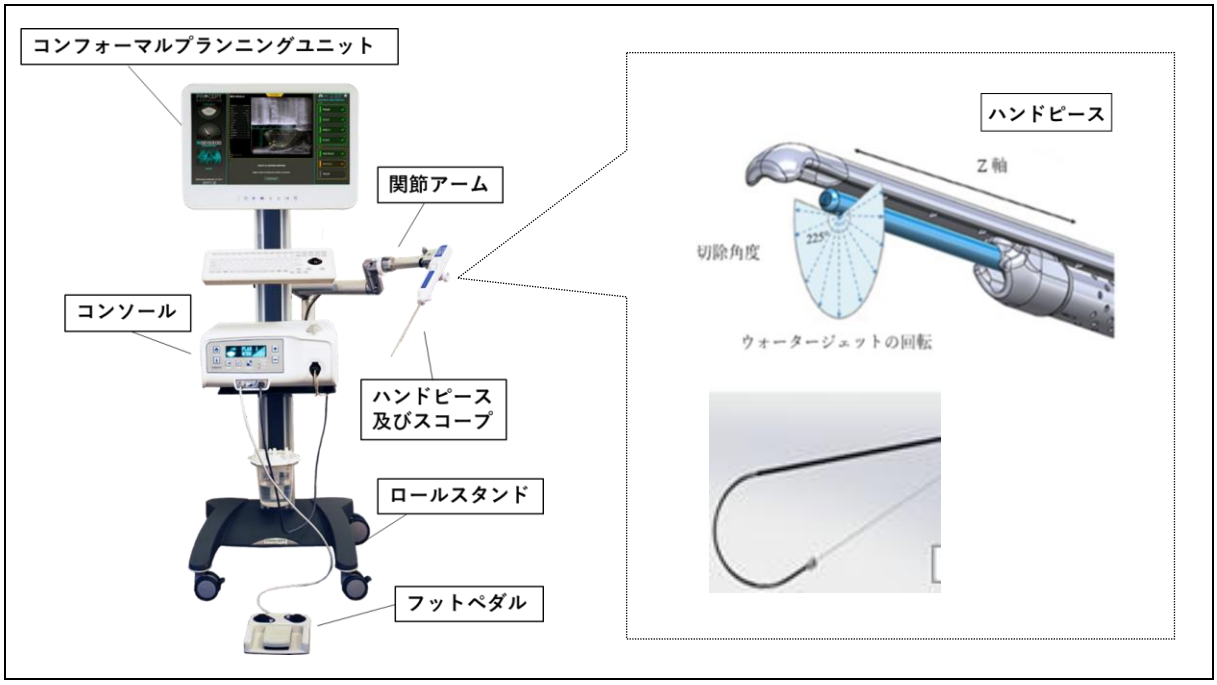
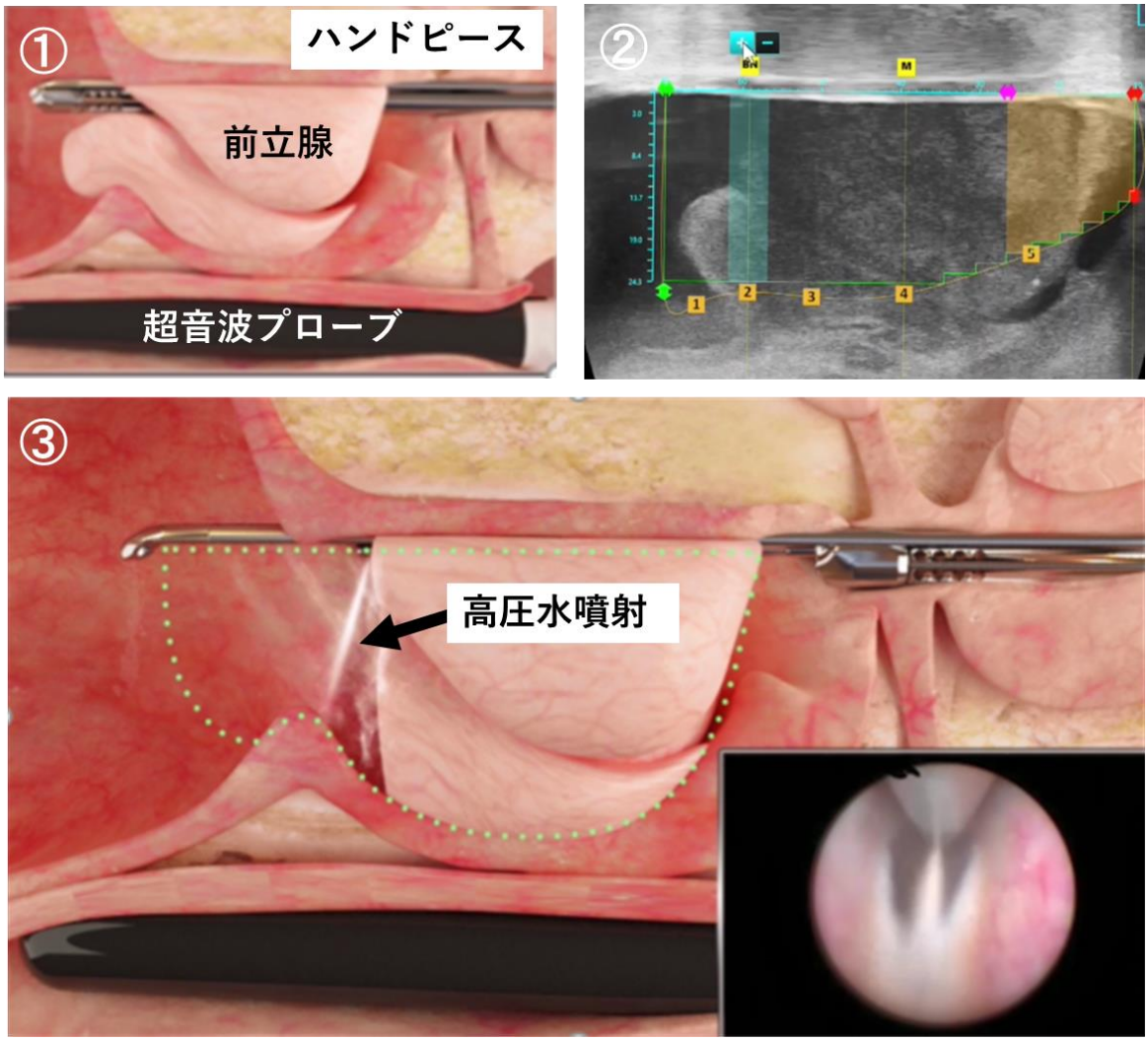


図 2　本品による治療の流れ



①経直腸的超音波を直腸に挿入し、ハンドピースを尿道前立腺部に挿入、いずれもアームで固定する。
②経直腸的超音波画像下で、切除範囲を決定する。
③フットペダルを踏むことで、高圧水噴射による切除が行われる。治療は膀胱鏡（右下）及び経直腸的超音波でリアルタイムモニタリングが可能である。

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．開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

＜提出された資料＞

(1) 開発の経緯

BPH は、2017 年に日本泌尿器科学会より発行された「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン」[1]（以下「本邦ガイドライン」という。）において、「前立腺の良性過形成による下部尿路機能障害を呈する疾患で、通常は前立腺腫大と膀胱出口部閉塞を示唆する下部尿路症状を伴う」と定義づけられており、中高年男性に好発する疾患である。前立腺組織が尿道を圧迫すると、前立腺部尿道が部分的あるいは完全に閉塞し、正常な尿の排出が妨げられ、頻尿、尿意切迫感、残尿の増加、尿閉等の症状を呈する。

BPH に対する治療法は、経過観察（無治療）、行動療法、薬物療法、及び手術療法である。行動療法とは生活指導や理学療法などで、広く適用される。薬物療法は、α1 遮断薬、5α 還元酵素阻害薬、PDE-5 阻害薬などが使用される。これらの治療において十分な改善が得られない症例に対しては手術療法が適応となる。現在の手術療法は経尿道的前立腺切除術（以下「TURP」という。）を標準術式として、ホルミウムレーザー前立腺核出術（以下「HoLEP」という。）、光選択的前立腺蒸散術（以下「PVP」という。）等、経尿道的手術が広く行われている。

TURPは標準治療とされているものの、その技術習得が難しく、出血及びそれに伴う輸血、灌流液による低ナトリウム血症、凝血塊による尿閉、血尿、術後尿路感染症、射精障害、逆行性射精などの、術中や術後の合併症の発生も多数報告されている。一方で本品は、術者が画面上で事前に切除範囲を設定するものの、手技自体はロボティクスによる前立腺切除手技である。このため本品は、術者の経験値に依存しやすいTURPと比べて、術者の前立腺切除手技の均てん化に寄与できるのではないかと期待されている。

(2) 外国における使用状況

2021 年 4 月末時点までの本品の外国における許認可状況及び販売状況を表 1 に示す。

表 1 主要な諸外国における許認可状況及び販売状況 （調査年月：2021 年 4 月末）

国・地域名	認可年月日	認可番号	販売数		
			システム*	ハンドピース	スコープ
米国	2017 年 12 月 21 日	DEN170024	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EU	2014 年 12 月 5 日	CE 614766	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カナダ	2017 年 9 月 28 日	99740	[redacted]	[redacted]	[redacted]
オーストラリア	2016 年 2 月 16 日	161113WAND6N2KRW 161113WAND6N2L4P 161113WAND6N2L5G	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ニュージーランド	2016 年 11 月 30 日	161113WAND6N2KRW 161113WAND6N2L4P 161113WAND6N2L5G	[redacted]	[redacted]	[redacted]
その他**	—	—	[redacted]	[redacted]	[redacted]
計			[redacted]	[redacted]	[redacted]

