

2014 年 5 月 7 日

お客様各位

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
メディカルカンパニー
エチコン サージカルケア事業部

**モルセレーターデバイスを使用した細切除去術に関する安全性
及びエチコン製モルセレーターデバイスの販売停止に関するお知らせ**

エチコン製モルセレーターを施設で利用する方にお知らせください。

拝啓 時下ますますご隆昌のこととお慶び申し上げます。平素はひとかたならぬご高配を賜り、厚くお礼申し上げます。

さて、2014 年 4 月 17 日、腹腔鏡下の子宮摘出術および筋腫核出術に用いる腹腔鏡下用電動式モルセレーターを使用した細切除去術に関して、米国食品医薬品局 (FDA) から安全性通知 (Safety Communication) が発行されました。医療従事者と患者向けに発行した安全性通知の内容は、以下のとおりです。

「子宮筋腫がある女性の腹腔鏡下の子宮摘出術または子宮筋腫核出術に腹腔鏡下用電動式モルセレーターを使用した細切除去術を実施した場合、想定されていなかった癌組織、特に子宮肉腫があった場合に子宮以外の場所に播種させるリスクがある。症候性の子宮筋腫患者を治療する際は、医療従事者と患者は他の選択肢を慎重に考慮すべきである。現時点で参照できる知見を根拠とした場合、FDA は、子宮筋腫に対する腹腔鏡下の子宮摘出術または子宮筋腫核出術に腹腔鏡下用電動式モルセレーターを使用した細切除去術を施行することを奨励しない。」

エチコンはお客様と患者様を第一に考えています。製品の安全と有効な使用には万全を期しており、これまで、当社製モルセレーターデバイスの使用において、悪性腫瘍組織、悪性組織の疑いがある組織の細切除去術に用いた場合、及びその悪性組織の播種に関し、添付文書の使用上の注意欄にて注意喚起を行っております。しかしながら、本安全性通知を受けて、FDA の提言ならびにエチコンの内部調査に準じて、当社はモルセレーターデバイスの販売活動 (販売、流通、プロモーション) を世界的に停止する決定をしました。この処置は、症候性の子宮筋腫患者に対する細切除去術の役割を FDA および医学界が再定義するまでのものです。2014 年 4 月 17 日付の FDA 安全性通知は、FDA のウェブサイトに掲載されています。

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm>

今回の処置は製品回収ではありません。本文書は 2014 年 4 月 17 日付の FDA 安全性通知の周知を目的としています。FDA には本文書の配布を通知しています。

日本で販売停止となる製品は、モルセレータ、モルセレックス[®]、ガインケアモータードライブユニットです。

【対象規格】

製品番号	製品名	入数/箱	JAN コード
MX0100	モルセレックス ^{*1}	5 個	4987482110006
DV0015	モルセレータ ^{*2}	5 個	4987482353854
MD0100	ガインケアモータードライブユニット ^{*3}	1 台	4987482208796
MD0200	シグマジェネレーター ^{*4}	1 台	4987482101806

*1: 販売名: モルセレックス 認証番号: 223ADBZX00131000 JMDN コード: 35326002

クラス: II 管理医療機器 最小発注単位: 箱

*2: 販売名: GYNECARE ラパロ用モルセレータ 承認番号: 21200BZY00114000 JMDN コード: 35326002

クラス: II 管理医療機器 最小発注単位: 箱

*3: 販売名: OPERA STAR システム 承認番号: 21200BZY00113000 JMDN コード: 35326002

クラス: II 管理医療機器 最小発注単位: 箱

*4: 販売名: モルセレックス シグマ ジェネレーター 認証番号: 226ADBZX00004000

JMDN コード: 35326002 クラス: II 管理医療機器 最小発注単位: 箱

子宮筋腫(平滑筋腫)は女性にもっとも多い腫瘍です。50歳になるまでに少なくとも1つの筋腫を持つ女性は70～80%に達するとみられ、このうち15～30%は重度の症状を経験します[Bulun E. 2013]。

