再審査報告書

平成 31 年 3 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|---|---|
| 類別 | 機械器具 12 理学診療用器具 |
| 一般的名称 | 超音波式ハイパーサーミアシステム |
| 販売名 | MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate2000 |
| 申請者名 | GE ヘルスケア・ジャパン株式会社 |
| 承認の使用目的、効能又は効果 | 症候性子宮筋腫の患者を対象に、腹部体外から、子宮筋腫組織に集束超音波を照射することにより筋腫組織を局所的に加熱、壊死させ、筋腫に伴う症状の改善を目的として使用する。 |
| 承認年月日<br><br>承認事項一部変更等年月日 | 平成 21 年 9 月 1 日<br><br>平成 25 年 6 月 14 日：併用可能な MR 装置追加等<br>平成 26 年 11 月 7 日：適応追加「骨転移がんを対象とした疼痛緩和」<br>トランスデューサの位置調整、治療ソフトウエアの改善<br>平成 30 年 5 月 25 日：適応削除「骨転移がんを対象とした疼痛緩和」 |
| 再審査期間 | 3 年間 |

## 1. 製造販売後調査全般

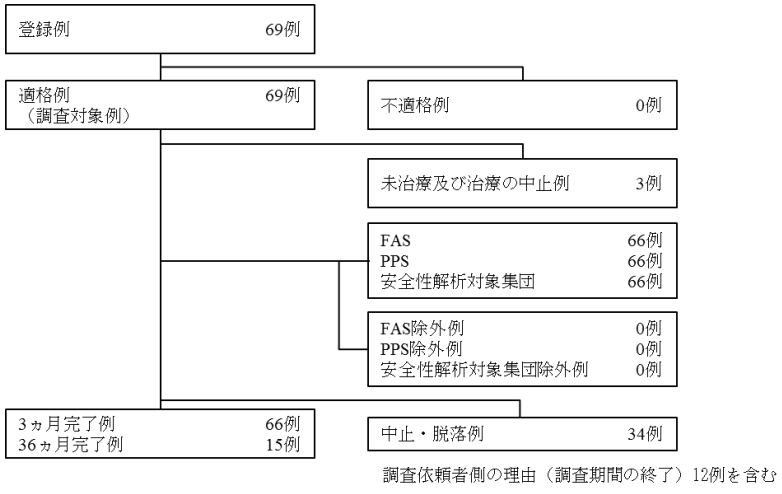
MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate2000（以下「本品」という。）は、MR 装置ガイド下で凹面状のトランスデューサから照射される超音波を体外から標的領域に集束させることにより、超音波エネルギーが焦点で熱エネルギーに変換され、標的領域の組織の温度を上昇（65～85℃）させ、組織を壊死させる収束超音波治療器である。平成 21 年に症候性子宮筋腫に伴う症状の改善を目的として承認された。その後、平成 26 年に骨転移がんを対象とした疼痛緩和の適応追加が行われたが、当該適応に対して他の治療法が主流となるなどの経緯から、平成 30 年に当該適応については承認事項の一部変更申請の手続きにより削除となっている。

本使用成績調査は、本品で治療を行った症候性子宮筋腫患者における本品の有効性及び安全性の調査を目的とし、66 症例（3 施設）を対象として使用成績調査報告書がまとめられた。

## 2. 使用成績調査の概要

本使用成績調査（以下「本調査」と言う。）の評価対象集団は、登録症例 69 症例のうち、未治療及び治療中止例 3 例を除いた 66 症例とした。未治療及び治療中止の理由は、治療予定日が調査期間終了日以降であった症例が 1 例、照射領域の特定不可能が 1 例、治療計画中に治療不可症例であると判断した症例が 1 例であった。なお、本品による治療 36 ヶ月後の追跡調査の完了症例数は 15 症例であった（図 1）。