*: システムは貸出機の数を含む

**: 規制当局の認可/登録を必要としない国/地域

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2018 年 12 月から 2021 年 4 月までに海外の規制当局に報告されている有害事象及び不具合について表 2 に示す。[redacted] 名の死亡が報告されたが、うち[redacted] 例は心疾患、[redacted] 例は TURP による再介入後の敗血症が原因であり、いずれも本品の使用に関連したものではないと判断された。有害事象の内訳は表 3 のとおりである。最多の事象である出血に関しては、本品による前立腺切除後に適切な焼灼止血処置を行うことによって、リスク低減化措置が図られている。

表 2 カテゴリー別の事象 （調査年月：2021 年 4 月末）

カテゴリー	例数	発現率*（%）
死亡	[redacted]	0.06%
有害事象	[redacted]	2.91%
機器不具合	[redacted]	1.07%
合計	[redacted]	4.04%

*発現率= （発現数／総手術数）[redacted]×100

表 3 有害事象の集計 （調査年月：2021 年 4 月末）

有害事象の種類		発現数	発現率（%）
出血	焼灼術による止血のため手術室に戻る*	[redacted]	1.11
	輸血*	[redacted]	1.03
	血栓除去のため手術室に戻る	[redacted]	0.29
	その他の理由により手術室に戻る（TURP で治療した血栓の滞留）	[redacted]	0.02
前立腺被膜穿孔*		[redacted]	0.10
直腸穿孔*		[redacted]	0.14
心筋梗塞**		[redacted]	0.02
一過性脳虚血発作**		[redacted]	0.02
膀胱頸部拘縮*		[redacted]	0.02
偽尿道の形成に伴うカテーテル誤留置*		[redacted]	0.02

尿閉*	[redacted]	0.06
膀胱損傷**	[redacted]	0.06
合計***	[redacted]	0.291

*本治療における既知の事例（取扱説明書に記載あり）

**本治療に関連しない事例

***複数の症例において複数タイプの不具合が含まれることもある。

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、以下の規格が設定された。

1) 性能に関する規格

アスピレーションチューブの接合部の破断強度、ハンドピースの接合部の破断強度、ハンドピースの完全性、ハンドピースのプローブ及びスコープシールの完全性、ハンドピースのストローク長、ハンドピース速度、ポンプ流量（回転数、流量）、アスピレーション流量、イリゲーション流量、ハンドピースのスイープ角、ハンドピースの角速度、スコープのフレキシブル部分の最小曲げ半径、スコープの表面、スコープの視野角、スコープの視野方向、スコープの被写界深度、スコープの接合部の破断強度

2) 安全性に関する規格

生物学的安全性、電気安全性・機械的安全性、電磁両立性、内視鏡機器の基礎安全及び基本性能、無菌性保証、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物及びエンドトキシン含量

＜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規格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、特段の問題はないと判断した。

(2) 機器の性能を裏付けるための試験

＜提出された資料の概略＞

本品の性能を裏付ける資料として、ロ項(1)に示した規格に関連した以下に示す試験の成績が提出され、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

アスピレーションチューブの接合部の破断強度、ハンドピースの接合部の破断強度、スコープの接合部の破断強度、ハンドピース寸法検証、ハンドピースの完全性、ハンドピースのプローブシール及びスコープシールの完全性、使用模擬試験（ハンドピース　ストローク長、ハンドピース速度）、ポンプ流量（回転数、流量）、流量試験（アスピレーション流量、イリゲーション流量）、ハンドピース性能検証（スイープ角、スイープ角速度）、コンフォーマルプランニングユニット（CPU）及びコンソール目視検証、モーターパック／ハンドピース設定検証、ハンドピース

／スコープ設定検証、PLAN モード検証、TREAT モード検証、切除シミュレーション試験（ジャガイモ切除試験）、切除の正確性（ゲル切除試験）、切除の正確性分析（臨床試験結果を併せた線形回帰分析[2][3]）、構成品・ハードウェア・ソフトウェアの評価、アームの強度の分析、スコープ寸法検証、スコープの表面、スコープのフレキシブル部分の最小曲げ半径、スコープの解像力・被写界深度・視野方向・視野角・照射範囲及び併用機器との組み合わせ検証

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品のロボットシステムによる切除精度について、切除シミュレーション試験、切除正確性試験による精度評価及び、切除の正確性分析が実施されていることから、本品の切除精度評価は妥当と考える。

切除の正確性分析の結果から、線形モデルの誤差は 2mm 未満であることが示され、2mm の余剰値を含む切除計画を設定することで、適切な安全マージンを備えた切除が可能であるとする申請者の説明も妥当と考える。

また、付属するスコープに関して、医用内視鏡及び内視鏡用処置具の規格である ISO 8600-1:2015 及び ISO 8600-4:2014 を基に性能評価が行われ、いずれも基準を満たしていること、ロボットシステムとの併用評価が行われていることから、性能は担保されていると考える。

したがって、性能を裏付ける試験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。

(3) 機器の安全性を裏付けるための試験

1) 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、直接又は間接的に患者に接触するハンドピース及びスコープについて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験及び発熱性物質試験の成績が提出された。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を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

2) 電気的安全性及び電磁両立性

＜提出された資料の概略＞

本品の電気安全性及び電磁両立性に関する資料として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項を定めた国際規格（IEC 60601-1：2005＋CORR. 1：2006＋CORR. 2. 2007＋A1：2012）、医用電気機器の安全に関する一般要求事項（電磁両立性）を定めた国際規格（IEC 60601-1-2：2014）及び内視鏡機器の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項を定めた国際規格（IEC 60601-2-18：2009）に適合すること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、電気安全性及び電磁両立性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。

3) 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、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項を定めた国際規格（IEC 60601-1：2005＋CORR. 1：2006＋CORR. 2. 2007＋A1：2012）及び内視鏡機器の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項を定めた国際規格（IEC 60601-2-18：2009）に適合すること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、機械的安全性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。

4) 安定性及び耐久性

＜提出された資料の概略＞

本品の構成品のうち、滅菌を施して供給される構成品であるハンドピースについて、加速安定性試験により 2 年間相当の安定性が確認されていることから、ハンドピースの有効期間は 2 年とされた。

「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）に基づき試験の添付が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間試験の添付が省略され、2 年の安定性を担保する旨の自己宣言書が添付された。

また、繰り返し使用されるスコープの再滅菌に関する耐久性が評価され、8 か月（58 サイクル）の耐用期間が設定された。

＜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を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 機器の使用方法を裏付けるための試験

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法を裏付ける資料として、イヌを用いた急性期及び慢性期動物試験、並びにユーザビリティ試験が実施された。

1) イヌを用いた急性期及び慢性期動物試験

本動物試験では、イヌ 8 頭に対して、本品を用いた前立腺切除術が実施され、切除の深さ、組織学的影響、術後出血を含めた本システムの性能評価が行われた。

本試験では、イヌの正常前立腺に対して、本品の使用方法に準じて前立腺切除を行い、切除後には焼灼による止血処置が行われた。本試験の結果、前立腺切除に要した時間は 40～84 秒であ

り、焼灼止血処置に要した時間は 180～577 秒であった。術中・術後の活動性出血は認めなかった。慢性期評価症例 6 頭のうち 2 頭において、膀胱破裂を認めたが、いずれも会陰尿道鏡検査に伴う膀胱頂部の破裂であり、本品を使用した前立腺切除とは因果関係なしと判断された。組織学的評価においては、前立腺組織の切除、除去が確認され、慢性期においても尿道管は広く開存を認めた。また切除範囲外の細胞組織は正常であり、高圧水噴射に伴う標的前立腺以外の組織損傷は認めなかった。

2) ユーザビリティ試験

ユーザビリティ試験に関しては、海外臨床試験の WATER 試験における評価項目の一部として実施された。試験実施医師 17 名、臨床スタッフ 42 名に対するユーザビリティに関する設問により、1～5 のスケールによる 5 段階評価が行われた。設問は、ハンドピース、スコープ及びシステム全体に分けて、機器の設定や操作の容易性などの項目が設定され、全ての設問において適合基準であるスコア≧3 を満たした。

＜総合機構における審査の概要＞

1) 動物試験について

総合機構は、①イヌの前立腺は他の動物と比べて大きく発達し、ヒトのように明確な葉（犬においては左葉・右葉）に分かれていること、②腺実質についても、ヒトの前立腺が移行領域、中心領域、及び辺縁領域に分かれているように、イヌにおいても緻密部と伝播部に区分され、ヒトと類似した被膜も存在すること、及び③BPH の適切な動物病態モデルが存在していないことから、イヌを本試験に選択したことは妥当であると考える。

本動物試験では、イヌの前立腺に対して高圧水噴射による前立腺組織切除が計画通り行われた。また切除は設定範囲内のみで実施され、設定範囲以外の健常組織には物理学的・組織学的に重大な影響が認められなかった。よって、本試験の中で本品の使用方法に関する評価、及び本品による組織学的影響について適切に評価されていると判断した。

2) ユーザビリティ試験について

後述する海外臨床試験の WATER 試験において、ユーザビリティが評価項目として設定され、複数の医師、臨床スタッフによる評価が行われ、いずれも基準を満たしていたことから、本品のユーザビリティが受け入れ可能であることが示されていると判断した。

したがって、本品の使用方法を裏付けるための試験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。

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）への適合性を宣言する旨が説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した。

① 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）、＜総合機構における審査の概要＞及び「(4) 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、適切な患者及び使用者の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用基準の遵守等が重要である。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。

② 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二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、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）及び＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の対象患者に対する臨床成績は不明である。このことから、臨床使用実態下において一定症例に達するまでは、本品を使用した症例の情報を収集し、安全性及び有効性を評価するとともに、本品が使用された患者の適切性についても確認を行い、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した。

③ 医療機器の性能及び機能について定めた第三条への適合性及び医療機器の有効性について定めた第六条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（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」及び「(2) 機器の性能を裏付けるための試験」の＜総合機構における審査の概要＞並びにニ項（リスクマネジメントに関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の性能及び機能等の規格について、妥当性が示されたと判断した。