安全性通知でFDAが指摘するように、腹腔鏡下の子宮摘出術または筋腫核出術は、腹式の子宮摘出術や筋腫核出術と比較し、術後の回復期間が短く、感染リスクも抑制されるなどの利点があるため、多数の女性に選択されています。これらの腹腔鏡下手術の多くが細切除去用デバイスにより可能になりました。米国では毎年、子宮筋腫の核出または破壊に、約200,000件の子宮摘出術、約30,000件の筋腫核出術、数千件の選択的子宮動脈塞栓術や高密度焦点式超音波療法が実施されています[Wu JM. et al. AJOG 2007]。腹腔鏡下用電動式モルセレーターを使用した細切除去術による腹腔鏡下手術も行われます。細切除去術は癌組織を子宮以外の場所に播種させるリスクがあります。エチコン製の腹腔鏡下用電動式モルセレーターには、悪性組織や悪性組織であることが疑われる組織の細切除去術に用いた場合に関して、およびその悪性組織の播種に関して、常に警告が表示されています。術後の組織診断で子宮悪性組織が偶然に見つかった場合に細切除去術が及ぼす影響は、複数の研究で報告されています。Perri T. et al.、Park JY. et al.、Oduyebo T. et al.は有害作用を報告していますが、Morice P. et al.は無症候生存率または全生存率に相違はないと報告しています[Perri T. 2009、Park JY. 2011、Oduyebo T. 2014、Morice P. 2003]。

子宮平滑筋肉腫は稀であるものの非常に悪性度が高く、子宮悪性疾患全体では1.5%、子宮肉腫では30%を占めます。転移のない平滑筋肉腫では、確立されている治療的治療は外科的全摘出だけです。子宮平滑筋肉腫は稀であるものの、手術が適応となる女性のどの程度までにリスクがあるのかは、文献や解釈によって大きく異なります(下表を参照ください)。Kho K および Nezhath C.は、腹腔鏡下用電動式モルセレーターを使用した細切除去術のリスクを評価した最近の見解で、「調査集団も含めたデータの不均一性、発表バイアスの可能性を考えると、ひとつのリスク推定のためにデータを統合することは複雑であり、過誤を招きやすい」と述べています[Kho KA. 2014]。

FDAの安全性通知では、下記の研究を取り上げた上で、子宮筋腫に対して子宮摘出術および筋腫摘出術を受ける患者における平滑筋肉腫の有病率は498人中1人、想定されていなかった子宮肉腫があった割合は352人中1人であったと算出しています。

著者	発表年	研究期間	患者数	子宮肉腫数(%)	平滑筋肉腫数(%)
Leibsohn et al.	1990 年	1983～1988 年	1429 人	7 人 (0.49%)	7 人 (0.49%)
Reiter et al.	1992 年	1986～1989 年	104 人	0 人	0 人
Parker et al.	1994 年	1988～1992 年	1332 人	3 人 (0.23%)	1 人 (0.08%)
Takamizawa et al.	1999 年	1983～1997 年	923 人	2 人 (0.22%)	1 人 (0.11%)
Sinha et al.	2008 年	1998～2005 年	505 人	2 人 (0.4%)	2 人 (0.4%)
Kamikabeya et al.	2010 年	1987～2008 年	1364 人	2 人 (0.15%)	1 人 (0.07%)
Rowland et al.	2011 年	2006～2011 年	1115 人	5 人 (0.45%)	3 人 (0.27%)
Leung et al.	2012 年	1996～2005 年	1297 人	3 人 (0.23%)	3 人 (0.23%)
Seidman et al.	2012 年	2005～2010 年	1091 人	2 人 (0.18%)	1 人 (0.09%)
合計			9160	26 (0.28%)	19 (0.21%)

この状況に加えて、子宮内膜癌などの他の婦人科悪性疾患に比べて、術前の平滑筋肉腫診断は難しいという状況もあります[AAGL Member Update: Disseminated Leiomyosarcoma with Power Morcellation- Update #2]。

2014年4月17日付のFDAの安全性通知では、子宮筋腫に対する腹腔鏡下の子宮摘出術や子宮筋腫核出術に腹腔鏡下用電動式モルセレーターを使用した細切除去術を施行することは奨励されていません。この問題の解明を進め、腹腔鏡下用電動式モルセレーターを使用した細切除去の適切な使用法に関する知見を提示するため、FDAは産婦人科医療機器諮問委員会の公開討議を開催する予定です。

腹腔鏡下用電動式モルセレーターの製造業者である当社は、自社製品の安全と有効な使用に関して、医療従事者に情報を提供していきます。患者と医師は手術に代わる治療法のリスクとベネフィットを話し合い、患者が情報を把握した上で治療法を受け入れるか拒否するかを自主的に判断できるように確保する必要があります[ACOG Committee Opinion 439 Informed Consent]。最近まで、筋腫に悪性腫瘍があるリスクは 10,000 人当たり 1 人であると広く助言されていました[Hampton T. 2014]。この割合は現在では見解が分かれます。

