

1. 死亡例

本臨床試験では本報告書のデータ締切日までに死亡例が 3 例報告された。ただし、装置又は治療関連と判断された死亡例はなかった。

- ・死亡例 1：植込み後 13 か月で乳癌と診断され、その後肺、腎臓、脳への転移が確認された。植込み後 50 か月で死亡した。
- ・死亡例 2：椎体切除固定術及び椎弓切除術による過去の椎間板切除に起因する重度の術後痛の管理を目的として、疼痛管理薬を処方された。いずれかの時点でオピオイド系合成鎮痛薬（メタドン）を処方され、これとアルコールの同時摂取による死亡と判断された。
- ・死亡例 3：疲労増悪と進行性息切れのため入院。臨床検査値は感染陰性であった。その後も低酸素症と間質性肺線維症悪化が認められた。後に死亡し、死因は低酸素性呼吸不全と報告された。被験者には間質性肺疾患、心房細動、前立腺癌、尿閉、失禁の既往歴があった。

2. 本品との因果関係を否定できない有害事象

試験刺激期においては 22 例 33 件 (17%)、植込み期においては 89 例 239 件 (74.2%)に装置関連又は治療関連として本品との因果関係を否定できない有害事象が報告された。因果関係を否定できない全有害事象の内訳について、試験刺激期については表 16 に、植込み期については表 17 に示す。主な有害事象は試験刺激期においては埋込み部位の疼痛 5 例 3.8%、植込み期においては、埋込み部位の疼痛 31 例 (25.8%)、再発性便失禁 24 例 (20%)、排尿機能の望ましくない変化 17 例 (14.2%)、感染 13 例 (10.8%) であった。再発性便失禁が有害事象として報告されているが、便失禁は本臨床試験の対象疾患であり、別途有効性評価として解析を実施している。さらに、すべての再発性便失禁が有害事象として報告されたか否かは不明確である。因果関係を否定できない有害事象のうち症状発生日が特定できなかったものとして、重篤でないアレルギー反応 1 件が報告された。

表 16 本品との因果関係を否定できない有害事象（試験刺激期）

有害事象基本語	発現例数 (%) [n=132]	発現件数 (うち重篤な有害事象)
埋込み部位疼痛	5 (3.8)	5 (1)
リード破損	2 (1.5)	3 (0)
血腫	2 (1.5)	2 (1)
四肢痛	2 (1.5)	2 (0)
皮膚刺激	2 (1.5)	2 (0)
その他*	19 (14.4)	19 (3)

合計	22 (16.7)	33 (5)
----	-----------	--------

* 1 件のものは次のとおり。殿部痛、刺激感覚の変化、胸痛（重篤）、便秘、医療用具機能不全、下痢、不快感、斑状出血、エクステンション破損、出血、埋込み部位滲出液、埋込み部位感染（重篤）、切開排膿、リード位置ずれ／離脱、悪心、疼痛（重篤）、尿失禁、尿閉、脛痛。（各 1 件／1 例）

表 17 本品との因果関係を否定できない有害事象（植込み期）

有害事象基本語	発現例数(%) [n=120]	発現件数 (うち重篤な有害事象)
埋込み部位疼痛	31 (25.8)	36 (4)
再発性便秘	24 (20.0)	28 (0)
排尿機能の望ましくない変化	17 (14.2)	18 (1)
埋込み部位感染	13 (10.8)	13 (5)
錯感覚	13 (10.8)	16 (0)
刺激感覚の変化	7 (5.8)	9 (0)
下痢	7 (5.8)	7 (0)
疼痛	6 (5.0)	6 (0)
背部痛	5 (4.2)	5 (0)
四肢痛	5 (4.2)	5 (0)
殿部痛	4 (3.3)	4 (0)
便秘	4 (3.3)	4 (0)
刺激装置のプログラミングエラー	4 (3.3)	4 (0)
肛門周囲痛	4 (3.3)	4 (0)
漿液腫	4 (3.3)	4 (1)
リード位置ずれ／離脱	3 (2.5)	5 (1)
皮膚刺激	3 (2.5)	3 (0)
治療用製品無効	3 (2.5)	3 (1)
骨痛	2 (1.7)	2 (0)
切迫排便	2 (1.7)	2 (0)
リード破損	2 (1.7)	2 (0)
刺激装置のバッテリー消耗	2 (1.7)	2 (0)
刺激装置位置ずれ	2 (1.7)	2 (0)
骨盤痛	2 (1.7)	2 (0)
感覚障害	2 (1.7)	2 (0)

皮膚潰瘍	2 (1.7)	2 (1)
創し開	2 (1.7)	2 (0)
医療用具機能不全	1 (0.8)	2 (0)
インピーダンス上昇	1 (0.8)	2 (0)
陰嚢痛	1 (0.8)	2 (0)
その他*	42 (35.0)	42 (1)
合計	89 (74.2)	239 (15)

* 1 件のものは次のとおり。腹痛、異常便、肛門不快感、関節痛、滑液包炎、胸痛、尾骨痛、膀胱炎、皮膚炎、不快感、斑状出血、紅斑、エクステンション破損、糞腫、排便回数増加、胃腸障害、消化管運動障害、女性陰部そう痒症、血腫、感覚減退、埋込み部位分泌物、埋込み部位滲出液、埋込み部位びらん（重篤）、埋込み部位紅斑、埋込み部位刺激感、埋込み部位腫脹、切開部位合併症、不眠症、筋痙攣、悪心、発熱、発疹、直腸脱、坐骨神経痛、重感、圧痛、趾変形、脛痛、嘔吐、外陰腔不快感、創傷。（各 1 件／1 例）

