

平成 25 年 8 月 28 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] 植込み型排尿・排便機能制御用ステイミュレータ
[販 売 名] InterStim II 仙骨神経刺激システム
[申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 日] 平成 24 年 8 月 30 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 8 月 28 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。

なお、本品の使用については関連学会との連携が必要であると判断されたことから、承認条件にその旨を明記することとされた。

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

承認条件

便失禁に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 25 年 8 月 2 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] : 機械器具 12 理学診療用器具

[一般的名称] : 植込み型排尿・排便機能制御用ステイミュレータ

[販売名] : InterStim II 仙骨神経刺激システム

[申請者] : 日本メドトロニック株式会社

[申請年月日] : 平成 24 年 8 月 30 日

[審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 25 年 8 月 2 日

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具

[一般的名称] : 植込み型排尿・排便機能制御用スティミュレータ

[販売名] : InterStim II 仙骨神経刺激システム

[申請者] : 日本メドトロニック株式会社

[申請年月日] : 平成 24 年 8 月 30 日

審査結果

「InterStim II 仙骨神経刺激システム」(以下、「本品」という。)は、便失禁の仙骨神経刺激療法に使用される、電気刺激装置及びリード等からなる植込み型神経刺激システムである。本品使用に際しては、まず、リードのみ体内に植込み、体外の試験刺激装置に接続して 2 週間ほど試験刺激を行い、試験刺激にて便失禁改善の効果がある患者にのみに刺激装置を体内に植込む。

非臨床試験として、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、機械的安全性に関する試験、性能を裏付ける試験として機器の電氣的動作に関する試験、使用方法を裏付ける試験としてテレメトリ機能試験等の成績が提出され、特段の問題は認められなかった。

臨床試験として、前世代品を用いて米国等で行われた海外臨床試験成績、及び本品を用いて国内で行われた臨床試験に関する資料が提出された。有効性主要評価として、植込み後 12 か月(国内臨床試験の主要評価は 6 か月)での週当たりの便失禁回数がベースラインより 50%以上減少した症例の割合が、全体の 50%以上であることが確認された。安全性について、本品との因果関係を否定できない有害事象として植込み期における埋込み部位疼痛(海外 25.8%、国内 23.8%)、埋込み部位感染(海外 10.8%、国内 9.5%)が多く見られた。因果関係を否定できない重篤な有害事象としては、海外臨床試験では試験刺激期に 4 例 5 件(埋込み部位疼痛、血腫、胸痛、埋込み部位感染)、植込み期に 10 例 15 件(埋込み部位疼痛、埋込み部位感染、漿液腫、治療無効、リード位置ずれ、埋込み部位びらん、尿閉、皮膚潰瘍)、国内臨床試験では植込み期に 3 例 3 件(打撲による刺激装置露出、治療無効による刺激装置摘出のための入院、感染及び埋込み部位疼痛)が報告された。主な有害事象である疼痛、感染について、疼痛は埋込みに伴う一時的なものである場合が多く、感染については他の便失禁外科的治療と比較しても高い数字ではないことから、受容可能であると判断した。しかしながら、追加外科処置を要した症例もあり、適切な情報提供、注

意喚起を行った上で、本品の特性を理解し、手技に習熟した医師が使用する必要があると考え、以下に示す承認条件を付すことにした。

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

本品は植込み型神経刺激システムで、保存的療法が無効又は適用できない患者に対し、便失禁の改善を目的とする仙骨神経刺激療法に使用される。

承認条件

便失禁に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

審査報告

平成 25 年 8 月 2 日

1. 審議品目

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具

[一 般 的 名 称] : 植込み型排尿・排便機能制御用スティミュレータ

[販 売 名] : InterStim II 仙骨神経刺激システム

[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 24 年 8 月 30 日 (製造販売承認申請)

[申請時の使用目的]: 本品は植込み型神経刺激システムで、保存的療法が無効又は適用できない患者に対し、便失禁の改善を目的とする仙骨神経刺激療法に使用される。

2. 審議品目の概要

「InterStim II 仙骨神経刺激システム」(以下、「本品」という。)は、保存的治療が無効又は適用できない便失禁を有する患者に対し、仙骨神経に電気刺激を与えることで、便失禁を改善することを目的として使用する、植込み型神経刺激システムである。本品は、刺激装置(図 1)、リード(図 2)、及び本品を植込む際に使用する手術器具等から構成される。刺激装置の出力電圧、レート、パルス幅、使用電極(リード先端 4 個、及びケースを使用可能)等は、指定の医師用プログラマ(別申請)を使用して設定可能であり、医師用プログラマで許容された範囲内において、患者用プログラマでの操作も可能である。

刺激装置の植込みに先立って、仙骨裂孔(S2~S4)に裂孔針を刺し、一時的に刺激して、仙骨神経の機能が損なわれていないことを確認し、神経の位置を特定した上で、リードを植込み、指定の体外式試験刺激装置(別申請)を接続して試験刺激を行う。約 2 週間の試験刺激において便失禁の改善効果を認めた患者においてのみ、腹部又は臀部の皮下に刺激装置を植込む。