④ 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第七条に対する適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項、「(3) 機器の安全性を裏付けるための試験」及びニ項（リスクマネジメントに関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の化学的特性、生物学的安全性等について、妥当性が示されたと判断した。

⑤ 医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第八条に対する適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項、「(1) 性能及び安全性に関する規格」及びニ項（リスクマネジメントに関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の微生物汚染等の防止について、妥当性が示されたと判断した。

⑥ プログラムを用いた医療機器に対する配慮について定めた第十二条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項、「(2) 機器の性能を裏付けるための試験」及びニ項（リスクマネジメントに関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品に含まれる「プログラム自体の妥当性」及び「プログラムの開発ライフサイクルの妥当性」が示されたと判断した。

⑦ 能動型医療機器及び当該能動型医療機器に接続された医療機器の電気的安全性、電磁両立性等に対する配慮について定めた第十三条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項、「(3) 機器の安全性を裏付けるための試験」及びニ項（リスクマネジメントに関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の能動型医療機器としての安全対策について、妥当性が示されたと判断した。

⑧ 医療機器の機械的危険性に対する配慮について定めた第十四条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項、「(2) 機器の性能を裏付けるための試験」、「(3) 機器の安全性を裏付けるための試験」及びニ項（リスクマネジメントに関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の機械的安全性について、妥当性が示されたと判断した。

⑨ エネルギー又は物質を供給する医療機器に対する配慮について定めた第十五条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項、「(2) 機器の性能を裏付けるための試験」、「(3) 機器の安全性を裏付けるための試験」、「(4) 機器の安全性及び使用方法を裏付けるための試験」及びニ項（リスクマネジメントに関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のエネルギー又は物質を供給する医療機器としての安全対策について、妥当性が示されたと判断した。

⑩ 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）について定めた第十七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、＜総合機構における審査の概要＞及び「(4) 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、本品の適応患者を適切に選択すること、前立腺切除後の止血処置を含めた適正な使用方法が重要であるため、注意事項等情報や適正使用基準、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。

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＞

EN ISO 14971:2012「Medical devices－Application of risk management to medical devices」に準じ、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。

＜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、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審査した結果、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及び本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準保証条件及びエチレンオキサイド滅菌の残留物）が提出され、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

＜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

＜提出された資料の概略＞

本申請における臨床試験成績として、米国、イギリス、オーストラリア、ニュージーランドの 17 施設で実施された「WATER 試験」、米国、カナダの 16 施設で実施された「WATER II試験」の試験成績が提出された。

(1) WATER 試験（実施期間：[redacted]年[redacted]月（FPI）～[redacted]年[redacted]月（LPI））

WATER 試験は、BPH（前立腺体積 30～80mL）による下部尿路症状を有する男性患者に対する本品の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された多施設無作為化二重盲検比較試験（患者及び経過観察を行う評価者を盲検化）である。WATER 試験は、本品を用いた治療を行う本品群（116 例）と、標準的外科治療である TURP を実施する TURP 群（65 例）との比較試験として実施された。WATER 試験のプロトコルの概要を表 4 に示す。

表 4　WATER 試験の概要

項目	概略
試験目的	BPH による下部尿路症状の治療における AQUABEAM ロボットシステムと TURP の有効性及び安全性の比較
試験の種類	前向き、多施設共同、国際共同、無作為化、二重盲検比較試験
対象患者	前立腺肥大（30～80mL）に起因する下部尿路症状を有する男性
症例数	181 例（本品群：116 例、TURP 群：65 例）
施設数	17 施設（米国、イギリス、オーストラリア、ニュージーランド）
主要評価項目	＜有効性＞ ベースラインから 6 か月までの IPSS*変化量 ＜安全性＞ 手技後 3 か月までに発現した有害事象のうち、治験機器または治験手技と因果関係が「多分関連あり」または「明らかに関連あり」と判断された Clavien-Dindo グレード**2 以上または持続性のグレード 1 の有害事象が発現した被験者の割合
主な選択基準	・ 膀胱出口部閉塞を引き起こす BPH による下部尿路症状の診断を受けた患者 ・ 年齢が 45～80 歳の男性 ・ 経直腸超音波検査により前立腺体積が（全体で）30～80 mL である患者 ・ ベースライン来院時に測定した IPSS スコアが 12 点以上である者 ・ 最大尿流量（Qmax）が 15 mL/秒未満
主な除外基準	・ 前立腺癌の既往歴または膀胱癌の既往歴・疑いのある患者 ・ 前立腺の手術歴または他の下部尿路の手術歴（尿路変向術、人工尿道括約筋埋込術、陰茎プロステーシス挿入術等）のある患者 ・ 抗凝固薬（手技前後に投薬を中止できない場合）を服用中の者または既知の凝固障害（アスピリン 100 mg/日未満を除く）のある者
観察期間	36 か月

* IPSS：国際前立腺症状スコア
**Clavien-Dindo グレード：術後合併症の評価基準のひとつで、1～5 に分類される。

WATER 試験に組み入れられた症例はすべて、50 歳以上かつ症候性良性前立腺肥大を有する患者であった。その他、本品群の患者背景は、平均年齢 66.0±7.3 歳（平均±標準偏差）、平均体重 88.6±15.2kg、TURP 群では平均年齢 65.8±7.2 歳、平均体重 87.3±14.9kg であった。WATER 試験に組み入れられた症例の患者背景の内訳は表 5 のとおりである。

表 5　WATER 試験組み入れ症例の患者背景

	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
年齢（歳）	117	66.0	7.3	67	65.8	7.2	0.8706
BMI	117	28.4	4.1	67	28.2	4.5	0.7934
前立腺体積（mL）	117	54.1	16.2	67	51.8	13.8	0.3062
IPSS	116	22.9	6.0	65	22.2	6.1	0.4276
PVR（mL）	115	97.0	78.6	64	111.6	92.5	0.2867
Qmax（mL/秒）	116	9.4	3.0	65	9.1	2.7	0.5140

また上記の臨床特性に加え、民族、人種、病歴についても両群間で差は認めなかった。

1) 有効性評価（WATER 試験）

WATER 試験では、有効性主要評価項目として「ベースラインから手技後 6 か月の国際前立腺症状スコア（以下「IPSS」という。）の変化量」が設定された。試験の結果、本品群で平均 16.9 点、TURP 群で平均 15.1 点の減少が認められ、6 か月時点での IPSS 変化量は、本品群が TURP 群より 1.8 点大きかった。2 群間の差の信頼区間は-0.4～4.0 であり、事前に設定された非劣性マージン-4.7 を上回ったことから、本品群が TURP 群に対し、非劣性であることが示された。

また本品の長期成績について、36 か月時点の平均 IPSS 変化量は、本品群-14.4 点、TURP 群-13.9 点（P＝0.6848）であり、長期においても 6 か月時点と同レベルのスコア値が維持されていた。（表 6）。

表 6　IPSS 変化量の推移

来院間隔	本品群				TURP 群				P 値
	N	平均	SD	範囲	N	平均	SD	範囲	
1 週	111	-3.8	8.2	-29 - 15	65	-3.6	8.1	-30 - 13	0.8776
1 か月	116	-12.5	8.6	-31 - 8	65	-11.1	7.7	-30 - 10	0.2724
3 か月	112	-16.0	7.0	-31 - 4	62	-14.6	7.9	-30 - 6	0.2522
6 か月	**114**	**-16.9**	**6.6**	**-31 - -1**	**62**	**-15.1**	**7.9**	**-30 - 7**	**0.1347**
12 か月	115	-15.2	6.9	-31 - 7	60	-15.1	8.3	-31 - 4	0.9686
24 か月	109	-14.7	7.1	-31 - 1	59	-14.9	7.3	-29 - 7	0.8304
36 か月	91	-14.4	6.8	-28 - 6	54	-13.9	8.6	-30 - 8	0.6848

また、有効性の副次評価項目として、排尿状態に対する患者自身の満足度を示す指標である IPSS-QOL の変化量、手技時間、入院期間、射精機能障害スコア（以下「MSHQ-EjD」という。）、国際勃起機能スコア（以下「IIEF」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。）、失禁重症度指数（以下「ISI」という。）、EQ-5D（健康関連 QOL の測定尺度）、再介入率、前立腺体積の減少率が評価された。

IPSS-QOL の変化量は、観察期間を通して本品群、TURP 群の改善率に差は認められなかった（表 7）。

表 7　IPSS-QOL の変化量

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
1 週間	112	-0.8	1.8	65	-1.0	1.8	0.4936
1 か月	116	-2.6	1.9	64	-2.2	1.9	0.1117
3 か月	113	-3.3	1.7	62	-2.7	1.8	0.0410
6 か月	114	-3.5	1.8	62	-3.3	1.6	0.4582
12 か月	115	-3.2	1.7	60	-3.5	1.6	0.3421
24 か月	110	-3.2	1.7	59	-3.3	1.5	0.7007
36 か月	93	-3.2	1.8	54	-3.2	1.7	0.7845

手技時間に関しては、前立腺の経直腸超音波画像が描出されてから、前立腺切除後の留置カテーテルの挿入までの時間と定義され、平均手技時間は、本品群で 32.8 分、TURP 群で 35.5 分と

ほぼ同程度であった。一方で前立腺切除に要した切除時間に関しては、本品群平均 3.9 分、TURP 群平均 27.4 分であり、本品群において有意に短い結果であった（表 8）。

表 8　手技時間及び前立腺切除時間

	治療群	N	平均	SD	範囲	P 値
手技時間（分）	本品群	116	32.8	16.5	10 - 96	0.2752
	TURP 群	65	35.5	15.3	11 - 79	
切除時間（分）	本品群	115	3.9	1.4	2 - 11	< 0.0001
	TURP 群	65	27.4	12.5	6 - 61	

入院日数は、両群とも 1.4 日（平均差 0.06 日）であった（表 9）。

表 9　入院日数

地域	治療群	N	平均	SD	範囲
米国以外	本品群	56	1.5	0.7	1 - 4
	TURP 群	35	1.4	0.7	1 - 4
米国	本品群	60	1.4	0.7	1 - 5
	TURP 群	30	1.3	0.8	1 - 5
All	本品群	116	1.4	0.7	1 - 5
	TURP 群	65	1.4	0.8	1 - 5