重篤な有害事象は、試験刺激期 4 例 5 件（埋込み部位疼痛、埋込み部位感染、血腫、胸痛、疼痛）、植込み期 10 例 15 件（埋込み部位感染 5 例 5 件、埋込み部位疼痛 4 例 4 件、漿液腫 1 例 1 件、治療用製品無効 1 例 1 件、リード位置ずれ／離脱 1 例 1 件、埋込み部位びらん 1 例 1 件、尿閉 1 例 1 件、皮膚潰瘍 1 例 1 件）発現した。装置による予期せぬ有害反応はなかった。疼痛や胸痛は対処せずに回復したものもあったが、対処法としては、薬物治療、さらには装置の修正、摘出を実施したものもあった。因果関係を否定できない重篤な有害事象とその対処方法を表 18 に示す。

表 18 本品との因果関係を否定できない重篤な有害事象と対処法

	有害事象	発現 例数	発現 件数	対処方法			
				対処 なし	薬物療法を含む 内科的治療*	外科的装置 修正又は 装置交換	装置摘出
試験 刺激 期	埋込み部位疼痛	1	1			1	
	埋込み部位感染	1	1			1	
	血腫	1	1		1		
	胸痛	1	1	1			
	疼痛	1	1		1		
	小計	4**	5	1	2	2	0
植 込 み 刺 激 期	埋込み部位感染	5	5		1		4
	埋込み部位疼痛	4	4	1	2		1
	漿液腫	1	1		1		
	治療用製品無効	1	1				1

	リード位置ずれ／離脱	1	1				1
	埋込み部位びらん	1	1		1		
	尿閉	1	1		1		
	皮膚潰瘍	1	1			1	
	小計	10**	15	1	6	1	7

* 外科的介入症例での薬剤併用は集計していない。

**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。

3. 排尿機能の望ましくない変化

因果関係を否定できない有害事象のうち、排尿機能の望ましくない変化に関しては、試験刺激期には2例2件報告され、内容は尿失禁、尿閉が1例1件ずつであり、プログラミング変更で対処された。植込み期には17例18件報告され、内容は尿失禁（尿意切迫、頻尿）、尿閉、尿路障害及び尿路感染であった（表19）。18件の大半（72%）は対処なし又は内科的治療で回復した。4件は装置の再プログラミングによって対処した。1件は外科的処置が必要であったが、患者が転倒した後に生じた尿失禁に対するリード位置調整を行う外科的修正であった。

表19 排尿機能の望ましくない変化と対処方法

有害事象基本語	発現件数	対処方法			
		対処なし	内科的治療	装置のプログラミングの変更	外科的修正
尿失禁	6	4		1	1
尿閉	3	1	1	1	
尿路障害	2	2			
失禁	2	1		1	
尿意切迫	2	2			
頻尿	2		1	1	
尿路感染	1		1		
合計	18	10 (55.6%)	3 (16.7%)	4 (22.2%)	1 (5.6%)

4. 機器の不具合、追加外科処置

因果関係を否定できない有害事象のうち、機器そのものの不具合と考えられるものは、試験刺激期：リード破損2例3件、医療用具機能不全1例1件、エクステンション破損1例1件、植込み期：刺激装置のプログラミングエラー4例4件、リード破損2例2件、刺激装

置のバッテリー消耗 2 例 2 件、医療用具機能不全 1 例 2 件、エクステンション破損 1 例 1 件、インピーダンス上昇 1 例 2 件であった。有害事象を伴わない技術的不具合は 2 件報告され、1 件は試験刺激期に体外式刺激装置のライトがオン状態を表示しないものであり、もう 1 件は手持ち式プログラムの不具合で、刺激装置が信号を受信できないため機能しないものであった。

植込み後の治療又は機器関連の有害事象に対する追加外科処置は、重篤、非重篤を合わせて 120 例中 25 例（20.8%）で必要であった。内訳は、刺激装置の外科的修正 7 例 7 件（疼痛、皮膚潰瘍、位置ずれ等）、刺激装置の交換 8 例 10 件（感染、バッテリー消耗、機能不全等）、刺激装置の摘出 13 例 13 件（効果欠如、感染、疼痛等）、リードの外科的修正 1 例 1 件（感染）、リードの交換 8 例 8 件（リード破損、感染、位置ずれ、疼痛等）、リードの摘出 13 例 13 件（効果欠如、感染、疼痛、リードの位置ずれ等）であった。交換の原因は感染（4 例）が最も多く、電池消耗によるものも認めた。また、交換後も感染の再発が認められたため装置を摘出した症例も 2 例見られた。摘出例 14 例（刺激装置とリード摘出 12 例、刺激装置のみ摘出 1 例、リードのみ摘出 1 例）の主な理由は、感染に伴うものが 6 例、効果欠如によるものが 6 例であった。植込み後に実施された装置、リードおよび長期留置エクステンションの不具合による外科的処置を表 20 に示す。