図1 製品外観写真（刺激装置）

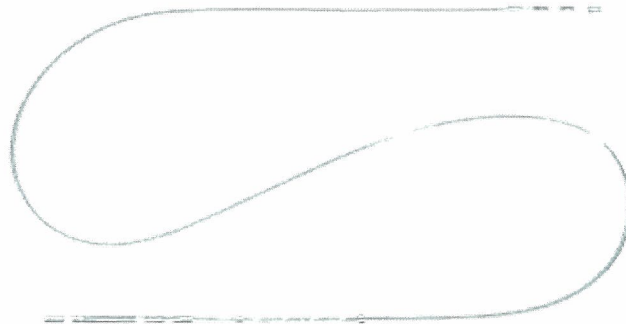


図2 製品外観写真（リード）

3. 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並びに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、以下のようのものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

便失禁は生命を脅かす疾患ではないが、自尊心の低下、自己嫌悪等に加え、失禁への不安、失禁に伴う臭いの問題など、患者の心理的影響やQOLの低下を伴う。日本国内の患者は約100万人との推計があり¹、高齢化社会を迎える日本において今後も患者数の増加が見込まれている。便失禁の原因は、分娩時の括約筋損傷、器質的機能低下、脳梗塞、認知症、加齢等、様々である。

便失禁の治療法として、海外では、第4回国際失禁会議にて Recommendation が公表されている²。初期治療としては、直腸脱等の明らかな解剖学的異常に起因する便失禁を除き、原則としてまず保存的治療（食物繊維に注目した食事指導、軟便に対する止瀉剤、バイオフィードバック療法等）が行われる。保存的治療が無効な患者に対しては、外科的治療が検討され、括約筋の損傷度に応じて表1のような治療が行われる。

表 1 括約筋損傷度に応じた便失禁治療

括約筋損傷	治療法
なし	仙骨神経刺激療法
180 度未満	括約筋修復術、仙骨神経刺激療法
180 度以上	症例に応じた治療（括約筋再建術、筋移植、順行性浣腸、人工肛門、仙骨神経刺激療法、等）

仙骨神経刺激療法とは、仙骨裂孔に電極を挿入し、植込み型の神経刺激装置によって仙骨神経を電氣的に刺激する療法である。便失禁の改善をもたらす機序は、単純に「刺激で排便関連筋を収縮させて失禁を防ぐ」というものではなく、多因子的と考えられ、排便関連筋群への関与の他、中枢や反射への関与、自律神経への関与が想定されるが、現時点では明確な結論は得られていない。例えば、次のような仮説が提唱されている³。

- (1) 求心性体性神経線維を活性化することにより、大腸の活動を抑制し、内肛門括約筋の活動を強める。
- (2) 求心性体性神経を刺激することにより、過敏となっている求心性情報を減少させる。
- (3) 体性求心性大径線維を刺激することにより、外肛門括約筋の活動性を上げる。陰部神経や腰仙部経路を通じて、肛門活動に関連する中枢を刺激する。

本療法は、刺激装置の皮下埋植、電極リードの経皮導入を要するものの比較的低侵襲であり、試験刺激により事前に奏効の判定を行うことができることもあり、保存的治療が無効で括約筋損傷のない患者に対しては最も推奨される治療法とされている。

本邦においても、便失禁の治療の初期治療の原則は、海外と同様に保存的治療である。保存的治療が無効な場合には外科的処置が検討されるが、本邦には仙骨神経刺激療法が存在しないため、修復すべき括約筋損傷のない症例や、修復術後にも便失禁が続く症例には、虫垂瘻や盲腸瘻を造設する順行性洗腸や、ボディイメージの変化を伴うストーマ（人工肛門）造設術等の治療も検討されており、より低侵襲な治療である、仙骨神経刺激療法の導入が期待されている。

米国メドトロニック社は、慢性難治性疼痛に対する脊髄刺激装置①Itrel 3の技術を基に、機能、電氣的出力、大きさ、重量等が同一で適応の異なる仙骨神経刺激装置②InterStimを開発した。1994年にCE markを取得し、「骨盤及び下部尿路・消化管の慢性難治性（機能）障害」を適応として欧州で販売を開始した。米国では1997年に尿失禁に対してFDAの承認を取得し、1999年には排尿障害に対して適応拡大した。続いて②を小型低出力化（体積で約35%、重量で約50%小型化し、出力電圧上限値を10.5Vから8.5Vに低減）した仙骨神経刺激装置③InterStimIIを開発し、2006年にFDA承認、2007年にCE markを取得した。米国ではこの間、便失禁に関する承認がなかったが、臨床試験を実施した上で2008年にPMA申請し、2011年に承認された。本申請は、適応を便失禁として③を本邦に導入するものである。①～③の比較を表2に示す。