性機能に関しては、射精機能として MSHQ-EjD、勃起機能として IIEF が評価された（表 10、表 11）。MSHQ-EjD に関しては、本品群で TURP 群よりもスコアが維持されていた。IIEF については、本品群と TURP 群で差は認めなかった。

表 10　ベースライン及び来院時に性的に活発な症例における MSHQ-EjD の変化量

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
ベースライン	85	0.0	0.0	44	0.0	0.0	-
1 週間	51	1.1	2.1	33	-0.9	3.2	0.0026
1 か月	54	1.8	4.8	27	-1.7	6.2	0.0135
3 か月	75	0.7	4.8	38	-2.7	5.4	0.0016
6 か月	70	0.5	4.5	35	-1.7	5.0	0.0260

表 11　IIEF-15 スコアの推移

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
ベースライン	54	23.30	5.54	26	24.00	6.34	0.6307
1 週間	26	22.85	7.41	17	25.41	5.06	0.1848
1 か月	23	25.13	4.41	13	23.69	7.16	0.5197
3 か月	55	23.84	6.84	26	26.46	4.68	0.0474
6 か月	62	24.32	6.13	27	24.33	6.77	0.9944
12 か月	60	23.67	6.69	31	23.13	7.14	0.7293
24 か月	60	23.60	6.23	26	24.00	7.30	0.8088
36 か月	48	22.33	7.11	24	23.42	7.45	0.5578

排尿機能に関しては、Qmax と PVR が評価され、いずれも 2 群間で差は認めなかった（表 12、13、14、15）。

表 12　Qmax の推移

来院間隔	本品群			TURP 群		
	N	平均	SD	N	平均	SD
ベースライン	116	9.37	2.98	65	9.09	2.70
1 か月	116	19.58	10.03	64	18.14	8.74
3 か月	112	20.77	13.48	61	20.06	11.32
6 か月	111	20.32	10.86	58	17.71	7.65
12 か月	114	19.44	9.60	59	19.84	9.22
24 か月	105	20.54	10.93	58	17.78	12.11
36 か月	85	20.83	13.68	47	17.11	8.02

表 13　Qmax の変化量

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
1 か月	116	10.2	10.3	64	9.3	9.3	0.5660
3 か月	112	11.4	13.7	60	11.1	11.8	0.8999
6 か月	111	11.0	10.8	57	8.9	8.0	0.1632
12 か月	114	10.1	9.8	59	10.6	10.1	0.7215
24 か月	105	11.2	11	58	8.6	12.2	0.1880
36 か月	85	11.6	14	47	8.2	8	0.0848

表 14　PVR の推移

来院間隔	本品群			TURP 群		
	N	平均	SD	N	平均	SD
ベースライン	115	96.96	78.61	64	111.62	92.52
1 か月	116	40.78	42.00	62	43.27	51.08
3 か月	112	49.30	51.35	61	41.57	61.25
6 か月	111	41.83	49.49	59	48.03	57.35
12 か月	115	45.35	60.47	59	52.72	77.53
24 か月	106	40.43	46.75	58	47.79	71.12
36 か月	85	33.15	44.91	47	45.93	60.07

表 15　PVR の変化量

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
1 か月	115	-56	71	61	-67	94	0.4651
3 か月	111	-47	80	60	-70	97	0.1249
6 か月	110	-55	79	58	-68	97	0.4140
12 か月	114	-53	79	58	-63	97	0.4876
24 か月	105	-57	78	57	-70	101	0.3894
36 か月	84	-69	73	46	-75	99	0.7202

ISI スコア（尿漏れの頻度スコアと量スコアの積で表す。スコアが高いほど状態が悪い）に関しては、ベースラインは本品群が TURP 群より高かった（P＝0.0141）（表 16）。3 か月後、ベースラインと比較して、ISI は TURP 群ではあまり変化しなかったが、本品群において減少を認めた。両群共に 6 か月時点の ISI スコアはベースラインよりも低く、変化量については差を認めなかった（表 17）。

表 16　ISI スコアの推移

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
ベースライン	116	3.0	2.6	64	2.0	2.0	0.0141
1 週間	111	3.8	3.1	64	2.8	2.7	0.0386
1 か月	115	2.8	3.3	64	2.4	2.8	0.4511
3 か月	111	2.1	2.5	62	1.9	1.9	0.7921
6 か月	112	1.9	2.3	62	1.5	1.6	0.3645

表 17　ISI スコアの変化量

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
退院時	112	-0.4	2.9	59	0.6	2.4	0.0278
1 週間	111	0.8	2.9	63	0.8	2.4	0.9783
1 か月	115	-0.1	3.3	63	0.4	2.8	0.1805
3 か月	111	-0.9	2.7	61	-0.1	2.2	0.0360
6 か月	112	-1.2	2.5	61	-0.6	2.1	0.1770

QOL を定量的に評価する EQ-5D に関する推移を表 18、19 に示す。2 群間で臨床的意義のある違いは認められなかった（1 週間時点、及び 6 か月時点での p 値はランダムエラーと判断された）。

表 18　EQ-5D TTO Index*の推移

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
ベースライン	116	0.87	0.1	65	0.89	0.1	0.1057
1 週間	114	0.80	0.2	65	0.87	0.1	＜0.0001
1 か月	116	0.88	0.1	65	0.90	0.1	0.1234
3 か月	111	0.91	0.1	61	0.92	0.0	0.3549
6 か月	114	0.90	0.1	62	0.92	0.1	0.0465
12 か月	114	0.89	0.1	60	0.91	0.1	0.0519
24 か月	110	0.88	0.1	58	0.91	0.1	0.0817
36 か月	93	0.89	0.1	54	0.90	0.1	0.5401

*EQ-5D TTO index は 5 項目の記述式評価で 0.025~1.0 に分布する。

表 19　EQ-5D VAS*の推移

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
ベースライン	115	80.8	14.2	65	82.0	13.0	0.5904
1 週間	114	73.3	19.2	65	81.6	11.6	0.0004
1 か月	116	82.1	15.3	65	83.8	12.3	0.4164
3 か月	114	85.3	11.6	62	86.1	10.9	0.6619
6 か月	113	86.5	10.0	62	85.7	11.4	0.6220
12 か月	114	84.4	11.5	60	84.4	12.9	0.9884
24 か月	110	83.3	14.4	58	85.5	13.2	0.3089
36 か月	92	82.7	14.7	53	84.5	12.5	0.4386

*EQ-5D VAS は visual analog scale を用いた視覚的評価で 0~100 に分布する。

再介入率に関しては、36 か月で、TURP 群 1 例（1.5%）及び本品群 5 例（4.3%）が BPH に関連する症状のために再手術を要した。TURP 群では 1 例が、1 か月から 3 か月の間に再手術を要した。本品群では 3 例が、6 か月から 12 か月の間、2 例は 12 か月から 24 か月の間に再手術を要した。いずれの群においても、24 か月から 36 か月の間に報告された再手術はなかった。

前立腺体積に関しては、本品群よりも TURP 群における減少率が大きかった（表 20）。

表 20　前立腺体積（mL）の変化

来院間隔	本品群			TURP 群			P 値
	N	平均	SD	N	平均	SD	
ベースライン	117	54.1	16.2	67	51.8	13.8	0.3062
3 か月	112	37.2	15.6	59	27.4	10.7	＜0.0001

2) 安全性評価（WATER 試験）

WATER 試験における安全性主要評価項目は、「手技後 3 か月までに発現した有害事象のうち、治験手技または機器との因果関係が「多分関連あり」または「明らかに関連あり」と判断された Clavien-Dindo グレード 2 以上または持続性のグレード 1 の有害事象が発現した被験者の割合」とされた。本品群で 29 例（25.0%）、TURP 群で 26 例（40.0%）に、主要評価項目の定義に合致する有害事象が認められ、差の点推定値は-15%であった。差の 95%信頼区間は-29.2%～-1.0%であり、信頼区間の上限が非劣性マージンの 10%未満であったことから非劣性が示された（表 21）。治験手技または機器との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された有害事象を含めた内訳は表 22 のとおりである。

表 21　治験手技または機器との因果関係が「多分関連あり」または「明らかに関連あり」と判断された Clavien-Dindo グレード 2 以上または持続性のグレード 1 の有害事象の発生率

来院間隔	本品群 (N=116)		TURP 群 (N=65)		差 (95% CI)
	AE を発現した被験者数	割合 (%)	AE を発現した被験者数	割合 (%)	
3 か月	29	25	26	40	-29.2 to -1.0%
6 か月	30	25.9	28	43.1	-31.5 to -3.0%

表 22　手技後 3 か月までに発現した、治験手技または機器との因果関係が「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」または「明らかに関連あり」と判断された有害事象の内訳（Clavien-Dindo グレード別）

事象名	本品群 発現数	本品群 患者数(%)	TURP群 発現数	TURP群 患者数(%)	P値
Clavien-Dindoグレード1	**63**	**39 (33.6)**	**41**	**27 (41.5)**	**0.3350**
膀胱痙縮	3		1		
出血	12		7		
下部尿路症状	12		5		
疼痛	5		3		
逆行性射精	8		16		
尿道損傷	1		1		
尿閉	11		4		
尿路感染	2		0		
尿意切迫／頻尿／排尿困難／尿漏	4		1		
その他	5		3		
Clavien-Dindoグレード2	**20**	**19 (16.4)**	**15**	**11 (16.9)**	**1.0000**
膀胱痙縮	4		2		
出血	1		0		
排尿障害	0		1		
疼痛	1		2		
尿路感染	9		5		
尿意切迫／頻尿／排尿困難／尿漏	2		3		
その他	3		2		
Clavien-Dindoグレード3a	**4**	**4 (3.4)**	**2**	**2 (3.1)**	**1.0000**
出血	1		1		
尿道狭窄または癒着	3		1		
Clavien-Dindoグレード3b	**3**	**3 (2.6)**	**3**	**3 (4.6)**	**0.6684**
出血	2		2		
尿道狭窄または癒着	0		1		
尿閉	1		0		
Clavien-Dindoグレード4	**1**	**1 (0.9)**	**0**	**0 (0.0)**	**1.0000**
不整脈	1		0		