表 20：植込み後の装置の状況

装置の状況	刺激装置	リード	長期留置エクステンション*
植込み	120 例	120 例	120 例
修正	7 例	1 例	0 例
交換	10 例	8 例	12 例
摘出	13 例	13 例	11 例

* 長期留置エクステンションは海外製品仕様のものであり、本申請品には含まれない

以上を踏まえ申請者は、有効性の主要評価項目及び副次評価項目が良好に達成され、有害事象はいずれも予想されたものであり想定範囲内であったことから、本品の有効性及び安全性が確認されたと結論づけた。

【国内臨床試験】（20 年 月 日～20 年 月 日（データ固定日））

5 施設において 20 年 月 日から 20 年 月 日（データ固定日）に実施された非無作為化試験である。対象患者の選択・除外基準、試験刺激の方法は海外臨床試験と同じとされた。経過観察については、植込み後 1 か月、3 か月、6 か月、12 か月に設定した。試験検体には、全て本品の刺激装置、リードについては、2 種類あるリードのうち 3889 型が用いられた。

有効性の主要評価項目は、植込み後 6 か月に失禁回数／週が 50%以上減少する症例が

50%以上であることを確認すること、とされた。主要評価項目の植込み後 6 か月は、海外臨床試験における 12 か月と異なっているが、刺激の調整が 6 か月で安定するとの海外での経験から 6 か月を主要評価項目の観察期間とした。なお、植込み後 12 か月における評価については、副次評価項目として実施することとした。

副次評価項目は、①植込み後 12 か月に失禁回数／週が 50%以上の減少する症例が 50%以上であることを確認すること、②植込み後 6 か月及び 12 か月に失禁日数／週が 50%以上減少する症例が 50%以上であることを確認すること、③植込み後 6 か月及び 12 か月の便失禁 QOL の改善を確認すること、④植込み後 6 か月及び 12 か月に切迫性失禁回数／週が 50%以上減少する症例が 50%以上であることを確認すること、とされた。その他の有効性評価指標として、直腸肛門内圧測定が設定された。安全性については有害事象、不具合の評価が行われた。

20 例への植込みを目標とし、実際には 31 例が同意書に署名し、組入れ基準、除外基準を経て試験刺激を行った症例は 22 例、試験刺激にて便失禁症状の改善が認められ刺激装置植込みに適格であったのは 21 例であった。刺激装置植込みに適格であった 21 例において、植込み術は全例で成功した。刺激装置を植込み後、6 か月の観察完了が 21 例、12 か月の観察完了が 20 例、1 例は刺激装置埋込み部位の疼痛（感染）により観察完了できなかった。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 5 の通りである。

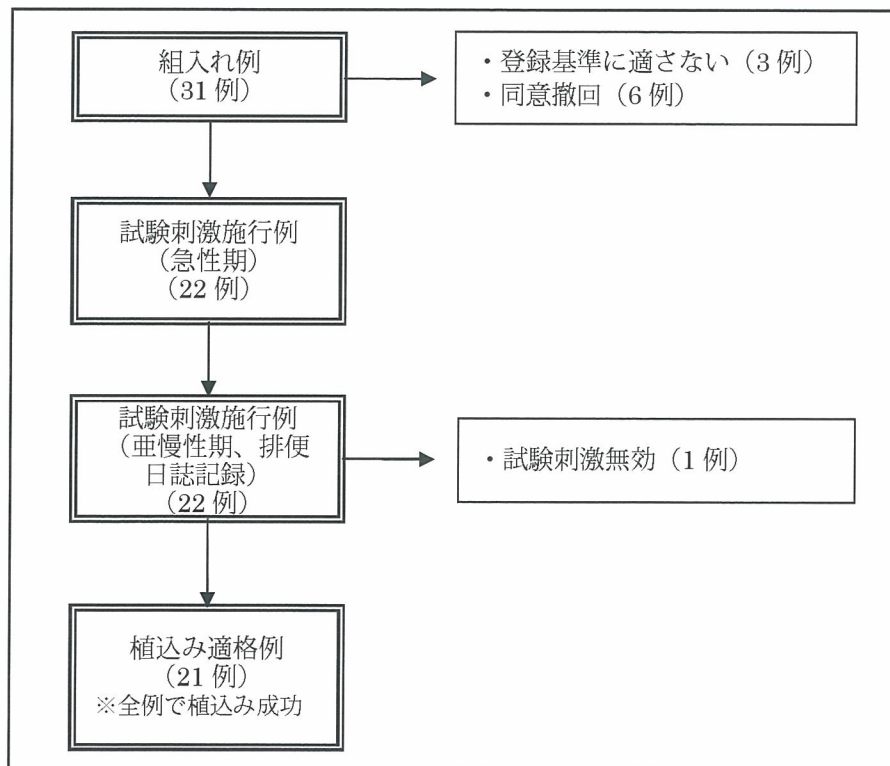


図 5 国内臨床試験における組入れから植込みまでの症例数の推移

21 例の患者背景は、女性 12 例（57%）男性 9 例（43%）、平均年齢 66.6±15.2 歳であった。便失禁の持続期間は平均 4.8 年（範囲 1～27 年）、中央値 3.0 年、便失禁の原因としては術後 7 例（33.3%）、不明 10 例（47.6%）であった（表 21）。ベースラインの便失禁症状は、平均 14.86±20.82 回／週であった。（表 22）。