表 2 刺激装置前世代品との比較

	①	②	③ (本品)
名称	Itrel 3	InterStim	InterStim II
適応 (米国)	慢性難治性疼痛に対する 脊髄刺激	尿失禁、排尿障害、便失禁 に対する仙骨神経刺激	尿失禁、排尿障害、便失禁 に対する仙骨神経刺激
寸法	高さ：55mm 幅：60mm 厚さ：10mm	同左	高さ：44mm 幅：51mm 厚さ：7.7mm
重量	重量：42g	同左	重量：22g
体積	体積：22cm ³	同左	体積：14cm ³
電池	2.7 Amp hours 3.7V リチウム-塩化チオニ ル電池	同左	1.3 Amp hours 3.2V リチウム酸化バナジ ウム銀複合電池
コネクタ モジュール	2 極 2 列配置 ストレインリリーフなし	同左	4 極 1 列配置 ストレインリリーフあり
出力	調節幅 100mV 刻み 上限 10.5V 下限 0.0V	同左	調節幅 100mV 刻み 上限 8.5V 下限 0.0V

リードに関しては、1997 年の FDA 承認時は先端の電極長及び電極間隔が 3mm で均等に配置されたものであった。その後、電極と神経の位置ずれによる効果消失の軽減や留置手技の容易化を意図して、先端から 2 番目の電極面積を広げたものが追加で開発された。2002 年には留置後の位置ずれを低減するためにタイン (小さな返し) を設けた (図 3)。2008 年には、刺激装置に接続する部分が柔らかく挿入しにくかったことを改善し、接続する部分の術野での視認性を向上するため青色に変更した。米国で便失禁に対する承認を取得した製品には、このリードが用いられている。本品においても同様のリードを用いる。従って本品のリードには電極配置の異なる 2 種類があり、3889 型、3093 型と呼ばれる (表 3)。



図 3 タインを設けたリード (中央の 4 組の枝がタイン。右の黒色部は電極。)

表 3 リード先端の電極配置

型名	3889 型	3093 型
イメージ		
電極間隔	3mm	1.5mm
電極長	3mm	3mm(×3)及び 10.2mm (コイル状)

【外国における使用状況】

本品の外国における許認可状況は表 4 のとおりである。

表 4 外国における許認可状況

	許認可番号 (認可日)	販売名（製品名）	使用目的	本品との関係
米国(FDA)	P970004S033 (2006/6/30)	InterStim II	尿失禁、尿閉、頻尿等の 排尿障害	刺激装置、患者用プログラム
	P970004S022 (2002/9/24)	Tined lead		リード
	P970004S073 (2009/10/26)			
	P080025 (2011/3/14)	InterStim II Tined lead	便失禁	刺激装置、患者用プログラム、医師用プログラム、試験刺激装置
	P970004/S0124 P080025/S016	InterStim II Tined lead	変更無し	刺激装置、患者用プログラム（頭部 MRI 撮影に関する）
欧州(CE Mark)	I7 07 08 39709 507 (2006/4/28)	InterStim II	骨盤及び下部尿路・消化管の慢性難治性(機能)障害	刺激装置
	I7 07 08 39709 513 (2002/4/26)	Tined lead		リード、患者用プログラム
カナダ	18622 (2002/5/7)	Tined lead	骨盤及び下部尿路・消化管の慢性難治性(機能)障害	リード
	14962 (2006/9/8)	iCon patient programmer		患者用プログラム
オーストラリア	136721 (2007/3/28)	InterStim II	骨盤及び下部尿路・消化管の慢性難治性(機能)障害	刺激装置
	98338 (2003/11/26)	Tined lead		リード
	137808 (2007/4/24)	iCon patient programmer		患者用プログラム

主要国別の出荷実績及び出荷総数を表 5 にまとめる。刺激装置は InterStimII、リードはタイン設置以降のものを集計した。出荷時点では尿失禁等と便失禁のどちらに使用されるか不明であるため、便失禁での使用数は申請者も把握できていない。

表 5 主要国別出荷実績及び出荷総数（2013 年 3 月 25 日現在）

販売国	刺激装置	リード	患者用プログラマ
オーストラリア			
カナダ			
フランス			
ドイツ			
イタリア			
スイス			
英国			
米国			
その他			
合計			

* 承認外使用（カナダでは InterStim のみ承認されている。InterStimII の承認はない。）

2013 年 3 月 25 日までに製造元に報告された海外における不具合等発生状況を、刺激装置については表 6 に、リードについては表 7 に示す。なお、便失禁に対する使用に限定はしていない。

表 6 刺激装置の不具合等発生状況（2013 年 3 月 25 日まで）

有害事象	件数(件)	出荷数に対する発生率 (%)
疼痛		0.66
過度の刺激		0.47
電氣的ショック感		0.35
電磁／磁気干渉		0.33
感染		0.29
高インピーダンス		0.21
意図しない神経刺激		0.21
機器の作動異常		0.19
尿路感染症		0.18
電池の問題(早期消耗等)		0.18
予期しない効果		0.14
留置困難		0.12
刺激の一時的中断		0.11

熱感		0.08
不快感		0.07
接続エラー		0.06
びらん		0.06
錯感覚		0.06
部品の不適合		0.05
不適切な手技		0.04
その他*		—
総報告件数**		—

* ■件未満 ■件以上のものは以下のとおり。植込み時高インピーダンス、排泄機能障害、炎症、液体浸潤、筋痙攣、浮腫、機器の移動、通信エラー、焦燥感、歩行障害、焼灼、尿閉、出血、低インピーダンス、機器の不具合、裂創、過敏、切り傷の苦痛、夜間多尿、不満、等。