また手技後 6 か月までに発現した有害事象のうち、臨床事象判定委員会（CEC）により重篤と判断され、かつ治験手技または機器との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」または「関連あるかもしれない」と判定された有害事象について表 23 に示す。出血または尿閉に関連した事象が多くを占めた。

表 23　手技後 6 か月までに治験手技と「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」または「明らかに関連あり」と判定されたと判断された重篤な有害事象

事象名	本品群(116 例)				TURP 群(65 例)			
	後遺症なく消失/回復		未回復/試験終了時に未回復		後遺症なく消失/回復		未回復/試験終了時に未回復	
	件数	例数(割合)	件数	例数(割合)	件数	例数(割合)	件数	例数(割合)
出血	4	4 (3.4)	0	0 (0.0)	4	4 (6.2)	0	0 (0.0)
外尿道口狭窄	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	N/A	N/A	N/A	N/A
尿道狭窄	N/A	N/A	N/A	N/A	1	1 (1.5)	0	0 (0.0)
尿閉	3	3 (2.6)	0	0 (0.0)	2	2 (3.1)	0	0 (0.0)
尿意切迫/頻尿/排尿困難/尿漏	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A：not applicable

手技後 6 か月～12 か月の間に認めた重篤な有害事象は、本品群で、膀胱頸部拘縮 1 件 1 例（0.9%）、非泌尿器系 3 件 3 例（2.6%）、尿意切迫/頻尿/排尿困難/尿漏の 2 件 2 例（1.7%）、TURP 群では膀胱頸部拘縮 1 件 1 例（1.5%）、前立腺癌 1 件 1 例（1.5%）、尿道狭窄 1 件 1 例（1.5%）、尿閉 1 件 1 例（1.5%）、尿路感染 1 件 1 例（1.5%）、尿路結石 1 件 1 例（1.5%）、尿意切迫/頻尿/排尿困難/尿漏の 1 件 1 例（1.5%）であり、いずれも治験手技または機器との因果関係は認められなかった（表 24）。

表 24　手技後 6 か月から 12 か月時点までに発現した重篤な有害事象

事象名	本品群			TURP 群		
	件数	例数	%	件数	例数	%
膀胱頸部拘縮	1	1	0.9	1	1	1.5
非泌尿器系	3	3	2.6	0	0	0
前立腺癌	0	0	0	1	1	1.5
尿道狭窄	0	0	0	1	1	1.5
尿閉	0	0	0	1	1	1.5
尿路感染	0	0	0	1	1	1.5
尿路結石	0	0	0	1	1	1.5
尿意切迫/頻尿/排尿困難/尿漏	2	2	1.7	1	1	1.5

手技後 12 か月～36 か月の間に認めた重篤な有害事象は下記のとおりである（表 25）。うち、本品群における尿意切迫/頻尿/排尿困難/尿漏 2 例は、治験手技との因果関係ありと判定されたがいずれも試験期間内に回復した。試験期間中に 5 例の死亡例（心疾患 3 例、精神疾患 1 例、自殺 1 例）を認めたが、いずれも治験手技または機器との因果関係はないものと判断された。

表 25　手技後 12 か月から 36 か月時点までに発現した重篤な有害事象

事象名	本品群			TURP 群		
	件数	例数	%	件数	例数	%
非泌尿器系	17	13	11.2	6	5	7.7
非泌尿器の出血	1	1	0.9	0	0	0
尿路感染	2	2	1.7	0	0	0
尿路結石	1	1	0.9	0	0	0
尿意切迫/頻尿/排尿困難/尿漏	2	2	1.7	0	0	0

(2) WATER II試験（実施期間：[redacted]年[redacted]月（FPI）～[redacted]年[redacted]月（LPI））

WATER II試験は、WATER 試験よりもより大きい前立腺体積を持つ BPH（前立腺体積 80～150mL）患者に対する本品の有効性及び安全性を評価することを目的に実施された多施設共同単群試験である。対象となった前立腺体積 80～150mL の BPH 患者は、TURP の適応として推奨されている＜80mL より大きく、本試験は比較試験ではなく、単群試験としてデザインされた。WATER II試験のプロトコルの概要を表 26 に示す。

表 26　WATER II試験の概要

項目	概略
試験目的	BPH による下部尿路症状の治療における AQUABEAM ロボットシステムの有効性及び安全性の評価
試験の種類	前向き、非盲検、多施設共同、国際共同、単群試験
対象患者	前立腺肥大（80～150mL）に起因する下部尿路症状を有する男性
症例数	101 例
施設数	16 施設（米国 13 施設、カナダ 3 施設）
主要評価項目	＜有効性＞ ベースラインから 3 か月までの IPSS 変化量 ＜安全性＞ 手技後 3 か月までに発現した有害事象のうち、治験機器または治験手技と因果関係が「多分関連あり」または「明らかに関連あり」と判断された Clavien-Dindo グレード 2 以上または持続性のグレード 1 の有害事象が発現した被験者の割合
主な選択基準	・ 膀胱出口部閉塞を引き起こす BPH による下部尿路症状の診断を受けた患者 ・ 年齢が 45～80 歳の男性 ・ 経直腸的超音波により前立腺体積が 80mL～150 mL である患者 ・ ベースライン来院時に測定した IPSS スコアが 12 点以上である者 ・ Qmax が 15 mL/秒未満である者
主な除外基準	・ 前立腺癌の既往歴または膀胱癌の既往歴・疑いのある患者 ・ 前立腺の手術歴または他の下部尿路の手術歴（尿路変向術、人工尿道括約筋埋込術、陰茎プロステーシス挿入術等）のある患者 ・ 標準治療による治療前に抗凝固薬、抗血小板薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、アスピリン 100 mg 以上を含む）を中止できない者
観察期間	24 か月

WATER II試験に組み入れられた症例は、平均年齢 67.5 歳の BPH 患者であり、平均前立腺体積は 107.4mL であった。被験者のベースライン特性は表 27 のとおりである。

表 27　WATER II試験組み入れ症例の患者背景

	平均	SD
年齢（歳）	67.5	6.6
BMI	28.4	4.2
前立腺体積（mL）	107.4	20.2
IPSS	23.2	6.3
PVR（mL）	131	125
Qmax（mL/秒）	8.7	3.4

1) 有効性評価（WATER II試験）

WATER II試験では、有効性主要評価項目として「ベースラインから手技後 3 か月の IPSS の変化量」が設定された。WATER 試験の結果から、IPSS が本品での治療後に約 16 点減少することが示されており[4][5]、これは TURP 後に観察された値と類似している[6]。中度から重度の BPH 患者において、若干の改善を示す IPSS スコアの平均的変化は約 5 点である[7]ことから、IPSS 変化量が統計的に 16 – 5=11 点を超える場合は、試験成功と定義された。
試験の結果、IPSS は平均 16.5 点の減少が認められ、設定された目標を達成した（表 28）。

表 28　IPSS 変化量の推移

来院間隔	N	平均	SD	範囲	95%CI	P 値
1 か月	98	-11.9	9.3	-33～14	-13.7～-10	＜0.0001
3 か月	**95**	**-16.5**	**8.2**	**-35～6**	**-18.1～-14.8**	**＜0.0001**
6 か月	98	-17.4	8.3	-34～4	-19.1～-15.7	＜0.0001
12 か月	96	-17.1	8.3	-34～1	-18.7～-15.4	＜0.0001
24 か月	85	-17.4	7.7	-34～3	-19.1～-15.7	＜0.0001

また、有効性の副次評価項目として、IPSS-QOL、Qmax、平均尿流率（以下「Qmean」という）、PVR、排尿量（以下「VV」という）、射精障害発現率、MSHQ-EjD、IIEF、ISI、手技時間、入院期間、前立腺体積、再介入率が評価された。

IPSS-QOL はベースラインから 24 か月後には平均 3.4 点改善を認めた（表 29）。

表 29　IPSS-QOL の変化量

来院間隔	N	平均	SD	範囲	95%CI	P 値
1 か月	98	-2	2.1	-6～4	-2.5～-1.6	＜0.0001
3 か月	95	-2.8	2	-6～3	-3.2～-2.4	＜0.0001
6 か月	98	-3.2	1.9	-6～3	-3.5～-2.8	＜0.0001
12 か月	96	-3.3	1.7	-6～1	-3.6～-2.9	＜0.0001
24 か月	86	-3.4	1.6	-6～0	-3.8～-3.1	＜0.0001

尿流測定に関する項目（Qmax、Qmean、PVR、VV）に関して表 30、31 に示す。Qmax はベースラインの 8.7mL/秒から 24 か月後に 18.2 mL/秒に増加し、PVR はベースラインの 131mL から 24 か月後には 45mL に減少した。

表 30　Qmax 及び Qmean

来院間隔	Qmax					Qmean				
	N	平均	SD	範囲	95%CI	N	平均	SD	範囲	95%CI
ベースライン	94	8.7	3.4	2～15	8～9.4	93	4.5	1.7	0.8～8	4.2～4.9
1 か月	97	16	8	1～40	14.4～17.6	97	8.2	4.5	0.6～23	7.3～9.1
3 か月	94	19.4	10.7	1～54	17.2～21.6	94	9.6	4.8	1.6～25	8.6～10.6
6 か月	96	18.6	10.8	3～61	16.4～20.8	96	9.2	5.3	1.9～26	8.2～10.3
12 か月	94	21.1	12.1	4～58	18.6～23.6	94	10.3	5.4	1.5～26	9.2～11.4
24 か月	85	18.2	10.6	5～54	15.9～20.5	85	9.2	4.8	2.4～22	8.2～10.3