表 21 植込み例（n=21）における便失禁の原因と失禁型

		患者数（n=21）	割合（%）
原因	術後	7	33.3
	分娩損傷	2	9.5
	筋力低下	1	4.8
	直腸脱	1	4.8
	不明	10	47.6
失禁の型	漏出性	13	61.9
	切迫性	1	4.8
	混合型	7	33.3

表 22 植込み例（n=21）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	14.86	20.83	3.2	7.00	82.5
失禁日数／週	4.80	1.54	2.2	4.50	7.0
切迫性失禁回数／週	7.91	17.15	0.0	3.23	79.5

<有効性評価>

主要評価項目に関して、刺激装置植込みが完了した 21 例全ての被験者を有効性解析対象とした。植込み後 6 か月に失禁回数／週が 50%以上減少した症例は 21 例中 18 例、85.7%であり（95%信頼区間 63.7～97.0%、p=0.0007、2 項検定（表 23））。主要評価項目が達成された。

表 23 主要評価項目（国内臨床試験）；6 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
21	18	85.7%	63.7%	97.0%	0.0007

副次評価項目に関しては、表 24 のとおりであった。①12 か月に失禁回数／週が 50%以上の減少する症例が 50%以上であることは、疼痛による中止 1 例を除く 20 例を対象として、有意差は示せなかった（70.0%、p=0.0577、2 項検定）ものの、経時的変化としては、

失禁回数／週のベースライン平均 14.86 ± 20.83 回に対し 12 か月 5.21 ± 8.13 回と有意に減少していた ($p=0.0024$ 、paired-t 検定)。
 ②植込み後 6 か月及び 12 か月に失禁日数／週が 50%以上減少する症例が 50%以上であることは、植込み 21 例を対象として、6 か月では有意差をもって示された (71.4%、 $p=0.0392$ 、2 項検定)。12 か月では疼痛による中止 1 例を除く 20 例を対象として、有意差を示せなかった (60.0%、 $p=0.2517$ 、2 項検定)ものの、経時的変化としては失禁日数／週のベースライン平均 4.80 ± 1.54 日に対し 12 か月 2.21 ± 2.51 日で有意差をもって減少していた ($p<0.0001$ 、paired-t 検定)。
 ③便失禁 QOL は、すべての尺度および観察時期において、ベースラインに対して有意差が認められた。
 ④切迫性失禁回数はベースライン評価時に 21 例中 16 例で認められ、50%以上の減少達成率は、6 か月では有意差をもって示された (75.0%、 $p=0.0384$ 、2 項検定)。12 か月では疼痛による中止 1 例を除く 15 例を対象として、有意差を示せず (60.0%、 $p=0.3036$ 、2 項検定)、経時的変化においてもベースライン平均 7.91 ± 17.15 回に対し 2.83 ± 5.56 回まで減少したものの、有意差を示さなかった ($p=0.4139$ 、paired-t 検定)。

表 24 副次評価項目（国内臨床試験）

① 12 か月に失禁回数／週が 50%以上改善した症例	20 例中 14 例 70.0% (95%信頼区間 45.7～88.1%)	$p=0.0577$ 2 項検定
② 6 か月及び 12 か月に失禁日数／週が 50%以上改善した症例	<6 か月> 21 例中 15 例 71.4% (95%信頼区間 47.8～88.7%) <12 か月> 20 例中 12 例 60.0% (95%信頼区間 36.1～80.9%)	<6 か月> $p=0.0392$ 2 項検定 <12 か月> $p=0.2517$ 2 項検定
③ 6 か月及び 12 か月の便失禁 QOL	<6 か月> 生活様式 0.68 点改善 対処／行動 0.60 点改善 憂鬱／自己認識 0.32 点改善 困惑 0.74 点改善 <12 か月> 生活様式 0.60 点改善 対処／行動 0.64 点改善 憂鬱／自己認識 0.42 点改善 困惑 0.77 点改善	<6 か月> $p=0.0009$ $p=0.0010$ $p=0.0271$ $p=0.0001$ paired-t 検定 <12 か月> $p=0.0010$ $p=0.0005$ $p=0.0076$ $p<0.0001$ paired-t 検定
④ 6 か月及び 12 か月に切迫	<6 か月>	<6 か月>

性失禁回数／週が 50%以上減少した症例	16 例中 12 例 75.0% (95%信頼区間 47.6%～92.7%) <12 か月>	p=0.0384 2 項検定 <12 か月>
	15 例中 9 例 60.0% (信頼区間 32.3%～83.7%)	p=0.3036 2 項検定

その他の有効性評価として、1 か月、3 か月、6 か月、12 か月の失禁回数／週で評価した有効症例の推移は、植込み 21 例を母数として 81.0%、76.2%、85.7%、66.7%であった。また、12 か月時点での便失禁回数／週、切迫性便失禁回数／週について、疼痛による中止 1 例を除く 20 例での改善の程度を表 25 に示す。便失禁が消失したのは、20 例中 6 例(30%)であった。増加が 3 例(15.0%)で見られ、うち 1 例は排便日誌が不完全のため全排便を失禁として扱った症例であった。残り 2 例は 6 か月時点ではベースラインの 56.9%、30.8%の改善が得られていた。切迫性便失禁は 15 例中 3 例(20%)で消失した。増加が 4 例(26.7%)で見られ、1 例は排便日誌不完全であり、2 例は便失禁回数／週についてはベースラインと比較して 15%、37%の改善が得られ、残り 1 例は 6 か月時点の失禁回数／週で 56.9%の改善が得られていた。