**複数の事象を含む報告をそれぞれの件数に含めたため、合算と一致しない。

表7 リードの不具合等発生状況（2013年3月まで）

有害事象	件数	出荷数に対する発生率 (%)
リードの破損		0.045
高インピーダンス		0.033
機器又はフラグメントの体内残存		0.018
移動		0.014
感染		0.010
植込み時高インピーダンス		0.005
製品の不具合		0.005
屈曲		0.005
疼痛		0.004
低インピーダンス		0.003
びらん		0.003
部品の不適合		0.003
部品の欠落		0.003
不適切な手技		0.003
過度の刺激		0.003
電氣的ショック感		0.002

灼熱感		0.002
出血		0.002
摩耗		0.002
留置位置が不適切		0.002
意図しない神経刺激		0.002
その他*		—
総報告件数**		—

*■件未満■件以上のものは次のとおり。接続の緩み、障害・外傷、創部離開、体液貯留、キンク、意図しない刺激効果、等。

**複数の事象を含む報告をそれぞれの件数に含めたため、合算と一致しない。

その他、排尿障害に使用された事例において、死亡 4 例が報告されているが、死因が不明であり、本品との因果関係も明らかではない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

刺激装置に関して、電気刺激の出力、レート、パルス幅についての上下限及び精度、使用モード、サイクリング設定、ソフトスタート/ストップ設定、出力オン/オフ、電極極性選択に関する仕様が設定された。リードに関しては、最大許容電気抵抗が設定された。刺激装置とリードに対して、植込み型能動機器の要求事項を定めた規格である EN 45502-1 への適合性及びリード保持力が設定された。患者プログラマには作動検証試験、医用電気機器の一般要求事項である IEC 60601-1 及び電磁両立性には EN 60601-1-2 への適合性が設定された。刺激装置、リード、手術用付属品に対しては生物学的安全性として ISO 10993-1、刺激装置、リード及び滅菌済みの手術用付属品に対しては無菌性保証水準（SAL）として 10^{-6} を担保すること、エチレンオキサイド滅菌残留物が ISO 10993-7 に適合することが仕様として設定された。

総合機構は、刺激装置、医師用プログラマ、患者用プログラマのテレメトリ性能担保に関する仕様がないことについて、申請者の見解を求め、申請者よりこれらの性能を仕様に設定する旨回答を得た。

総合機構は、後述するホ. 性能に関する資料も踏まえて審査した結果、基本的な仕様、並びに安全性を担保するための仕様が適切に設定されていると考え、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品の原材料は、イントロデューサシースの高密度ポリエチレンを除き、承認前例の同等以上の接触期間の原材料と同一であり、製造工程に原材料を変性させる工程がないことから、安定性及び耐久性は担保できるとして試験は省略された。高密度ポリエチレンは、

人工関節等から手術用機械まで広く用いられており安定性が既知であり、類似の原材料が「経皮的リードイントロデューサ（225ACBZX00002000）」にも使われており、安定性は担保できると説明された。

総合機構は、安定性及び耐久性に関する以下の点について説明を求めた。

- ①保存期間中のバッテリー低下の観点から保証できる有効期間について。
- ②刺激装置の小型化に伴う交換頻度の増加の有無、電池残量状態確認機能による交換時期の確認方法について。

申請者は、次のように回答した。

- ①保存期間中にバッテリーの容量低下があることから、有効期間を 18 か月とする。これは、臨床使用実績のデータに基づき患者集団における出力設定の分布を仮定し、本品において 50%の患者で 4 年以上の寿命を担保する期間である。
- ②刺激装置の小型化に伴い、予測寿命は海外臨床試験の検体（50%の患者で約 8 年）に比べ半減し、交換頻度は増加するものの、その寿命は疼痛緩和用刺激装置の寿命（約 4.5 年）と同等である。電池残量状態確認機能で電池残量少が表示された場合、2～3 週間の猶予があるものの、速やかに医師に連絡して交換する必要がある。

総合機構は、電池寿命は出力設定、使用する電極の選択にもよるため、長寿命化のための推奨設定方法、及び代表的条件での寿命に関して十分な情報提供を行うよう申請者に求めた。申請者は了承した。

二. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

法第 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（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）、医療機器の製造管理及び品質管理規則（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件等への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【電気的安全性及び電磁両立性】

本品の刺激装置を試験検体として、品目仕様に設定した EN 45502-1 の電気的安全性及び電磁両立性に関する要求項目に適合することを示す資料、及び自社による検証試験として実施した電磁両立性に関する規格に適合することを示す資料が提出された。また、本品の患者プログラマと同一のハードウェアを有する脊髄刺激療法用患者用プログラマを試験検体として、品目仕様に設定した IEC 60601-1:1988+A1:1991+A2:1995、EN 60601-1-2:2001 に適合することを示す資料が提出された。

総合機構は、提出された試験結果において刺激装置の電磁波干渉耐性が既承認品である疼痛緩和用植込み型刺激装置（プライムアドバンスト、承認番号 22200BZX00154000）等