表 31　PVR 及び VV

来院間隔	PVR					VV				
	N	平均	SD	範囲	95%CI	N	平均	SD	範囲	95%CI
ベースライン	94	131	125	0～762	105.4～156.6	94	169.7	66	32～419	156.1～183.2
1 か月	97	47	49.7	0～237	37～57	97	179.3	100.2	10～583	159.1～199.4
3 か月	94	55.4	64	0～250	42.2～68.5	94	213.3	123.3	16～917	188～238.5
6 か月	96	46.6	58.1	0～366	34.8～58.3	96	213.6	132.5	32～682	186.8～240.5
12 か月	95	51.2	66.5	0～426	37.6～64.8	95	240.7	137.2	25～678	212.8～268.7
24 か月	85	45	59.5	0～396	32.2～57.8	85	218.8	117.4	20～630	193.5～244.1

射精障害発現率は、ベースライン時に射精障害や勃起不全等がなく、硬度も含め通常の勃起が可能な症例 79 例の内、15 例（19%）に射精障害の有害事象が発現した。勃起不全の事象は認められなかった。同患者群における 3 か月時点の MSHQ-EjD 変化量は-2 点（P＝0.0026）であった（表 32）。

表 32　ベースライン及び来院時に性的に活発な症例における MSHQ-EjD の変化量

来院間隔	N	平均	SD	95%CI	P 値*
1 か月	29	-1.1	4.7	-2.9～0.7	0.0017
3 か月	55	-2	5.1	-3.4～-0.6	0.0026
6 か月	56	-1.8	5.2	-3.2～-0.4	0.0017
12 か月	61	-1.7	5.7	-3.2～-0.2	0.0013

*P 値： t 検定 vs -4 点の非劣性マージン

また同症例群における IIEF-5 変化量は-0.9 点（P＜0.0001）であった（表 33）。

表 33　ベースライン及び来院時に性的に活発な症例における IIEF-5 の変化量

来院間隔	N	平均	SD	範囲	95%CI	P 値*
1 か月	30	-1.6	6.7	-19～17	-4.1～0.9	0.0006
3 か月	56	-0.9	5.9	-16～15	-2.5～0.7	＜0.0001
6 か月	58	-0.1	4.9	-16～15	-1.4～1.2	＜0.0001
12 か月	57	0.3	5.6	-19～15	-1.2～1.8	＜0.0001

*P 値： t 検定 vs -6 点の非劣性マージン

ISI スコアは 1 か月時点で一時的に増加したが、その後低下を示し、6 か月、12 か月時点で一定値に留まった（表 34）。

表 34　ISI スコアの推移

来院間隔	N	平均	SD	範囲	95%CI
ベースライン	60	4.2	3.1	1～12	3.4～5
1 か月	70	5.8	3.4	1～12	5～6.6
3 か月	69	4.6	2.9	1～12	3.9～5.3
6 か月	53	3.5	2.6	1～12	2.7～4.2
12 か月	62	3.6	3.1	1～12	2.8～4.4

手技時間については、ハンドピース留置から前立腺切除後の尿道カテーテル留置までの時間と定義された平均手技時間は 37.35 分であった。膀胱鏡ファイバーが破損し、スコープの交換が必要なため手技時間が 97 分要した症例が 1 例あったが、この手技による有害事象は認めていない。本品を用いた前立腺切除に要した平均切除時間は 7.97 分であった（表 35）。入院期間は平均 1.58 日で、2 例（2%）が手技同日に退院、59 例（58.4%）が 1 日以内に退院した。69 例（68.3%）はカテーテルを留置して退院し、手技後平均 3.918 日でカテーテルを抜去した。

表 35　手技時間及び切除時間

	N	平均	SD	範囲
手技時間(分)	100	37.35	13.54	15～97
切除時間(分)	101	7.97	3.16	2.5～17

前立腺体積については、3 か月時点で 41.2%の減少を認めた（表 36)。

表 36　前立腺体積の変化

来院間隔	N	平均	SD	減少率 %
ベースライン(mL)	101	107.4	20.2	-
3 か月(mL)	98	63.1	25.8	41.2

再手術、再介入に関して、手技後 24 か月までの間に、BPH 症状の悪化に伴う再介入を必要とした被験者は認めなかった。

2) 安全性評価（WATER II試験）

WATER II試験における安全性主要評価項目は、WATER 試験と同様、「手技後 3 か月までに発現した有害事象のうち、治験機器または治験手技と因果関係が「多分関連あり」または「明らかに関連あり」と判断された Clavien-Dindo グレード 2 以上または持続性のグレード 1 の有害事象が発現した被験者の割合」とされた。定義された有害事象は、46 例（45.5%）に発生し、試験デザインの目標である 65%未満を満たした（P＜0.0001)。有害事象の内訳は表 37 のとおりである。

表 37　手技後 3 か月までに発現した有害事象（Clavien-Dindo グレード別）

Clavien-Dindo グレード	事象名	手技と多分関連ありまたは明らかに関連あり		
		事象数	被験者数	% (N/101)
1 (持続性事象)	射精障害	15	15	14.9
	尿失禁	5	5	5.0
2	出血	8	6	5.9
	心臓障害	1	1	1.0
	排尿障害	2	2	2.0
	その他	2	2	2.0
	疼痛	1	1	1.0
	皮膚感染	1	1	1.0
	頻尿	1	1	1.0
	尿路感染	7	6	5.9
	尿意切迫	1	1	1.0
3a	出血	1	1	1.0
	排尿障害	1	1	1.0
	外尿道口狭窄	3	3	3.0
	尿道狭窄	1	1	1.0
	尿閉	1	1	1.0
	尿意切迫	1	1	1.0
3b	出血	6	6	5.9
	尿失禁	1	1	1.0
4a	出血	2	2	2.0
	心臓障害	1	1	1.0
	脳血管障害	1	1	1.0
4b	多臓器不全	1	1	1.0
		被験者別合計	46	45.5

手技後 6 か月時点までに発現し、CEC により治験手技または機器との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」または「関連あるかもしれない」と判定された重篤な有害事象は以下のとおりである（表 38）。最も多かった事象は出血 16 件 13 例（12.9%）であり、次に尿失禁 2 件 2 例（2.0%）であった。

表 38　手技後 6 か月時点までに発現した重篤な有害事象

事象名		明らかに関連あり			多分関連あり			関連あるかもしれない		
		件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
泌尿器系	出血	16	13	12.9	0	0	0.0	0	0	0.0
	排尿障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	腎機能障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.0
	外尿道口狭窄	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	尿失禁	2	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	尿意切迫	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0

非泌尿器系	貧血	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	心臓障害	2	2	2.0	1	1	1.0	1	1	1.0
	脳血管発作	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	多臓器不全	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0

また手技後 6 か月～24 か月の間に、治験手技または機器との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」または「関連あるかもしれない」と判定された重篤な有害事象は認めなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

(1) 本品の臨床的位置づけについて

申請者は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明した。

本システムの特徴は、リアルタイム超音波ガイダンスによる切除計画と、マッピングにより厳密に制御された前立腺切除術を行うことである。WATER 試験及び WATER II試験の結果から、本品は TURP と同等の有効性及び安全性を有することが示されたことから、本品は BPH に対する外科的治療の選択肢のひとつと位置づけられると考える。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて以下のように考える。

本邦における BPH に対する外科的治療の主流は、組織の切除・核出・蒸散を主体とする術式であり、本邦ガイドラインでは、推奨グレード A の標準的外科治療として、TURP、HoLEP、PVP 等が推奨されている。本治療においては、標準的外科治療の一つである TURP と比較した試験成績として WATER 試験が実施され、TURP と同等の有効性及び安全性を有することが確認されている。また本品は、ロボットシステムによりあらかじめ設定された範囲を迅速かつ正確に切除することから、切除時間短縮に伴う術者負担及び患者負担の軽減、及び技術の均てん化が期待される。よって本品を BPH に対する外科的治療の選択肢の一つとして本邦に導入する意義はあると考える。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の臨床的位置づけを薬物療法の効果が不十分な患者に対する外科的治療の選択肢のひとつとすることは妥当と考える。

(2) 海外臨床試験成績の本邦への外挿性について

申請者は、海外臨床試験成績の本邦への外挿性について、以下のように説明した。

1) 医療環境の違いについて

本邦及び米国の BPH に対する診療ガイドライン[1] [8]では、いずれも BPH に対しては、まず薬物治療が行われ、薬物治療の効果が不十分な場合に外科治療が考慮される。薬物治療を行う場合は、α1 遮断薬、5α 還元酵素阻害薬、PDE-5 阻害薬などが使用され、使用される薬剤に関しては

日米で同様である。薬物療法で効果が不十分な場合、または合併症を有する場合は外科治療を行う。

また、日米で行われている外科治療の種類はほぼ同様で、最も汎用されている術式は TURP であることも、両地域で同様である。WATER 試験における TURP 群での IPSS はベースラインで 22.2 点、6 か月来院時は 6.8 点であり、変化量は 15.1 点であった。鈴木ら[9]によると、日本人に対する TURP の治療成績は、前立腺切除量 20g 未満の症例で、ベースラインで 27.0 点、6 か月後で 9.6 点、変化量は 17.4 点、前立腺切除量 20g から 30g 以下の症例で、ベースラインで 28.9 点、6 か月後で 6.4 点、変化量は 22.4 点であり、WATER 試験の TURP 群のデータと比較して大きな差は認められなかった。

さらに、TURP の長期成績に関して、WATER 試験の 36 か月来院時の TURP 群における IPSS 変化量は 13.9 点であった。舛森ら[10]によると日本人における TURP 群の成績は、3 年後の IPSS 変化量が 11.1 点であり、長期的にも国内外で TURP の治療成績に差は認めなかった。