以上のことから、症候性子宮筋腫がある患者の治療アルゴリズムは再評価が必要であることに当社も同意します。悪性疾患リスクを証明するための術前評価は、洗練の余地があると思われます。パパニコロー塗抹標本、子宮内膜生検、骨盤 MRI または超音波検査を含めて、Hagemann IS. et al. は子宮細切除術を予定する患者の術前評価に関するガイドラインを提案しています[Hagemann IS. 2011]。このほかにも Goto a. et al. は、磁気共鳴画像法(MRI)が有用である可能性を研究しています[Goto A. 2002]。

また、疫学データは 1983 年にまで遡るものを含め、いずれもレトロスペクティブであるため、プロスペクティブ登録に含まれる現実的なデータがあれば、当座の亜集団における実際の割合に新たな知見が得られる可能性があります。AAGL は 2 回目のメンバーアップデート(2014 年 3 月 25 日)で「発症率や術前診断など、この問題に関する臨床上の疑問は、ACAR(AAGL Consortium of Advanced Research)を通して対応できるであろう」と述べています。

治療アルゴリズムの評価には、こうした手術で細切除去器を利用する際に安全性が適切に確保されているかの評価を含める必要があります。これには、組織播種を解消または制限する細切除去バッグなどの閉鎖システムの利用、手術前後の適切な組織の取り扱いや灌流などの軽減処置があります。

当社は、症候性子宮筋腫患者を対象とした最新の治療ガイドラインで有用性が再度明確にされるまで、細切除去術製品の販売を停止することを決定しました。婦人科領域のこの治療法を進展する取り組みは継続し、電気式細切除去に伴うリスクの評価と抑制に関して、積極的に知見を収集していきます。手術の権威や規制当局が当社デバイスの安全かつ有効な使用を最適化するガイダンスを更新した場合は、当社はこれに従います。

敬具

製造販売元: ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
東京都千代田区西神田3丁目5番2号

本件に関する連絡・お問い合わせ先
エチコン サージカルケア事業部
ストラテジックマーケティング部
池原正俊 村瀬祐二 小峯純子
Tel: 03-4411-7901 Fax: 03-4411-7371

参考文献:

- Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1344-55.
- Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, Nguyen TV, Visco AG. Hysterectomy rates in the United States, 2003. *Obstet Gynecol* 2007;110:1091-5.
- Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Feb;19(2):257-60.
- Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3453-61.
- Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE, Seidman MA, Hinchcliff E, George S, Quade B, Nucci MR, Del Carmen MG, Muto MG. The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2014 Feb;132(2):360-5.
- Morice P, Rodriguez A, Rey A, Pautier P, Atallah D, Genestie C, Pomel C, Lhommé C, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(3-4):237-40.
- Kho KA, Nezhat CH. Evaluating the risks of electric uterine morcellation. *JAMA*. 2014 Mar 5;311(9):905-6.
- Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(4):968-974.
- Reiter RC, Wagner PL, Gambone JC. Routine hysterectomy for larger asymptomatic uterine leiomyomata – a reappraisal. *Obstet Gynecol*. 1992;79(4):481-4.
- Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol*. 1994;83(3):414-8. 4
- Takamizawa S, Minakami H, Usui R, Noguchi S, Ohwada M, Suzuki M, et al. Risk of complications and uterine malignancies in women undergoing hysterectomy for presumed benign leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48(3):193-6.
- Sinha R, Hegde A, Mahajan C, Dubey N, Sundaram M. Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(3):292-300.
- Kamikabeya TS, Etchebehere RM, Nomellini RS, Murta EF. Gynecological malignant neoplasias diagnosed after hysterectomy performed for leiomyoma in a university hospital. *European journal of gynaecological oncology*. 2010;31(6):651-3.
- Rowland M, Lesnock J, Edwards R, Richard S, Zorn K, Sukumvanich P, et al. Occult uterine cancer in patients undergoing laparoscopic hysterectomy with morcellation. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):S29.
- Leung F, Terzibackian JJ. Re "The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma". *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):172-173
- Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, Crum CP, Nucci MR, Quade BJ. Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms. *PLoS One*. 2012;7(11):e50058.
- Hampton T. Critics of fibroid removal procedure question risks it may pose for women with undetected uterine cancer. *JAMA*. 2014 Mar 5;311(9):891-3.
- Hagemann IS, Hagemann AR, LiVolsi VA, Montone KT, Chu CS. Risk of occult malignancy in morcellated hysterectomy: a case series. *Int J Gynecol Pathol*. 2011 Sep;30(5):476-83.
- Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 Jul-Aug;12(4):354-61.