と同程度であることを踏まえ、植込み後に曝される各種電磁干渉等に関して同等の注意喚起を行うことを申請者に求めた。申請者は了承した。

さらに、総合機構は、臨床上やむを得ない場合に頭部 MRI 撮影を可能としたことの根拠について、申請者に説明を求めた。申請者は、本品の刺激装置及びリードを試験検体とした、磁場による振動、過熱、意図しない刺激、EMC、力及びトルクに関する ISO/TS 10974 等の要求に従う試験結果を追加提出した。さらに、植込み患者に対し、本品に影響を与えない MRI 撮影条件等の記載された患者手帳及び植込みカードを携帯し、医療機関の受診時に伝えるよう説明することを使用上の注意に記載することとし、これにより MRI 撮影に携わる医療従事者は適切に対応できる、と説明した。

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する申請者の説明を了承した。

【生物学的安全性】

本品の生物学的安全性について、イントロデューサシースの高密度ポリエチレンを除き、承認前例の同等以上の接触期間の原材料と同一であり、製造工程に原材料を変性させる工程がないことから、生物学的安全性を担保できるとして試験は省略された。高密度ポリエチレンに関しては、ISO 10993-1 に従い細胞毒性、感作性、皮内反応試験が実施され、いずれの試験結果においても問題は認められなかった。

総合機構は、生物学的安全性が確保されているとする申請者の見解を、妥当なものと判断した。

【機械的安全性】

刺激装置に関して、品目仕様に設定した EN 45502-1 の機械的安全性に関する要求事項及びリード保持力の他、自社による検証試験として実施した動作温度、自由落下、シールド変形、コネクタ接続強度、コネクタセットスクリュー離脱、リード挿入力、セットスクリュー抜去に伴うリード抜去力の各試験の結果が提出された。リードに関しては、品目仕様に設定した EN 45502-1、自社による検証試験であるタイン強度、イントロデューサとの適合性、刺激装置に対する挿入試験、ベントスタイレット挿入試験、漏れインピーダンス試験に関する資料が提出された。一部を除き、設定した規格を満たしていると説明され、一部不合格であったタイン強度試験、タイン-コネクタ間強度試験に関しては再試験が行われた。

総合機構は、タイン強度、タイン-コネクタ間強度試験の不合格の経緯及び再試験の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、次のように説明した。

タイン強度は破壊強度ではなく抜去に必要な力であり、再試験時に下限値を見直した（b から b へ）が、動物実験での結果から適切な固定強度が得られることが分かっている範囲での見直しであり、問題はないと判断した。なお、臨床試験検体は規格値見

直し後のものである。また、タイン-コネクタ間強度試験は、当初の試験におけるリード固定方法では試験の本来の目的であるタイン-コネクタ間でない箇所に破損を生じてしまったため、タイン-コネクタ間強度を適切に評価できるようリード固定方法を見直したものであり、規格値は変更しなかった。

総合機構は、機械的安全性が担保されるとする申請者の見解を、妥当なものと判断した。

【性能に関する資料】

本品の刺激装置、又はその内部電子回路を試験検体として、品目仕様に設定した EN 45502-1 の性能に関する要求事項、電気刺激の出力上下限及び精度、レート上下限及び精度、パルス幅上下限及び精度のサイクリング設定、ソフトスタート/ストップ設定、電極極性選択、電源のオン/オフ、通信、患者プログラムの残量表示の他、自社による検証試験として実施したパラメータの増減、アナログ・デジタル変換測定、仮想パラメータ設定、ドース、ロックアウト、アクセスコード、ランプ時間、生理食塩水負荷試験、パワーオンリセット、カウンタの各試験が実施され、EN 45502-1 及び自社で設定した規格に適合すると説明された。患者用プログラマについて品目仕様に設定した医師の許容範囲内での調整に関しては、自社の疼痛緩和用刺激装置と組み合わせて使用されるプログラマである「マイスティム」とのハードウェア、通信仕様及び機能の同一性から担保できると説明された。

総合機構は、性能に関する申請者の説明を、妥当なものと判断した。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

本品の刺激装置（電源電圧調整のため外部電源に改造したもの含む）、患者用プログラマ、及び別申請の医師用プログラマを試験検体として、品目仕様に設定した通信可能深度及び機能面積に関する試験が提出され、設定した規格に適合することが説明された。

総合機構は、使用方法を裏付ける試験に関する資料を審査した結果、これを了承した。

へ. リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、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。また、これまでに厚生労働省等から安全対策上の対応が求められたハザード（総務省による「各種電波利用機器の電波が植込み型医療機器へ及ぼす影響を防止するための指針」）及びリスクの低減方法を示す資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、滅菌バリデーション、残留エチレンオキサイドに関する資料が提出された。また、本品の品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される

検査項目に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、海外及び国内で実施された臨床試験の試験成績が提出された。