図 1　症例構成図




※FAS（Full Analysis Set）：最大の解析対象集団
PPS（Per Protocol Set）：試験実施計画書に準じた集団

**(1) 患者背景**

本調査の調査対象となる患者は 18 歳以上で、妊娠中ではない症候性子宮筋腫患者であり、本調査の患者背景の内訳を表 1 に示す。本調査の対象患者はすべて閉経前であり、年齢は 40 歳代が 83.3%であった。子宮筋腫の治療歴では、症状緩解治療が行われていた割合が 13.6%（GnRH アゴニスト、NSAID 製剤等の治療歴：9 例）、侵襲的治療を受けていた割合が 3%（子宮内膜掻爬：1 例、FUS*：1 例）であった。

治療回数については、調査期間中に 2 セッション（1 ヶ月以内に 2 回目の治療を実施）はなかったが、再治療（初回治療から 1 ヶ月以上経過して 2 回目を実施）の症例が 1 例あった。

* FUS（Focused Ultrasound System）：収束超音波治療器

表 1　患者背景

| 項目 | | 分類 | 例数（%） | 平均±SD<br>（最小～最大） |
|---|---|---|---|---|
| 患者背景 | 年齢 | 30 歳未満<br>30 歳～39 歳<br>40 歳～49 歳<br>50 歳以上 | 0<br>5（7.6）<br>55（83.3）<br>6（9.1） | 44.8±3.6<br>（35～52） |
| | ホルモン状態 | 閉経前<br>閉経後 | 66（100）<br>0 | － |
| 子宮筋腫の治療歴 | 症状緩解の治療 | なし<br>GnRH アゴニスト<br>NSAID<br>EP 製剤<br>NSAID＋EP 製剤<br>漢方と鍼灸 | 57（86.4）<br>4（6.1）<br>2（3.0）<br>1（1.5）<br>1（1.5）<br>1（1.5） | － |
| | 過去の治療歴 | なし<br>子宮内膜掻爬<br>FUS | 64（97.0）<br>1（1.5）<br>1（1.5） | － |

**(2) 安全性**

1)　有害事象発現状況

有害事象発現状況については、66 例中 49 例において 100 件の有害事象が発現し、発現率は 74.2%（49 例/66 例）であった。主な有害事象の内訳は、腹痛、腰痛、治療部位の炎症、おりもの異常であったが、いずれも軽度～中等度であり、重篤な有害事象は認められていない。腹痛、腰痛、おりもの異常、熱感（治療部位の炎症）については、本調査及び申請時の海外ピボタル試験とも発現率は高く同様の傾向であった。一方、本調査では海外ピボタル試験に比べ、泌尿器系、消化器系、皮膚科系、および全身性の有害事象が少なく、神経系の有害事象はなかった。また、転帰が死亡及び後遺症ありの有害事象は認めなかった（表 2）。