表 25 便失禁改善の程度

	便失禁回数／週の変化 (n=20)	切迫性便失禁回数／週の変化 (n=15)
消失	6 例 (30.0%)	3 例 (20.0%)
消失しないが半減以上改善	8 例 (40.0%)	6 例 (40.0%)
半減未満または変化なし	3 例 (15.0%)	2 例 (13.4%)
増加	3 例 (15.0%)	4 例 (26.7%)

<安全性>

安全性については試験刺激期 22 例、植込み期 21 例において 20 例 105 件の有害事象が報告され、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）に分類された。全有害事象の要約を試験期別、原因別に表 26 に示す。

表 26 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=105)	重篤な 有害事象 発現件数
試験刺激期	装置関連又は治療関連	9	40.9	11	10	0
(n=22)	患者関連	7	31.8	25	23.8	0
	小計	16	72.7	36	34.3	0
植込み期	装置関連又は治療関連	12	57.1	19	18.1	2
(n=21)	患者関連	7	33.3	50	47.6	1
	小計	19	90.5	69	65.7	3
合計		20*	90.9	105	100	3

* 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ならない場合もある。

有害事象（20 例 105 件）のうち装置又は治療関連として治験機器との因果関係を否定できない報告は、試験刺激期においては 9 例 11 件、植込み期においては 12 例 19 件であった。死亡例は認めなかった。主な因果関係を否定できない有害事象は、試験刺激期においては装置不具合の疑い 4 例 18.2%、埋込み部位疼痛 3 例 13.6%、植込み期については埋込み部位疼痛 5 例 23.8%、埋込み部位感染 2 例 9.5%であった。重篤な有害事象は試験刺激期では報告されなかったが、植込み期には 3 例 3 件が報告された。これらすべての症例において装置の摘出又は交換がなされた。本品との因果関係を否定できない有害事象全体の内訳及びその対処方については表 27 に、重篤な有害事象の詳細及びその対処法については表 28 に示す。

表 27 本品との因果関係を否定できない有害事象

試験刺激期 (n=22)	有害事象	発現 例数 (%)	発現 件数	対処方法				
				対処 なし	薬物 療法	プログラ ミング の変更	体外 装置 交換	装置 摘出
	装置不具合の疑い	4 (18.2)	4	1			3	
	埋込み部位疼痛	3 (13.6)	3		3			
	腸機能の 望ましくない変化	1 (4.5)	1		1			
	接触性皮膚炎	1 (4.5)	1		1			

	胃炎	1 (4.5)	1		1			
	腹痛	1 (4.5)	1		1			
	小計	9* (40.9)	11	1	7	0	3	0
植込み期 (n=21)	埋込み部位疼痛	5 (23.8)	5		5			
	埋込み部位感染	2 (9.5)	3		2			1
	感覚減退	1 (4.8)	2			2		
	関節痛	1 (4.8)	2			2		
	腹痛	1 (4.8)	2		2			
	排尿機能の 望ましくない変化	1 (4.8)	1			1		
	腸機能の 望ましくない変化	1 (4.8)	1		1			
	装置不具合の疑い	1 (4.8)	1				1	
	埋込み部熱感	1 (4.8)	1		1			
	有効性が得られない	1 (4.8)	1					1
	小計	12* (57.1)	19	0	11	5	1	2

* 2種類以上の対処を行った患者もいるため、患者数の合計が列の合計とならない場合もある。

表 28 重篤な有害事象と対処法

有害事象名 事象の説明	植込み後 発現日数	処置	転帰 持続期間	治験中止
刺激装置交換 転倒によって埋込み 部位を打撲し刺激装 置が露出した	295 日	入院—14 日間 装置の交換	回復 47 日間	いいえ
有効性が得られない ため	378 日	入院—3 日間 装置の摘出	回復 2 日間	はい
感染 刺激装置埋込み部位 の疼痛	176 日	入院—3 日間 外科的介入：穿刺 薬物療法：抗生物質投与 装置の摘出	回復 119 日間	はい

装置不具合の疑いは、試験刺激期では体外式試験刺激装置の不具合（作動不良、電池切れ、ON ランプの点灯不良）、植込み期では医師用プログラムの故障による非重篤な事象であり、機器の交換等にて対応を行った。機器に関連した追加外科的処置は 3 例 5 件（装置