【海外臨床試験】（20■年■月■日～20■年■月■日）

米国 14 施設、カナダ 1 施設、オーストラリア 1 施設の計 16 施設において、20■年■月■日～20■年■月■日に実施された非無作為化試験である。

対象患者は、18 歳以上の慢性便失禁（下着等の汚れを上回る程度の失禁が平均週 3 回以上ある）患者で、主な患者選択基準・除外基準は以下の通りである。

選択基準

- 1) 6 か月（経膣分娩後は 12 か月）を超える慢性便失禁がある。
- 2) 保存的な治療法が無効又は適さない

除外基準

- 1) 12 ヶ月以内に直腸手術や括約筋形成術の既往がある
- 2) 先天性肛門直腸奇形がある
- 3) 器質性腸疾患（潰瘍性大腸炎など）がある
- 4) 末梢性ニューロパシー又は完全脊椎損傷といった神経疾患を有する
- 5) 肛門括約筋の損傷が 60 度を超える、又は外科的修復が必要

まず、対象患者の仙骨裂孔に裂孔針を刺し、体外式試験刺激装置で一時的に刺激（術中刺激）して、仙骨神経の機能が損なわれていないことを確認し、特異反応に関与する神経の位置を特定した（急性期試験刺激）。その後、仙骨神経刺激の反応が確認された患者には、リードを留置し、試験刺激装置による刺激を行った（亜慢性期試験刺激）。この間、最長 14 日間の排便日誌を記入し仙骨刺激の効果を評価し、週当たりの便失禁回数が 50%以上減少した症例に刺激装置を植込んだ。経過観察を植込み後 3 か月、6 か月、12 か月に設定し、来院時までの 14 日間の排便日誌を記録した。

有効性の主要評価項目は、植込み後 12 か月に失禁回数／週が 50%以上減少する症例が 50%以上であることを証明すること、とされた。副次評価項目は、①植込み後 12 か月に失禁日数／週が 50%以上減少する症例が 50%以上であることを証明すること、②植込み後 12 か月の便失禁 QOL*の改善を証明すること、③植込み後 12 か月に切迫性失禁回数／週が

* 便失禁 QOL：29 問で構成され、4 つの尺度（生活様式、対処／行動、憂鬱／自己認識、困惑）に分かれる。評価尺度毎に全項目の平均点を算出し、それぞれ 1～4（生活様式、対処／行動、困惑）または 1～5（憂鬱／自己認識）で表す。得点が低いほど機能もしくは QOL が低下している。

50%以上減少する症例が 50%以上であることを証明すること、とされた。その他の有効性評価指標として、パッド使用頻度、直腸肛門内圧（平均最大静止圧及び平均最大随意圧）測定が設定された。安全性については、有害事象の観察、分析が行われた。

目標症例数については、試験刺激等での脱落を見込み、100 例に植込みを行い、12 か月間経過観察を行うために、400 例程度を組み入れることとされた。実際には、285 例が同意書に署名し、組入れ基準、除外基準による選別等を経て試験刺激を行った症例が 132 例、そのうち急性期試験刺激において 3 例脱落し、さらに亜慢性期試験刺激において 9 例が試験刺激無効とされ、刺激装置を植込んだ症例は 120 例であった。そのうち 12 か月の観察が完了できたのは 106 例、観察できなかったのは 14 例（来院なし 3 例、排便日誌未入手 5 例、12 か月前に中止 6 例）であった。組入れから植込みまでの症例数の推移及び中止理由は図 4 の通りである。

刺激装置には本品ではなく、前世代品である InterStim が 106 例に、植込み型疼痛緩和用刺激装置として使用されている Itrel 3 が 14 例に使用された。リードについては、3889 型が 39 例に、3093 型が 73 例に、旧型であるタインのないリードが 8 例（電極部分は 7 例が 3889 型、1 例が 3093 型と同じ）に使用された。医師用プログラマには本品が併用機器として指定する製品その他、前世代品である InterStim 用の医師用プログラマが、患者用プログラマには InterStim 用の患者用プログラマが使用された。

120 例の患者背景は、女性 110 例（92%）男性 10 例（8%）、平均年齢 60.5 ± 12.5 歳であった。便失禁の持続期間は平均 6.8 年（範囲 1~44 年）、中央値 3.5 年、便失禁の原因としては分娩損傷が 46%で最多であった（表 8）。また、尿失禁を合併している症例は 33%と高頻度であった。ベースラインの便失禁症状は、平均 9.39 ± 7.27 回／週であり、50%以上の症例において 6 回／週以上であった（表 9）。