表 2　使用成績調査と海外ピボタル臨床試験における有害事象

| | 使用成績調査 | | | 海外ピボタル試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **身体系統** | **有害事象名** | **発現件数** | **発現率（%）** | **有害事象名** | **発現件数** | **発現率（%）** |
| **発現件数／症例数** | | 100 件／66 例 | | | 271 件／109 例 | |
| **疼痛・不快感** | **腹痛** | 17 | 25.8 | 腹痛 | 46 | 42.2 |
| | **腰痛** | 16 | 24.2 | 腰痛 | 15 | 13.8 |
| | **熱感（治療部位の炎症）** | 10 | 15.2 | その他の疼痛 | 14 | 12.8 |
| | **痛み（腹痛・腰痛以外）** | 5 | 7.6 | 腹部の圧痛 | 10 | 9.2 |
| | **下腹部違和感** | 2 | 3.0 | 脚の疼痛 | 4 | 3.7 |
| | **右下肢違和感** | 1 | 1.5 | 不快感 | 2 | 1.8 |
| | **下肢浮腫** | 1 | 1.5 | | | |
| **婦人科系** | **おりもの異常** | 9 | 13.6 | おりもの異常 | 10 | 9.2 |
| | **月経不順** | 8 | 10.6 | 重度の月経 | 8 | 7.3 |
| | **外出血（不正性器出血）** | 7 | 10.6 | 急激な腹痛 | 5 | 4.6 |
| | **外出血（不正性器出血以外）** | 1 | 1.5 | 不正出血 | 1 | 0.9 |
| | **筋腫の増大** | 1 | 1.5 | おりもの | 1 | 0.9 |
| | **腫瘤の増大感** | 1 | 1.5 | | | |
| **泌尿器系** | **排尿障害** | 1 | 1.5 | 尿道痛 | 8 | 7.3 |
| | **膀胱炎** | 1 | 1.5 | 膀胱症状 | 6 | 5.5 |
| | **膀胱刺激症状** | 1 | 1.5 | 頻尿 | 6 | 5.5 |
| | | | | 尿路感染 | 4 | 3.7 |
| **消化器系** | **嘔気・嘔吐** | 2 | 3.0 | 吐き気と嘔吐 | 14 | 12.8 |
| | **おなかの張り** | 1 | 1.5 | 下痢 | 4 | 3.7 |
| | **下痢** | 1 | 1.5 | 便秘 | 3 | 2.8 |
| | **腸管運動低下** | 1 | 1.5 | 腸症状 | 2 | 1.8 |
| | | | | 鼓腸 | 1 | 0.9 |
| | | | | 腹部膨満 | 1 | 0.9 |
| **全身性** | **発熱** | 5 | 7.6 | 疲労 | 8 | 7.3 |
| | **悪寒** | 1 | 1.5 | 不快感 | 7 | 6.4 |
| | | | | 発熱 | 2 | 1.8 |
| **皮膚科系** | **湿疹** | 2 | 3.0 | 皮膚の熱傷 | 5 | 4.6 |
| | | | | 皮膚の発赤 | 4 | 3.7 |
| | | | | 水腫 | 4 | 3.7 |
| | | | | 皮膚の炎症 | 2 | 1.8 |
| | | | | 硬化 | 1 | 0.9 |
| | | | | 創痕 | 1 | 0.9 |
| **心血管系** | **血栓症** | 1 | 1.5 | | | |
| **神経系** | | | | 錯感覚 | 5 | 4.6 |

※　発現率の分母は症例数で計算

このうち本品との因果関係が否定できない有害事象は 41 例 85 件認められ、発症までの期間については、治療後 90 日以内と、長期調査対象の 91 日以降に分けて集計した結果、90 日以内が 79 件（39 例/66 例）、91 日以降が 6 件（4 例/49 例）であった。ほとんどの有害事象が 90 日以内に発現しており、91 日以降の有害事象はほとんど認められなかった（表 3）。

表 3　有害事象（因果関係が否定できない）発現状況一覧表（治療日から発現日までの日数別）

| | | | | 90 日以内 | | | 91 日以降 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 事象名 | 発現例数 | 発現件数 | 発現率（%） | 発現例数 | 発現件数 | 発現率（%） | 発現例数 | 発現件数 | 発現率（%） |
| | ***41*** | ***85*** | ***62.1*** | ***39*** | ***79*** | ***59.1*** | ***4*** | ***6*** | ***8.2*** |
| おなかの張り | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| おりもの異常 | 9 | 9 | 13.6 | 9 | 9 | 13.6 | 0 | 0 | 0 |
| 悪感 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| 右下肢違和感 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| 下肢浮腫 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| 下腹部違和感 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| 外出血（不正性器出血） | 6 | 6 | 9.1 | 6 | 6 | 9.1 | 0 | 0 | 0 |
| 外出血（不正性器出血以外） | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓症 | 1 | 2 | 1.5 | 1 | 2 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| 月経不順 | 7 | 7 | 10.6 | 4 | 4 | 6.1 | 3 | 3 | 6.1 |
| 湿疹 | 2 | 2 | 3.0 | 2 | 2 | 3.0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸管運動低下 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| 痛み（腰痛、腹痛以外） | 5 | 5 | 7.6 | 5 | 5 | 7.6 | 0 | 0 | 0 |
| 痛み（腰痛） | 14 | 14 | 21.2 | 13 | 13 | 19.7 | 1 | 1 | 2.0 |
| 痛み（腹痛） | 15 | 16 | 22.7 | 15 | 16 | 22.7 | 0 | 0 | 0 |
| 熱感（治療部位の炎症） | 6 | 6 | 9.1 | 5 | 5 | 7.6 | 1 | 1 | 2.0 |
| 排尿障害 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2.0 |
| 発熱 | 5 | 5 | 7.6 | 5 | 5 | 7.6 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔気・嘔吐 | 2 | 2 | 3.0 | 2 | 2 | 3.0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱刺激症状 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |

※　発現例数は、同一症例の最初に発現した有害事象を集計
※　集計行（最初のデータ行）の例数は事象が 1 件でも発現した症例数、件数は件数の合計、
　　発現率の分母は 90 日以内（66 症例）、91 日以上（49 症例）で計算

なお、本調査における長期成績（表 3：91 日以降）に関しては、収集された症例数が少なかったため、海外長期臨床試験として 36 ヶ月のフォローアップを行った継続アクセス試験と、12 ヶ月のフォローアップを行った海外ピボタル試験の結果と比較し、長期安全性について検討した（表 4）。継続アクセス試験で発生した有害事象の種類は多かったものの、事象のほとんどは軽度であったことが確認された。また、有害事象の発生傾向にも増加は認められておらず、本品の長期安全性に問題はないと考えられた。

表 4　海外ピボタル試験と継続アクセス試験における有害事象

| | 海外ピボタル臨床試験（n=109） | | | 継続アクセス試験（n=160） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **身体系統** | **有害事象名** | **発現件数** | **発現率（%）** | **有害事象** | **発現件数** | **発現率（%）** |
| **発現件数／症例数** | | **204 件/109 例（1.87 件/例）** | | | **281 件/160 例（1.75 件/例）** | |
| **疼痛・不快感** | 腹痛 | 46 | 42.2 | 痙性腹痛 | 13 | 8.1 |
| | | | | 腹痛 | 7 | 4.4 |
| | | | | 体位性の腹痛 | 1 | 0.6 |
| | | | | 腹痛 ― 照射に関連 | 11 | 6.9 |
| | | | | 腹圧 | 3 | 1.9 |
| | 腹部の圧痛 | 10 | 9.2 | 腹部圧痛 | 5 | 3.1 |
| | | | | 体位性の背部痛 | 17 | 10.6 |
| | 腰痛 | 15 | 13.8 | 腰背部痛 ― 照射に関連 | 6 | 3.8 |
| | | | | 下肢痛 | 1 | 0.6 |
| | | | | 下肢痛 ― 照射に関連 | 14 | 8.8 |
| | | | | 体位性の頸部痛 | 2 | 1.3 |
| | その他の疼痛 | 14 | 12.8 | その他の疼痛 | 12 | 7.5 |
| | | | | 体位性の疼痛 | 10 | 6.3 |
| | | | | 皮膚痛 | 1 | 0.6 |
| | | | | 皮膚痛 ― 照射に関連 | 1 | 0.6 |
| | | | | 治療部位の疼痛 ― 照射に関連 | 1 | 0.6 |
| | | | | 照射痛 | 9 | 5.6 |
| | 脚の疼痛 | 4 | 3.7 | | | |
| | 不快感 | 2 | 1.8 | | | |
| **婦人科系** | 急激な腹痛 | 5 | 4.6 | 痙性腹痛 | 4 | 2.5 |
| | | | | 腹痛 | 2 | 1.3 |
| | | | | 月経異常 | 1 | 0.6 |
| | おりもの異常 | 10 | 9.2 | 膣分泌物異常 | 11 | 6.9 |
| | おりもの | 1 | 0.9 | | | |
| | | | | 無月経 | 1 | 0.6 |
| | | | | 子宮熱傷 | 2 | 1.3 |
| | 重度の月経 | 8 | 7.3 | 過多月経 | 11 | 6.9 |
| | | | | のぼせ | 1 | 0.6 |
| | | | | 月経痛 | 7 | 4.4 |
| | 不正出血 | 1 | 0.9 | 出血 | 1 | 0.6 |
| | | | | 膣出血 | 4 | 2.5 |
| | | | | 筋腫症状の悪化 | 1 | 0.6 |
| **泌尿器系** | 尿道痛 | 8 | 7.3 | 排尿困難 | 7 | 4.4 |