の摘出 2 例 2 件、交換 1 例 1 件、感染部の穿刺 1 例 2 件）であった。

以上に基づき申請者は、有効性が確認され、未知の有害事象がなかったことから、本邦の医療実態下における有効性及び安全性が確認できたと結論づけた。

【機構における審査の概略】

総合機構は、以下の点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

1. 本品の位置付け、対象患者について、2. 海外臨床試験を本品の評価に用いることについて、3. 有効性について、4. 安全性について、5. 長期的使用について

【本品の位置付け、対象患者について】

総合機構は、本品の臨床的位置付け及び対象患者を明確にするよう申請者に求めた。

申請者は、次のように説明した。

本品の対象について、便失禁の種類、原疾患、解剖学的原因、既往、年齢、性別等に基づき分析をしたが、予見性はなく、試験刺激により効果を確認することで対象患者を選択するしかない。ただし、試験刺激にもリードを植込む侵襲を伴うことから、効果が期待できない患者や優先すべき治療のある患者は試験刺激を実施する前に除外する必要があると考える。このような患者は国際失禁会議の推奨治療フローと本品の臨床試験の除外基準に示されている。以上を踏まえ、添付文書において以下の内容の注意喚起を行う。

①解剖学的にリード留置が困難な患者には使用しないこと。（禁忌）

②優先すべき治療（炎症性腸疾患、直腸脱、重度の痔、括約筋損傷、等）がある場合には、それをまず行うこと。（使用上の注意）

③神経機能が残存していない患者への効果は期待できない。（使用上の注意）

総合機構は、申請者の対応は妥当と判断した。さらに、本品の適切な患者選択には、外科的に修復すべき括約筋損傷を含め、優先すべき治療の有無を判断する必要があると考える。また、適切な除外を行った臨床試験においても効果が不十分な症例、疼痛、感染等の有害事象が少なからず認められていることから、臨床試験における本品の有効性、安全性に関する情報を添付文書に十分記載し、リスクベネフィットを考慮した適切な使用を促すことが必要と判断した。

【海外臨床試験を本品の評価に用いることについて】

総合機構は、本品と異なる試験検体を用いて行われた海外臨床試験を本品の評価に用いることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、次のとおり説明した。

海外臨床試験の検体は、本品の前世代品である InterStim であり、本品は InterStim を小型化したもので、小型化に伴い出力上限及び出力精度が低下している。InterStim では出

力できるが本品で出力できない 8.5V 以上を使用した症例は、12 か月で 120 例中 2 例であった。このような場合、パルス幅を広げて対応できる可能性はある。国内臨床試験では 21 例に本品を使用し、低下した出力上限及び出力精度に伴い効果が得られなかった症例がないことを確認した。なお、必要な出力は電極と神経の距離によるところが大きい、製造元では試験刺激（急性期）において 1～2V で患者の反応が得られることを推奨しており、本邦でも同様の情報提供を行う。InterStim と本品はリード接続部形状も異なり、本品では、InterStim にあった太いエクステンションをなくし、刺激装置にリードを直接接続するため、曲げ応力に対する保護としてストレーンリリーフをコネクタ部に追加した。その接続部に関しては提出した機械的安全性試験で検証されており、実使用でも問題は生じていない。InterStim と本品は寸法、重量も異なるが、留置部位、固定方法は同一であり、海外での実績においても固定性の違い等の有害事象はない。さらに海外臨床試験の検体の一部に使用した Itrel 3 は、適応が異なるものの、InterStim と大きさ、重量、原材料、電子技術、電源、機能、出力は全く同じである。また、海外臨床試験の医師用プログラムの一部、及び患者用プログラムに前世代品を使用した、機能、性能は本品のそれと差はない。なお、海外において InterStim から本品への切り替えにあたり、2006 年の本品販売後に有害事象報告が急増しているような傾向はない。年々の報告数増加は見られるものの、それは有害事象収集体制の強化に伴うものと考えられる。

一方、海外と本邦における人種差、医療環境差の観点からは、神経の電気刺激に関する反応性に人種差はなく、本品の使用に関わる医療環境の差もない。よって、海外臨床試験を本邦に外挿することは可能と判断した。なお、国内臨床試験においても海外と同等な結果が得られることを確認した。

総合機構は、次のように考える。

小型化に伴い主に異なるのは出力上限の低下であるが、海外臨床試験において 12 か月時点でこの上限を超える出力を要した症例は限られていること、12 か月の国内臨床試験において小型化した本品で出力上限に関する問題が見られなかったことを踏まえ、少なくとも 12 か月の範囲において、InterStim 及び Itrel 3 を用いた海外臨床試験の結果を本品の評価に用いることは可能と判断した。また、便失禁治療に関する医療環境差に関しても、本邦には本品が存在しない点が大きく異なるものの、それ以外の治療法等に関して、本品の臨床上的位置付けの再考を要するような違いはなく、結果として国内臨床試験において海外と同等な結果が示されていることから、申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

総合機構は、国内臨床試験で使用していない型の電極リードの存在理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、次のように回答した。

開発当初の電極は先行する脊髄神経刺激療法用のものと同様に電極を均等に配置していた（3889 型と同じ電極配置）。神経刺激への大きな影響因子は電極と神経の距離であるが、

植込み操作で電極を神経に近接させる際にわずかなずれで反応が変わること、植込み後にわずかな位置ずれで効果が低下もしくは消失することが懸念された。これに対し、電極の一つを長くすることで、手技の簡便化と効果消失リスクの低減を図った（3093 型と同じ電極配置）。電極面積の差は 3 倍程度であり、これによる刺激効果（神経に到達する電荷密度）の差は十分小さく、治療効果そのものに影響を及ぼすことはない。一方、手技の簡便化と位置ずれの影響の軽減には有用であると考えている。海外では、均等の電極に不満がなく 3889 型を継続使用している医師と、手技の簡便さや位置ずれの影響の軽減への期待から 3093 型を好む医師が存在し、2013 年 3 月までの累積使用実績では、3889 型約 本、3093 型約 本とほぼ同数である。このように治療効果そのものへの違いはないものの、選択肢としては有用と考える。