2) 人種及び解剖学的違いについて

正常な前立腺の大きさはクルミ大と言われており、一般的には 20mL 未満と言われている。これが鶏卵大ほどの大きさになると尿道を圧迫し排尿に関連する様々な症状が現れる。BPH における人種及び解剖学的違いとして、前立腺体積の違いが考慮される。

また、一般に日本人の前立腺は欧米人と比較して小さいと言われているが[11]、本邦における BPH 患者における前立腺体積に関しては、国内で 80 例に対して接触式レーザー前立腺蒸散術手術を行った報告[12]で平均 53.79 mL とされており、より大きなサイズの前立腺肥大量の事例としては、100mL 以上の BPH 症例に対して TURP を行った報告（最大で 137mL）がある[13]。

さらに、海外臨床試験において、WATER 試験で前立腺サイズが 30～80mL の症例、WATER II 試験では 80～150mL の症例と広く集積されており、日本人における BPH 患者の前立腺体積を網羅していると考えられる。

3) 臨床試験の対象患者について

本品は、BPH による下部尿路症状を有する男性の前立腺組織の除去に使用することを目的としている。本邦ガイドラインにおいて、BPH の定義は「前立腺の良性過形成による下部尿路機能障害を呈する疾患」なっており、これは WATER 試験、WATER II試験の選択基準にも合致する。

また、手術適応についても、国内外で差はなく、薬物療法による治療効果が不十分な場合に、外科手術が考慮される。海外臨床試験においても同様の患者選択基準が設定されている。

さらに、年齢について、海外臨床試験において登録された被験者の年齢（WATER 試験 66.0 歳、WATER II 試験 67.5 歳）は、本邦で報告されている手術対象患者（67.4～72.3 歳[13]）と同等であった。

以上を踏まえ、総合機構は以下の理由から海外臨床試験成績を本邦に外挿して評価を行うことは可能と考える。

・BPHに対する治療アルゴリズムは、国内外のガイドラインにおいて大きな差はなく、海外臨床試験における対象患者に対して実施されている標準的外科治療は、本邦及び欧米共にTURPであること。
・標準的外科治療のTURPの治療成績が国内外で同等であること。
・臨床試験の対象患者は、本邦におけるBPH患者の前立腺サイズを包含しており、また切除対象に応じて切除範囲を設定可能な本品の特性を踏まえると、解剖学的な人種差は、本品の有効性及び安全性に影響しないと考えられること。
・本品の原理上、ロボットシステムにおいて自動化された使用方法であるため、手技等の差が生じにくいと考えられること。

(3) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性について

申請者は、本品の有効性について以下のように説明した。

海外で 2 試験の臨床試験が実施された。WATER 試験において、標準的外科治療である TURP との無作為化比較試験が行われ、WATER II試験において、より大きな前立腺体積の患者を対象とした単群試験が実施された。それぞれの試験の患者選択基準の差分は前立腺体積のみで、対象となった前立腺体積は、WATER 試験では 30～80mL、WATER II 試験では 80～150mL であった。

①有効性主要評価項目について

有効性主要評価項目として、ベースラインからの IPSS 変化量が評価された。WATER 試験の IPSS 変化量においては、6 か月時点において本品群が 16.9 点、標準的外科治療である TURP 群 15.1 点であり、本品群の TURP 群に対する非劣性が示された。WATER II 試験においても、3 か月時点の IPSS 変化量の平均値は 16.5 点（6 か月時点で 17.4 点）であった。本品の長期的な成績に関しても試験間で大きな差はなく、本品は前立腺サイズに関わらず、同等の治療効果が得られる医療機器であると言える。

②副次評価項目について

副次評価項目として、QOL、排尿機能、性機能、手術手技に関する各関連スコアが評価された。

まず、IPSS-QOL スコアは、両試験で同様に低下し、その後長期に渡り、一定水準で維持された。また、WATER 試験において、性機能（IIEF、MSHQ-EjD）、排尿機能（Qmax、PVR）、再介入率については、本品群と TURP 群は同等であり、WATER II試験においてもこれらの評価項目に関して、設定された達成基準を満たした。前立腺体積減少率については、WATER 試験において本品群で TURP 群より低かったものの、IPSS を含めたその他の有効性評価項目への影響は認めなかった。

さらに、手技時間に関して、前立腺切除時間は、本品群で 3.9 分、TURP 群で 27.4 分であり、本品群は TURP 群に比べ有意に切除時間が短縮されていた。WATER II 試験における前立腺切除

時間も 7.97 分であり、前立腺体積に関わらず、切除時間が短縮されることが示された。一方で、止血処置等を含めた全体の手技時間は、本品群と TURP 群で大きな差は認めておらず、止血方法を含めた本品の適切な使用が求められる。

総合機構は、BPH に対する外科治療選択肢の一つとする本品の臨床的位置づけに鑑みて、以下の理由から、本品の有効性は担保されているとする申請者の説明は妥当と考える。

・WATER 試験、WATER II試験における対象患者が、本邦の BPH 患者の前立腺体積を包含していること。
・WATER 試験において、IPSS 及び BPH の各種関連スコアの改善又は維持が、標準的外科治療である TURP と同等であることが示されたこと。
・WATER II試験において、TURP の適応外となるような、前立腺体積の大きい BPH 患者においても、IPSS 及び BPH の各種関連スコアの改善、維持が示されたこと。

2) 安全性について

申請者は、本品の安全性について、以下のように説明した。

①安全性評価項目について

WATER 試験、WATER II試験ともに、安全性主要評価項目として、手技後 3 か月までに発現した有害事象のうち、治験機器または手技との因果関係がある症例の割合が評価された。

WATER 試験における有害事象の発現率は、本品群で 25.0%、TURP 群で 40.0%であり、本品群の TURP 群に対する非劣性が示された。WATER II試験における有害事象の発現率は 45.5%であり、規定された目標値である 65%未満を達成した。

②重篤な有害事象について

主要安全性評価項目で定義された有害事象のうち、重篤な有害事象と判断された事象としては、両試験ともに、出血が最も多く認められた。WATER 試験では、本品群と TURP 群で出血の発現頻度に差はなく、その他の重篤な有害事象の発現頻度も同等であった。

また、WATER II 試験において、WATER 試験と比較し、重篤な有害事象として出血の発現率が上昇していた。原因として、WATER II 試験では、止血法として電気凝固術を使用していないこと、及び前立腺のサイズが大きい患者を対象としたことが考えられる。

さらに、WATER 試験では 116 例中 46 例（39.7%）の症例に対して本品での治療後に電気凝固による止血を行い、残りの 70 例の症例に対してはバルーンカテーテルの牽引固定による止血を行った。一方で、WATER II 試験では 101 例中 98 例（97%）で本品治療後にバルーンカテーテルを留置し、18 時間牽引固定による止血が行われ、電気凝固による止血は行われなかった。その結果、WATER II試験では、重篤な有害事象としての出血が 12.9%発現し、本品治療後に輸血を必要とする出血が 10 例（9.9%）で認められた。

上記を踏まえ、現在では本品治療後の膀胱頸部への電気凝固による止血手順が確立されている。Elterman ら[15]は、アジア、ヨーロッパ、北米の 11 か国にて 2019 年後半から 2021 年 1 月の間に本品治療後の膀胱頸部への電気凝固術が行われた 2,089 例（平均前立腺サイズ：87 ± 44cc）における輸血率は 0.8%（17 例）であったと報告している。海外においては 2020 年に本品の市販後トレーニングプログラムが更新され、電気凝固術を行う手順が追加された。

以上を踏まえ、総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

本治療では、WATER 試験において、有害事象及びその発現率は標準的外科治療の一つである TURP と同等であり、より前立腺体積の大きい BPH 患者を対象とした WATER II試験においても、設定された安全性評価項目の基準が達成されたことから、本品の安全性が担保されているとする申請者の説明は受け入れ可能であると考える。

一方で、切除後の止血方法の違いにより、WATER 試験と WATER II試験において術後出血率に違いが生じていることから、本品による前立腺切除後には電気凝固による止血を含めた適切な処置が必要と考える。

加えて、WATER 試験、WATER II試験では認めていないが、海外市販後において不具合報告として直腸穿孔が[redacted]例（0.14%）報告されており、その原因について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

いずれの症例も、直腸壁までの距離がウォータージェットの最大深度を超えていることから、本品による高圧水噴射自体が穿孔の原因になったとは考えにくい。また前立腺被膜や膀胱の穿孔も認めていない。根本的な原因は不十分な麻酔による患者の体動、経直腸的超音波プローブの不適正使用などが関連した経直腸的超音波プローブ操作に伴う穿孔であると考えられる。

総合機構は、申請者の説明を踏まえ、以下の対策を講じた上であれば、本品の治療のリスクは許容可能な範囲であると考える。

・本品を用いた前立腺切除後の止血処置について、具体的な止血方法を明確にし、市販後トレーニングの内容に反映すること。
・海外市販後に報告されている直腸穿孔に関するリスクマネジメントを行い、具体的な対応方針を含めて注意事項等情報にて情報提供を行うとともに、市販後トレーニングの内容に反映すること。

(4) 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。

本品を安全に使用するため、以下の措置を講ずる。

①適正使用指針の作成

日本泌尿器科学会等の関連学会と連携し、以下の内容を盛り込んだ適正使用指針を作成する。

・本治療の適応基準
・トレーニングを含めた術者要件及び施設要件
・本品と標準的外科治療の治療成績の比較結果
・海外市販後不具合報告に関する情報
・使用方法に関する情報

②トレーニングの実施

本品を使用する医師及び医療スタッフを対象として、座学（作用機序、治療計画、手技手順、合併症の予防・対策等）、前立腺モデルを用いた実践トレーニング及びレビューを実施する。レビュー結果に応じて専門教育チームが追加のトレーニングを実施する。

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。

WATER II試験においては、止血方法の違いから、重篤な有害事象としての出血が WATER 試験より増加したことから、本品による前立腺切除後に適切な止血処置を行う必要があると考える。さらに本品は、高圧水噴射を用いてロボットシステムによる前立腺切除を行う本邦初の治療であることから、治療手順、使用方法に関して適切なトレーニングが必要である。加えて海外市販後に報告された有害事象に関して、適切な情報提供が必要と考える。