| | | | | 血尿 | 2 | 1.3 |
| | | | | 腎臓部痛 | 1 | 0.6 |
| | 頻尿 | 6 | 5.5 | 頻尿 | 1 | 0.76 |
| | | | | 尿失禁 | 2 | 1.3 |
| | | | | 尿閉 | 2 | 1.3 |
| | 尿路感染 | 4 | 3.7 | 尿路感染症 | 3 | 1.9 |
| | 膀胱症状 | 6 | 5.5 | | | |
| **消化器系** | | | | 虫垂炎 | 1 | 0.6 |
| | | | | 分泌異常 | 1 | 0.6 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 腸症状 | 2 | 1.8 | 腸症状 | 1 | 0.6 |
| | 腹部膨満 | 1 | 0.9 | | | |
| | 鼓腸 | 1 | 0.9 | | | |
| | 便秘 | 3 | 2.8 | 便秘 | 2 | 1.3 |
| | 下痢 | 4 | 3.7 | 下痢 | 7 | 4.4 |
| | 吐き気と嘔吐 | 14 | 12.8 | 悪心／嘔吐 | 26 | 16.3 |
| | | | | 上腹部痛 | 1 | 0.6 |
| **全身性** | | | | 造影剤アレルギー | 1 | 0.6 |
| | 疲労 | 8 | 7.3 | 疲労 | 8 | 5 |
| | 発熱 | 2 | 1.8 | 発熱 | 5 | 3.1 |
| | | | | 塞栓形成後症候 | 1 | 0.6 |
| | | | | ウイルス疾患 | 1 | 0.6 |
| | 不快感 | 7 | 6.4 | | | |
| **皮膚科系** | 皮膚の熱傷 | 5 | 4.6 | 蜂巣炎 | 1 | 0.6 |
| | 皮膚の発赤 | 4 | 3.7 | 硬化 | 3 | 1.9 |
| | 水腫 | 4 | 3.7 | 背部の高度色素沈着 | 1 | 0.6 |
| | 皮膚の炎症 | 2 | 1.8 | 発疹 | 11 | 6.9 |
| | 硬化 | 1 | 0.9 | 臍分泌物 | 1 | 0.6 |
| | 創痕 | 1 | 0.9 | 脂肪壊死の悪化 | 1 | 0.6 |
| **神経系** | 錯感覚 | 5 | 4.6 | 不安 | 1 | 0.6 |
| | | | | 頭痛 | 2 | 1.3 |
| | | | | 顔面麻痺 | 1 | 0.6 |
| | | | | 偏頭痛 | 1 | 0.6 |
| | | | | 感覚異常 | 7 | 4.4 |
| | | | | 血管迷走神経反応 | 2 | 1.3 |
| | | | | 視覚障害 | 1 | 0.6 |
| **心血管系** | | | | 血腫 | 1 | 0.6 |
| | | | | 低血圧 | 3 | 1.9 |
| | | | | 静脈炎 | 2 | 1.3 |
| | | | | 動悸 | 1 | 0.6 |
| | | | | 血栓性静脈炎 | 2 | 1.3 |
| | | | | 静脈血の浸潤 | 2 | 1.3 |
| **血液系** | | | | 貧血* | 1 | 0.6 |
| **筋骨格系** | | | | 腹膜壁熱傷 | 2 | 1.3 |
| | | | | 腹直筋熱傷 | 1 | 0.6 |

※　発現率の分母は症例数で計算

2)　重点調査項目

重点調査項目として、ⅰ．「皮膚熱傷」、「神経損傷」の発生状況、ⅱ．再治療における安全性、ⅲ．治療実施後の妊娠症例の 3 つについて調査を行った。

i.　「皮膚熱傷」、「神経損傷」について

臨床試験時の有害事象のうち手技関連で発生したものと判断された「皮膚熱傷」、「神経損傷」の発生状況については、本調査において皮膚熱傷は認めず、神経損傷の可能性がある有害事象として、「右尺骨径部痛」、「仙骨部の痛み」及び「右下肢違和感」の 3 例（4.5%）を認