総合機構は、国内臨床試験で使用していないものの、申請者の説明する開発の経緯を含めた同等性については、3093 型は海外臨床試験で使用され、3889 型と有効性及び安全性において大きな差は認められていないことから、3093 型に関しても、本邦への導入を拒むものではないと考える。しかしながら、本邦における 3889 型と 3093 型の相違又は同等性に関する臨床データは現状では必ずしも十分ではないと考えることから、市販後の使用成績調査において 3889 型、3093 型双方のデータを収集すべきであり、相違又は同等性に関する新たな知見が得られた場合、適切な措置を講じることが必要と考える。

【有効性について】

総合機構は、有効性評価項目に関する以下の点について説明を求めた。

- ①試験刺激奏効症例に対して「失禁回数／週 50%以上減少の症例が 50%以上」は十分な有効性と考えられるか。植込み後に必ずしも奏効しない場合があることについて。
- ②プラセボ効果の影響について。

申請者は、次のように回答した。

- ①海外臨床試験に先立ち欧州にて feasibility study を行った結果を参考に、本品の対象が保存的治療無効症例であることも踏まえ、半数の患者で便失禁回数半減以上の改善が得られれば有効であると考えた。患者は試験刺激で改善効果を体験でき、有益でないと思う患者は植込みに移行しないことから、患者にとっての有効性は担保される。
- ②使用中は患者が刺激を感じるため、装置のオフを認識でき、プラセボ効果の評価は困難である。本品は保存的治療が無効な症例を対象とするが、そのような症例群のプラセボ効果が高いとは考えにくい。また、プラセボは長期減衰すると考えられるが、海外臨床試験の植込み 120 例を母数とした有効率は 3 か月 80.0%、6 か月 79.2%、12 か月 73.3%、国内臨床試験の植込み 21 例を母数とした有効率は 3 か月 76.2%、6 か月 85.7%、12 か月 66.7%であり、12 か月の効果の維持が確認できる。よって、プラセボ効果があるとしても限定的と考える。

総合機構は、次のように考える。

試験刺激での患者の満足度に基づき使用すれば問題ないとの見解は、試験刺激で効果のあった症例においても植込み後に十分な効果が得られない場合が存在することを考えれば、直ちに同意できるものではない。また、複数の評価指標において便失禁の改善傾向が示されているものの、便失禁は必ずしも消失せず、消失症例は 30～35%程度であることから、本品の使用により便失禁用パッドの使用から解放される可能性は必ずしも高くないといえる。しかし、他に適切な治療法を見いだせない便失禁患者に対して、本臨床試験の結果は、著効とまではいえないものの、改善の得られる症例がある程度存在することを示す結果でもあると考えられる。また、今回の臨床試験では便失禁回数が半減せず効果なしとされている患者においても、便失禁回数が半減まではせずとも減少する患者も存在する。これらの点を踏まえれば、本品の臨床的な意義は認められると考えられる。

ただし、本品は侵襲を伴う植込み機器であることも踏まえ、臨床試験における有効性、安全性評価において得られた本品のメリット、デメリットにつき十分情報提供し、リスクベネフィットを考慮した適切な使用を促すことが重要と考え、申請者に対応を求めた。申請者は、添付文書に試験刺激において効果があった場合であっても植込み後再現しないことがあることを患者に理解してもらう必要がある旨を医師への注意喚起として明示した上で、医師向けの講習を含め、十分な情報提供を行う旨回答し、総合機構はこれを了承した。

プラセボ効果に関しては、評価が困難であることを理解する一方、植込みによるプラセボ効果を明確に否定するには至っていないと考える。ただし、申請者の説明にあるように、12 か月までの臨床試験成績において、効果が持続している症例がある程度見られていることから、プラセボ効果があるとしても限定的であると判断した。

【安全性について】

総合機構は、安全性評価に関する以下の点について考察するよう申請者に求めた。

- ①高頻度の疼痛、感染の原因及びリスク対策について。
- ②仙骨神経刺激による過剰な排便抑制効果の発現、排尿機能への影響等について。

申請者は、次のように説明した。

- ①疼痛はリード経路、皮下ポケットの外科的侵襲による一時的なものとする。感染頻度については、脊髄刺激療法で 8%であり、他の便失禁外科的療法で 24%と他の類似治療に比較して高い数値ではない。なお、試験刺激中、経皮エクステンションが露出している部分を清潔に保つことが感染の予防に重要である。
- ②海外臨床試験において便秘が 7 件（うち治療又は装置関連は 4 件）で認められたが、1 例は 5 か月、それ以外は数日から 2 か月程度で消失した。排便困難の報告はない。国内の排便機能異常は失禁傾向であり、過剰な排便抑制傾向はなかった。刺激による排尿機能への影響は臨床試験においても見られたが、神経変性等によるものではないため、刺激を切れれば消失する。ただし刺激を切れれば便失禁も再発するため、実際には刺激の調整が必要となる。