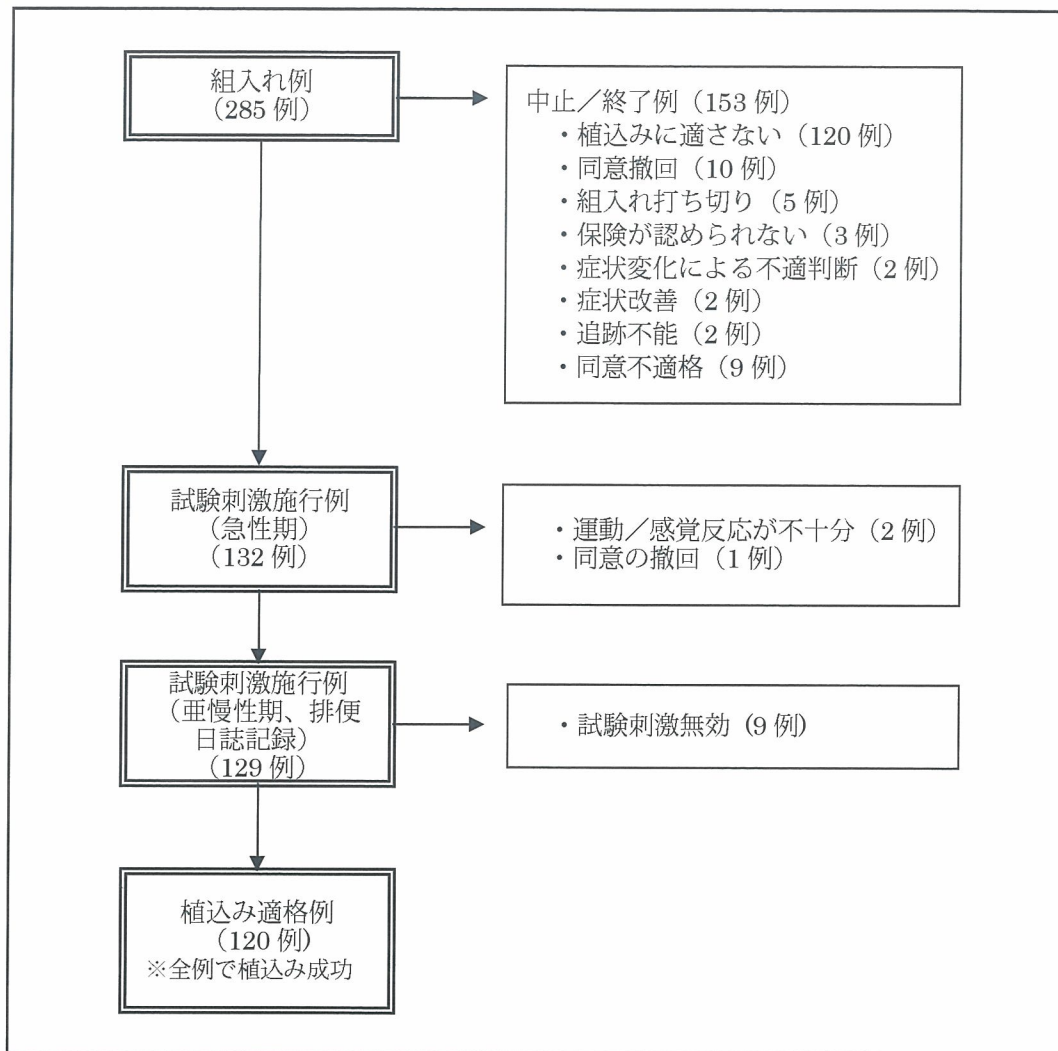


図 4 海外臨床試験における組入れから植込みまでの症例数の推移

表 8 植込み例 (n=120) における便失禁の原因と失禁型

		患者数 (n=120)	割合 (%)
原因	分娩損傷	55	46
	その他	37	31
	術後	25	21
	受傷	3	3
失禁の型	漏出性	54	45
	切迫性	49	41
	その他	17	14

表 9 植込み例 (n=120) におけるベースラインの便失禁症状

	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
失禁回数／週	9.39	7.27	2.33	6.79	42.00
失禁日数／週	4.51	1.61	1.00	4.40	7.00
切迫性失禁回数／週	4.95	4.88	0.00	3.27	26.69

<有効性評価>

主要評価項目に関し、刺激装置植込み 120 例のうち、12 か月時点のデータ欠落 14 例は無効例として解析した。植込み後 12 か月に失禁回数／週が 50%以上減少した症例は、120 例中 88 例 (73%) であった (表 10)。この結果から、主要評価項目は達成された。

表 10 主要評価項目；植込み後 12 か月に失禁回数／週が 50%以上減少した症例

n	有効例数	有効率	95%CL の下限	95%CL の上限	2 項検定 p 値
120	88	73%	64%	81%	<0.0001

副次評価項目に関して表 11 にまとめる。刺激装置植込み 120 例において、植込み後 12 か月に失禁日数／週が 50%以上減少した症例は 88 例 (73%) であった。便失禁 QOL スコアについては、植込み後 12 か月で 4 つの尺度全てにおいて改善が認められた。平均すると、生活様式で 0.92 点、対処／行動で 1.12 点、憂鬱／自己認識で 0.86 点、困惑で 1.06 点の改善が認められ、いずれも統計学的に有意であった ($p<0.0001$ 、順位検定)。切迫性尿失禁回数／週については、植込み後 12 か月の臨床有効率は 71%であった。便失禁日数、切迫性失禁回数および QOL スコアは改善し、副次評価項目はいずれも達成された。

表 11 副次評価項目 (海外臨床試験)