めたが、いずれも軽度であり、重篤な有害事象はなかった（表 5)。なお、調査の結果、調査担当医師は「仙骨部の痛み」と「右下肢違和感」については「神経損傷による有害事象ではない」と、また「右尚径部痛」については、「神経損傷による有害事象ではない可能性が高い」とコメントしている。

表 5　神経損傷が疑われた有害事象一覧

| 有害事象の概要 | 程度 | 重篤/非重篤 | 転帰 | 因果関係 * |
|---|---|---|---|---|
| **右尚径部痛** | 軽度 | 非重篤 | 回復 | 可能性大 |
| **仙骨部の痛み** | 軽度 | 非重篤 | 回復 | 関連あり |
| **右下肢違和感** | 軽度 | 非重篤 | 回復 | 関連あり |

* 本装置による治療との因果関係

ii.　本品による再治療における安全性について

調査期間中に 2 セッション治療を行った症例はなかったが、既に本品による初回治療を受けていた患者の、本調査期間中における 2 回目の治療（1 ヶ月以上経過後の再治療）の症例が 1 例あった。治療 7 日後に 37℃前後の発熱、23 日後に腹痛を発症したが、いずれも軽度の事象で転帰は回復しており、通常の治療でも見られる事象であった。

また、本品は承認時、本品による治療後に再発した場合、次の治療に与える影響等について十分な検証がされていないことから、再審査時には使用成績調査に加え、海外臨床試験の長期成績を併せて評価することとされていた。その結果、海外で行われた継続アクセス試験において、合計 18 個の筋腫を対象に再治療が実施されたが、再治療に関連する有害事象は報告されなかった。また再治療症例における重篤な有害事象も認めなかったことから、本品による再治療に特有の安全上の問題はないと考えられた。

iii.　本品による治療実施後の妊娠症例について

本調査の追跡調査期間中､本品による治療[redacted]ヶ月後に妊娠が確認された症例を 1 例認め、患者から妊娠後に腹痛、腹部膨満感の症状の訴えがあった。調査の結果、患者は本品による治療後も子宮筋腫が残存しており、その後の妊娠による筋腫の症状の増悪と考えられ、担当医師によると、本品との関連性はないとのことであった。なお、当該患者は治療前から妊娠を望んでおらず、その後、患者本人及び家族の希望により妊娠[redacted]週で人工中絶となった。

以上より、本品の安全性についてあらためて評価すべき事項、注意すべき事項はないと考えられる。

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。）は、以上の結果から本品の安全性について特段の対応等を新たに講じる必要がある問題点はないものと判断した。

### (3) 有効性

有効性評価対象症例における、症状重症度スコア（SSS）について、主要評価項目かつ重点調査項目である長期有効性（12 ヶ月以上）、及び副次評価項目である有効性（3 ヶ月）を表 6 に示す。SSS 換算平均値は治療前 46.0、3 ヶ月後 22.8、12 ヶ月後 20.9、36 ヶ月後 15.2 であり、治療後 3 ヶ月後までに急速に減少、その後徐々に減少が続き、治療前・当日に比べて有意な改善が見られた

表 6　症状重症度スコア（SSS）平均の変化（実測値）

| 時期 | SSS 換算平均値 | | | | 症状重症度スコアの改善[*1] | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mean | SD | 95%信頼区間 | N | Mean | SD | 95%信頼区間 | 検定[*2] |
| 治療前・当日 | 66 | 46.0 | 20.7 | (40.9- 51.1) | | | | | |
| 3 ヵ月後 | 66 | 22.8 | 17.9 | (18.4- 27.2) | 66 | 23.2 | 18.4 | (18.7- 27.7) | <.0001 |
| 6 ヵ月後 | 47 | 24.5 | 17.2 | (19.4- 29.5) | 47 | 25.1 | 22.7 | (18.4- 31.7) | <.0001 |
| 12 ヵ月後 | 39 | 20.9 | 16.1 | (15.7- 26.1) | 39 | 29.4 | 23.5 | (21.8- 37.0) | <.0001 |
| 18 ヵ月後 | 36 | 18.2 | 16.3 | (12.7- 23.7) | 36 | 31.9 | 23.3 | (24.0- 39.7) | <.0001 |
| 24 ヵ月後 | 26 | 21.3 | 17.3 | (14.3- 28.3) | 26 | 31.1 | 28.2 | (19.8- 42.5) | <.0001 |
| 30 ヵ月後 | 20 | 17.5 | 19.9 | (8.2- 26.8) | 20 | 35.3 | 24.8 | (23.7- 46.9) | <.0001 |
| 36 ヵ月後 | 16 | 15.2 | 14.1 | (7.7- 22.8) | 16 | 42.8 | 24.0 | (30.0- 55.6) | <.0001 |