以上のことから、総合機構は、関連学会と連携し、本治療の適応基準や術者要件等を含めた適正使用指針を策定した上で、トレーニング等により本品の適正な使用に関する情報提供を行うことが適切であると判断した。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。

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＞

本品に予定される使用成績調査の計画概要を表 39 に示す。

表 39　使用成績調査実施計画の概要（案）

項目	概略
調査目的	本調査は、本品の製造販売後の使用実態下での安全性及び有効性を調査することを目的としている。
対象患者	承認に係る使用目的、効能又は効果、並びに使用方法に従って本品を使用する患者
症例数	100 例
施設数	最大5施設
設定根拠	安全性については、手技後30日までの、輸血に至るClavien-Dindo2イベント及びClavien-Dindo3以上のイベントとして定義される、安全性複合エンドポイントに対して、非劣性を示すことを主要評価項目として設定した。WATER試

項目	概略
	験およびWATER II試験の30日間の安全性複合エンドポイントの発現率がそれぞれ5.2%と18.8%であったため、平均は12%であった。症例を100例とした場合、発現率が10.5%以下であれば、非劣性を検出するための検出力は80%を超える（非劣性マージン10%）。 有効性については、IPSSの変化量を主要評価項目として設定した。シャムを対象とした臨床試験のメタアナリシス[16]では、IPSSスコアが平均6点の変化量を示し、本品では16点のスコア変化量が見込まれる。したがって、IPSSスコアの差が10点を超える場合、試験は成功したとみなし、試験の検出力は本品治療後6か月時点のIPSS変化量が10点を超える場合として算出した。30例を集積した際に少なくとも13.7点の減少があると仮定した場合、試験の検出力は90%以上となる。 以上のことから、安全性及び有効性の両方の評価を行うため、必要症例数を100例と設定した。
調査期間	製造販売承認取得から 3 年 9 か月（準備期間：18 か月、症例登録期間：12 か月、追跡調査期間：12 か月、解析期間：3 か月）
調査項目	• 被験者背景情報 • 既往歴 • IPSS • IPSS-QOL • Qmax • PVR • 入院日数 • 手技時間 • 有害事象
解析項目	• 安全性評価項目：手技後 30 日後までに発現した輸血に至る症例の割合、Clavien-Dindo 3 以上の有害事象の割合 • 有効性評価項目：ベースラインから 3 か月時点までの IPSS 変化量

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本邦における本品の使用実績がないことを踏まえ、本品を使用した症例の情報を一定症例数に達するまで収集し、本邦の実臨床下にて予定する有効性が得られること、想定されていない本品特有の有害事象が発生しないことを確認し、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが重要と判断した。

総合機構は、以上の説明を踏まえ、申請者が計画している使用成績調査案は妥当と判断した。

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、BPH に伴う下部尿路症状に適応されるシステムである。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

本邦ガイドラインによると、本邦における現状の BPH に対する外科手術療法は、①薬物療法の効果が不十分、②中等度から重度の症状、③尿閉・尿路感染症・血尿・膀胱結石などの合併症がある（又は危惧される）場合に適用が考慮される。本品は WATER 試験において、推奨グレード A の標準的外科治療である TURP との比較が行われ、有効性及び安全性に関して統計学的非劣性が示された。

したがって、総合機構は、本品の臨床的位置づけを薬物療法の効果が不十分な患者を適用対象とした手術適応の選択肢のひと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

BPH に対する国内外の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、治療アルゴリズム及び治療成績に大きな差はないと考えられること、解剖学的人種差がないことを踏まえ、海外臨床試験成績を本邦へ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、WATER 試験において、本品群におけるベースラインから手技後 6 か月の IPSS の変化量が、TURP 群と同等であったことが確認された。また IPSS の変化量に加え、IPSS QOL、手技時間、入院期間、IIEF、MSHQ-EjD、Qmax、PVR、ISI、及び EQ-5D についても、本品群は TURP 群と同等に改善又は治療前後で維持されることが示された。手技時間は両群で差を認めなかったが、手技時間のうち、前立腺切除時間に関しては、本品群において TURP 群より有意に短縮されていた。治療後の再介入率についても、2 群間で差は認めなかった。より前立腺体積の大きい症例を対象とした WATER II試験においても、WATER 試験と同等の IPSS 変化量を示し、有効性が示された。

次に、本品の安全性については、WATER 試験、WATER II試験ともに、手技後 3 か月までに発現した治験機器、治験手技と関連のある Clavien-Dindo グレード 2 以上または持続性のグレード１の有害事象が発現した被験者の割合で評価が行われた。

まず、WATER 試験において、本品群の発現率は 25%、TURP 群は 40%であり、統計学的非劣性が認められた。WATER II試験においては、本品での発現率は 45.5%であり、試験デザインの目標である 65%未満を満たした。重篤な有害事象については、WATER 試験においては本品群と TURP 群で差はなく、WATER II試験においては WATER 試験に比べて出血率がやや高い傾向にあった。出血率が増加した原因として、前立腺切除後の止血方法に違いがあったことが示され、本品の治療アルゴリズムとして適切な止血処置が行われるように市販後トレーニング等のリスク低減化措置が申請者から示された。

また、海外市販後に直腸穿孔（[redacted]例、0.14%）が報告されているが、不十分な麻酔による体動、経直腸的超音波プローブの不適切な操作に起因するものであり、これらに関しても適切に情報提供を行い、市販後トレーニング等に反映することでリスク低減化措置を行うことが示された。

以上のことを踏まえ、本治療においては、リスクに対しベネフィットが上回ると考えられることから、有効性及び安全性に関する評価は受け入れ可能と判断した。

(4) 製造販売後安全対策

本品は、ロボットシステムによる高圧水噴射を用いて前立腺切除を行う点で既存の外科治療と差分があることから、本品の操作手技や術後の有害事象発生時の対応等に関する情報提供が必要である。

以上を踏まえ、本品の製造販売後の安全対策については、各関連学会と連携し、本治療の適応基準や術者要件等を含めた適正使用指針を策定した上で、トレーニング等により本品の適正な使用に関する情報提供を行うことが適切であると判断した。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とした。

(5) 使用成績評価

本品は、本邦における使用実績がないことから、本邦の実臨床下にて予定する有効性が得られること、想定されていない本品特有の有害事象が発生しないことを確認する必要がある。また海外臨床試験において、止血方法の違いにより重篤な有害事象としての出血率が異なること、海外市販後に経直腸的超音波プローブに起因する直腸穿孔が報告されていることを踏まえ、本品の市販後成績に関するデータを収集し、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると考える。

よって、本品の本邦での使用実態を把握し、長期成績も含めた本品の本邦実臨床下での有効性及び安全性を確認するため、使用成績評価期間は 3 年 9 か月（準備期間：18 か月、症例登録期間：12 か月、追跡調査期間：12 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支えないと判断した。

＜使用目的＞

本品は前立腺肥大症（BPH）による下部尿路症状（LUTS）を有する男性の前立腺組織の切除及び除去に使用することを目的とする。

＜承認条件＞

1. 前立腺肥大症の外科手術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、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、治療に係る体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 関連学会により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、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 3 年 9 か月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

＜引用文献＞

[1] 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン 2017　第 1 版（日本泌尿器科学会），リッチヒルメディカル株式会社, 2017
[2] Measurement of Prostate Volume with MRI (A Guide for the Perplexed) : Biproximate Method with Analysis of Precision and Accuracy: Neil F et al., *Sci Rep.* 2020; 10(1): 575
[3] https://pubag.nal.usda.gov/catalog/6061972 (density listed in abstract for unfrozen raw potato)
[4] Aquablation～image-guided robot-assisted waterjet ablation of the prostate: initial clinical experience: Gilling, P et al., *BJU Int.* 2016; 117: 923–929
[5] Aquablation of the Prostate for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: One-Year Results: Gilling, P et al., *J Urol.* 2017; 197(6): 1565-1572
[6] Transurethral Resection of the Prostate: Marszalek, M et al., *Eur. Uro.* 2009; Suppl. 8: 504–512
[7] Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients?: Barry, M. J. *et al., J. Urol.* 1995; 154: 1770–1774
[8] Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE
[9] Treatment Results of Transurethral Resection of the Prostate by Non-Japanese Board-Certified Urologists for Benign Prostate Hyperplasia: Analysis by Resection Volume: Suzuki Y et al., *J Nippon Med Sch* 201.7;84(2):73-78
[10] The 12-year symptomatic outcome of transurethral resection of the prostate for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction compared to the urodynamic findings before surgery: Masumori N et al., *BJU Int.* 2010; 105(10): 1429-33
[11] Performance of prostate-specific antigen mass in estimation of prostate volume in Japanese men with benighn prostate hyperplasia: Masuda et al., *Int J Urol.* 2012; 19: 929-935
[12] Early Experiences of Contact Laser Vaporization of the Prostate using the 980nm High Power Diode Laser for Benign Prostatic Hyperplasia: Miyazaki H et al., *Low Urin Tract Symptoms.* 2018; 10(3): 242-246
[13] 前立腺容積 100mL 以上の前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術: 古谷 聖兒., 泌尿紀要 2005；51, 159-164
[14] Clinically and Statistically Significant Changes Seen in Sham Surgery Arms of Randomized, Controlled Benign Prostatic Hyperplasia Surgery Trials: Welliver, C et al., *J. Urol.* 2015; 194: 1682–1687
[15] Focal Bladder Neck Cautery Associated with Low Rate of Post-Aquablation Bleeding: Elterman DS et al., Can J Urol. 2021; 28(2): 10610-10613
[16] Clinically and Statistically Significant Changes Seen in Sham Surgery Arms of Randomized, Controlled Benign Prostatic Hyperplasia Surgery Trials: Welliver, C et al., *J. Urol.2015*; 194: 1682–1687