総合機構は、次のように考える。

- ①疼痛、感染には外科的治療を要した例もあり、軽視することはできない。しかし、臨床試験で疼痛により機器を摘出した症例は多くなく、感染においては特に重篤例で機器を摘出した例があるものの、機器摘出による不可逆的な神経変性等の有害事象は報告されていないことから、他に有効な治療法を見出せない便失禁症例において、適正なリスクベネフィット判断に基づき慎重に使用されることを前提として、これらの有害事象は受容可能な範囲であると考ええる。ただし、リスク低減のための対応はとるべきであり、添付文書等において、清潔操作の注意喚起、医師や患者に対する有害事象の発生状況に関する情報提供を実施するとともに、本品の使用にあたっては、講習の受講や教育訓練により、本品の特性を十分に理解し、手技に習熟した医師が適切に使用する必要があると判断した。
- ②本品による尿機能への影響は皆無とは言えないものの、臨床試験においてその多くは刺激の調整や薬物治療等で対処されており、現状では保存的治療が無効な便失禁症例に対する有効な治療法を見出しにくい中、本品により生じ得る尿機能への影響の程度は受容可能な範囲であると考ええる。

【長期的使用について】

総合機構は、臨床試験で確認された 12 か月を超える長期の有効性及び安全性について、申請者の見解を求めた。

申請者は次のように説明した。

有効性について、海外臨床試験の 120 例中、データが得られた 17 例に対しては 3 年間の効果持続性が示されており、文献⁴では 5 年間でも 72 例で 50%以上の改善が持続しているとの報告もある。安全性について、本品は海外で先行する尿失禁に対する長期使用実績等に基づき使用上の注意を設定しており、問題はない。

総合機構は、次のように考える。

有効性に関して、申請者の示す 3 年間の効果持続データは、効果が持続する症例の存在を示すと言えるが、集計に無効による中止症例等を十分含めておらず、有効率等を定量的に確認できるとまでは言えない。また、申請者の提示した長期有効性のデータは、前世代品である InterStim を用いたものである。本品は InterStim より小型化、低出力化、低精度化されており、特に臨床試験で確認している期間（12 か月）より長期において、両者が同等な効果を維持し続けるか否か、現時点では明確でない。従って、臨床試験において既に植込まれている患者の追跡調査のデータを含め、市販後の使用成績調査においては 12 か月を超える可能な限り長期の有効性を確認する必要があると考える。なお、12 か月を超える長期の安全性について、提出された臨床試験データは十分でないものの、現時点で明らかな懸念を抱かせる情報もない。市販後の長期情報の収集の中で安全性上の問題が観察された場合に適切な措置を講じることが必要と考える。

4. 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

薬事法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、提出された承認申請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。

5. 総合評価

本品は、便失禁の改善を目的とした仙骨神経刺激療法において、仙骨神経に電気刺激を与える目的で使用される植込み型神経刺激システムである。

本品の審査における主な論点は、1. 本品の臨床上の位置付け及び対象患者について、2. 有効性について、3. 安全性について、4. 長期的な使用についてであり、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. 本品の対象は、保存的治療が無効又は奏効しない便失禁患者であるが、試験刺激にもリード埋植の侵襲を伴うことから、効果が期待できない患者や優先すべき治療がある患者は、試験刺激を実施する前に除外する必要があると判断した。さらに、本品の適切な患者選択は、既存の便失禁の治療について十分な知識・経験を持つ医師により行われる必要があるため、後述の承認条件を付することが妥当であると判断した。
2. 有効性については、試験刺激で効果があっても植込み後に効果が得られない症例が存在するものの、他に適切な治療法がない便失禁患者に対して、著効とまではいえなくとも改善が得られることを示していると考えられ、その臨床的意義は認められると判断した。
3. 安全性については、主な有害事象として見られた疼痛、感染について、疼痛の多くは対処可能であり、感染の発生率は他の植込み型神経刺激装置や便失禁外科的治療と比較して高い数字ではないことから受容可能ではあるが、清潔操作の注意喚起や手技に関する教育訓練が必要であると考え、後述の承認条件を付することが妥当であると判断した。さらに、本品は侵襲を伴う植込み機器であることも踏まえ、臨床試験における有効性、安全性評価において得られたメリット、デメリットにつき十分情報提供し、リスクベネフィットを考慮した適切な使用を促すことが必要であると判断した。
4. 本品の長期的な使用については、海外臨床試験のフォローアップ等により、一部効果が継続している症例がみられているものの、その有効率は定かでなく、無効による中止例や、装置の小型化、低出力化による効果の持続性への影響に関する検討も含めて、市販後に長期有効性を確認する必要があると判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、以下の承認条件を付することにより、次の使用目的で

承認して差し支えないと判断した。

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。

なお、本品は新効能医療機器であることから、再審査期間は 3 年とすることが適当であるとする。また、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する。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。

引用文献

-
- 1 味村俊樹. 便失禁の診断と治療. 消化器科 46 消化器科 2008; 46(6): 607-617.
 - 2 Abrams P, et al. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international science committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapsed, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 213-240.
 - 3 Gourcerol G, et al. How sacral nerve stimulation works in patients with faecal incontinence. *Colorectal Dis* 2011; 13(8): 1463-1318.
 - 4 Hull T, et al. Long-term durability of sacral nerve stimulation therapy for chronic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(2): 234-245.