*1 「治療前・当日の SSS 換算平均値」－「各時点の SSS 換算平均値」

*2 対応のある t 検定

症状重症度スコア（SSS）10 ポイント以上改善した割合は、実測値での解析の結果、3 ヶ月後 69.7%（66 例）、24 ヵ月後 73.1%（26 例）、36 ヵ月後 93.8%（16 例）であった（表 7）。

表 7　症状重症度スコア（SSS）10 ポイント以上改善率（%）（実測値）

| 時期 | N | 10 ポイント以上改善数 | 10 ポイント以上改善率（%） | 95% 信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| 3 ヵ月後 | 66 | 46 | 69.7 | (57.1- 80.4) |
| 6 ヵ月後 | 47 | 34 | 72.3 | (57.4- 84.4) |
| 12 ヵ月後 | 39 | 29 | 74.4 | (57.9- 87.0) |
| 18 ヵ月後 | 36 | 28 | 77.8 | (60.8- 89.9) |
| 24 ヵ月後 | 26 | 19 | 73.1 | (52.2- 88.4) |
| 30 ヵ月後 | 20 | 18 | 90.0 | (68.3- 98.8) |
| 36 ヵ月後 | 16 | 15 | 93.8 | (69.8- 99.8) |

SSS がベースライン時から 3 ヶ月後に高くなった症例を 66 例中 3 例認めた。1 例目は SSS が治療前：25→3 ヶ月後：34 と上昇していることを調査担当医に確認したところ、当該症例は治療前に GnRH を使用していたため、そもそも治療前 SSS が 50～60 程度はあったと考えられる、との回答を得た。2 例目は SSS が治療前：19→3 ヶ月後：28 と上昇しており、3 ヶ月後の追跡調査の結果、治療範囲外の筋腫増大の影響による疲労感などの増悪が考えられた。3 例目は SSS 項目のうち疲労感が 2 段階悪化したが、特に考えられる要因は不明であった。

次に、本調査で得られた結果と過去に行われた各臨床試験の結果を比較した（表 8）。SSS 平均の変化において、本調査では他の臨床試験に比べ、ベースラインの SSS が低く、SSS のポイント減少は臨床試験に比べて少なかったが、すべての時点において 20 ポイント以上の改善を示した。また、表 9 に示すように SSS 10 ポイント以上改善率では、本調査では海外ピボタル試験や継続アクセス試験と同様の改善を示し、24 ヵ月、36 ヵ月においても 70%以上の改善率を維持し、海外ピボタル試験で有効とされた「治療 6 ヶ月後の SSS スコアが 10 ポイント以上改善した割合が 50%以上」を満たしていた。

表 8　症状重症度スコア（SSS）平均の変化

| 臨床試験名略称<br>・使用成績調査 | ベースライン | 6 ヵ月後 | 12 ヵ月後 | 24 ヵ月後 | 36 ヵ月後 |
|---|---|---|---|---|---|
| 海外ピボタル試験 | 62.0 （104） | 34.6<br>（104） | 36.9<br>（58） | | |
| 継続アクセス試験 | 61.4 （160） | 32.3<br>（145） | 34.1<br>（107） | 31.5<br>（78） | 23.7<br>（28） |
| 使用成績調査 | 47.5 （66） | 23.0<br>（47） | 20.5<br>（39） | 21.7<br>（26） | 16.9<br>（16） |