①12 か月に失禁日数／週が 50%以上減少した症例	120 例中 88 例 (73%；95%信頼区間 64～81%)	$p<0.0001$ 2 項検定
②12 か月の便失禁 QOL	生活様式 (1～4) 0.92 点改善 対処／行動 (1～4) 1.12 点改善 憂鬱／自己認識 (1～5) 0.86 点改善 困惑 (1～4) 1.06 点改善	$p<0.0001$ 順位検定
③12 か月に切迫性失禁回数／週が 50%以上減少した症例	120 例中 85 例 (71%；95%信頼区間 62～79%)	$p<0.0001$ 2 項検定

その他の有効性評価として、以下の検討も行った。

①有効症例率の推移

失禁回数／週で評価した植込み後 3 か月、6 か月、12 か月の有効症例の推移は、それぞ

れ 120 例中 96 例 (80.0%)、95 例 (79.2%)、88 例 (73.3%) であった。

②パッドの使用

パッド不使用の症例はベースラインの 107 例中 3 例 (3%) から 98 例中 30 例 (31%) に上昇し、パッド常時使用はベースラインの 107 例中 69 例 (64%) から 98 例中 36 例 (37%) に低下した (表 12)。

表 12 パッド使用頻度の分布

被験者数 (%)	パッド使用頻度*					合計
	常時	ほぼ常時	時々	たまに	使用なし	
来院						
ベースライン	64%	19%	7%	7%	3%	107 例
12 か月	37%	7%	6%	19%	31%	98 例

* ほぼ常時＝日誌記録期間の 1/2 よりも多い、時々＝日誌記録期間の 1/2 程度、たまに＝日誌記録期間の 1/2 よりも少ない。

③改善の程度

12 か月時点で便失禁回数／週、切迫性便失禁回数／週が消失、半減以上改善、半減未満又は変化なし、増加の症例の率を表 13 にまとめた。便失禁の消失は 35.8% (43 例) で見られた。一方で、便失禁回数の増加が 6.7% (8 例) で見られたが、そのうち 5 例の便失禁回数／週の増加はベースラインの 20%以内であった。残り 3 例の便失禁回数／週は、6.5 回→11 回、3.3 回→5 回、7 回→11 回と増加していた。切迫性便失禁については 49.2% (59 例) で消失が見られた。切迫性便失禁回数の増加は 9.2% (11 例) で見られており、そのうち 4 例は 12 か月の便失禁回数／週にて 50%以上改善、3 例は 3 か月時や 6 か月時の便失禁回数／週、切迫性便失禁回数／週にて改善していた。さらに残り 4 例のうち、2 例は 1.4 回→3.2 回、5.5 回→6.5 回と軽微な増加であり、もう 2 例については、0.5 回→4.67 回、1 回→4 回と切迫性便失禁／週が増加したが、便失禁回数／週の変化は 12 回→13.53 回、7 回→5.33 回と軽微な増加であった。

表 13 便失禁改善の程度 (n=120)

	便失禁回数／週の変化	切迫性便失禁回数／週の変化
消失	43 例 (35.8%)	59 例 (49.2%)
消失しないが半減以上改善	45 例 (37.5%)	26 例 (21.7%)
半減未満または変化なし	24 例 (20.0%)	24 例 (20.0%)
増加	8 例 (6.7%)	11 例 (9.2%)

④直腸肛門内圧

平均最大静止圧及び平均最大随意圧の変化 (12 か月－ベースライン) は、直腸緊張増加を示す好ましい傾向が認められたが、統計学的に有意な変化ではなかった (表 14)

表 14 腸肛門内圧の変化

直腸肛門内圧測定項目	n	ベースライン		12 か月		変化	
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	paired-t p 値
平均最大静止圧	91	36.58	20.55	38.46	20.40	1.88	0.5288
平均最大随意圧	91	50.93	39.12	57.77	41.09	6.85	0.1029

<安全性評価>

安全性に関し、試験刺激 132 例、植込み 120 例において、データ締切日までのすべての有害事象を収集した。有害事象は健康関連のあらゆる事象と定義され、試験刺激期と植込み後の累計で、110 例 587 件の有害事象が報告された。これらは、装置又は治療関連（本品との因果関係を否定できないもの）と、患者関連（本品との因果関係を否定できるもの）とに分類された。重篤な有害事象は、死に至るもの、生命を脅かすもの、入院または入院期間の延長が必要であるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常・先天性欠損を来すものと定義した。全有害事象の要約を試験期別、原因別に表 15 に示す。

表 15 全有害事象の要約（試験期別、原因別）

試験期	有害事象原因	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	全体に 占める 割合(%) (n=587)	重篤な 有害事象 発現件数
試験刺激期 (n=132)	装置関連又は治療関連	22	16.7	33	5.6	5
	患者関連	14	10.6	14	2.4	1
	小計	35*	26.5	47	8.0	6
植込み期 (n=120)	装置関連又は治療関連	89	74.2	239	40.7	15
	患者関連	86	71.7	298	50.8	54
	小計	105*	87.5	537	91.5	69
不明**	装置関連又は治療関連	1	-	1	0.2	0
	患者関連	2	-	2	0.3	0
	小計	3	-	3	0.5	0
合計		110*	-	587	100	75

* 2 種類以上の有害事象を発現している患者もいると考えられるため、患者数の合計が列の合計としない場合もある。

**試験期不明は事象の発現日が不明確なため試験期を特定できなかったものを示す。