（ ）内は N 数

表 9　症状重症度スコア（SSS）10 ポイント以上改善率（%）

| 臨床試験名略称<br>・使用成績調査 | 6 ヵ月後 | 12 ヵ月後 | 24 ヵ月後 | 36 ヵ月後 |
|---|---|---|---|---|
| 海外ピボタル試験 | 76.1 （109） | 70.7 （58） | | |
| 継続アクセス試験 | 78.6 （145） | 76.6 （107） | 80.8 （78） | 82.1 （28） |
| 使用成績調査 | 72.3 （47） | 74.4 （39） | 73.1 （26） | 93.8 （16） |

（ ）内は N 数

以上より、本品の有効性に関するあらたな懸念はないと考え、本品の有効性は認められると考えられる。

総合機構は、以上の結果から有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

### (4) 特別な背景を有する患者

本調査において高齢者、小児などの特別な背景を有する患者への使用はなかった。

## 3. 不具合及び感染症

再審査期間中に収集された不具合事象のうち、重篤な不具合や、使用上の注意から予測できない未知の不具合の発現はなかった。

総合機構は、申請者の説明は妥当と判断し、特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

## 4. 研究報告

本品の不具合もしくは本品の使用による感染症により、重大な疾病、障害もしくは死亡が発生するおそれがあること、本品の不具合もしくは本品の使用により感染症の発生傾向が著しく変化したこと、または本品が承認を受けた効能もしくは効果を有しないことを示すような研究報告はなかった。

## 5. 重大な措置、海外からの情報

本品について、再審査期間中における外国措置報告、回収、販売中止等を講じた措置はなかった。

## 6. 承認条件

本品に承認時に付与された承認条件は、以下のとおりである。

| |
|---|
| ＜承認条件＞<br>本装置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、本装置の有効性、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じること。 |

関連学会（日本産婦人科学会）から認定を受けたトレーニングプログラム（表 12）を受講し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で医師が治療を実施していることを確認している。

表 12　トレーニングプログラム概要

| 名称 | 目的 | 対象 |
|---|---|---|
| 症例検討プログラム（基礎編） | a.MRgFUS*基礎知識の習得<br>b.MRgFUS*治療の流れの理解<br>c.適用基準、除外基準、有害事象の理解 | ・治療可否判断を行う医師<br>・治療に携わる医療従事者（医師、技師、看護師） |
| 操作トレーニングプログラム（基礎とシステムオペレーション概要） | a.MRgFUS*基礎知識の習得<br>b.MRgFUS*治療の流れの理解 | ・実際の操作に携わる医師、又は技師 |
| 操作トレーニングプログラム（MRgFUS 子宮筋腫治療に関する操作トレーニング） | a.スクリーニング画像取得方法の理解<br>b.治療前準備、患者管理知識の理解<br>c.子宮筋腫治療における操作方法の理解 | ・実際の操作に携わる医師、又は技師 |
| 操作トレーニングプログラム（ハンズオン操作トレーニング） | a.治療前準備、患者管理の習得<br>b.子宮筋腫治療における操作方法の習得 | ・実際の操作に携わる医師、又は技師 |
| 操作トレーニングプログラム（アドバンスト・トレーニング） | a.実際の MRgFUS*治療経験を元にしたより深い理解 | ・実際の操作に携わる医師、又は技師（5～10 症例経験後） |
| 症例検討プログラム（個別症例検討編） | a.適用基準、除外基準の実際<br>b.超音波照射における注意点の実際 | ・治療可否判断を行う医師 |
| 操作トレーニングプログラム（オンサイト操作トレーニング） | a.治療前準備、患者管理の実際<br>b.子宮筋腫治療における操作方法の実際 | ・実際の操作に携わる医師、又は技師 |

*　MRgFUS：MR Guided Focused Ultrasound System
（本装置である MR ガイド下集束超音波治療器を示す略式名称）

機構は、申請者の対応は妥当であり、承認条件は満たされていると判断した。なお、本承認条件については、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保のために、今後も本品の有効性、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ことが望ましいと考える。従って、承認条件については引き続き適切に対応することが妥当であると機構は判断した。

## 7.　総合評価

以上の有効性及び安全性の評価に基づき、本品の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）であると総合機構は判断した。