

再審査報告書

平成 29 年 11 月 22 日
独立行政法人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	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 名	日本メトロニック株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	<u>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、過活動膀胱又は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</u> (下線部が今回の再審査対象となった承認)
承 認 年 月 日	平成 25 年 9 月 20 日
承認事項一部変更 年月日	平成 26 年 9 月 30 日:「体外式刺激装置の追加」の変更 平成 28 年 9 月 16 日:「過活動膀胱の適応追加」の変更
再 審 査 期 間	平成 28 年 9 月 19 日まで

1. 製造販売後調査全般

植込み型排尿・排便機能制御用ステイミュレータ InterStim II 仙骨神経刺激システム(以下「本品」という。)は、刺激装置、リード、患者用プログラマ、Verify 刺激システム及びその他手術に用いる器具から構成された保存的療法が無効又は適用できない慢性便失禁患者及び過活動膀胱患者(平成 28 年 9 月 16 日:適応追加)に対して仙骨神経刺激療法(以下「SNS」という。)を行なうためのデバイスである。本品を用いた治療では、刺激装置を植え込む前に試験刺激としてリードを患者の仙骨孔(S2～S4)に挿入し、体外的な仙骨神経刺激による症状改善が認められることや仙骨神経に損傷がないことを確認したのち、継続的な電気刺激を行うための刺激装置を患者の腹部又は臀部に植込む。

本使用成績調査は、平成 25 年 9 月 20 日に承認された慢性便失禁患者に対する適応について、市販後の使用実態下における本品の安全性及び有効性等を確認することを目的に、目標とする登録症例数を 100 例以上最大 200 例に設定された。平成 26 年 4 月から平成 27 年 11 月までの期間に登録された 105 例(25 施設)を調査対象とし、使用成績調査報告書としてまとめられた。

2. 使用成績調査の概要

(1) 患者背景等

登録された 107 例のうち、重複登録 1 例、及び誤って登録された治験症例 1 例を除く 105 例が有効性及び安全性解析対象とされた。患者背景を表 1 に示す。便失禁の発症時期が判明している 95 例における、便失禁持続年数の平均は 8.9 ± 11.0 年で、便失禁発症の原因(複数選択可)として最も多いものは特発性の 35.4%(37/105 例)であった。腸括約筋治療歴が「有」の 44 例において、最も多い治療歴は ISR(内肛門括約筋合併直腸切除術)の 31.8%(14/44 例)であった。

表 1 患者背景

項目[単位]	区分	症例数(%)
対象症例		105
性別	男	43 (41)
	女	62 (59.1)
年齢[歳]	平均±標準偏差	63.4 ± 14.9
	中央値	67
	最小値	22
	最大値	88
年齢区分(1)	15 歳未満(小児)	0 (0)
	15 歳以上 65 歳未満(成人)	44 (42)
	65 歳以上(高齢者)	61 (58.1)
年齢区分(2)	80 歳未満	96 (91.4)
	80 歳以上	9 (8.6)
便失禁持続年数[年]	平均±標準偏差	8.9 ± 11.0
	中央値	5

	最小値	1
	最大値	50
	不明	10 (9.5)
便失禁発症の原因 (複数回答有り)	内肛門括約筋機能低下	26 (24.8)
	外肛門括約筋機能低下	15 (14.3)
	経膣分娩時肛門括約筋損傷	7 (6.7)
	経膣分娩時陰部神経障害	0 (0)
	外傷性の肛門括約筋損傷	2 (1.9)
	肛門部術後	7 (6.7)
	直腸脱術後	10 (9.5)
	直腸癌術後	17 (16.2)
	大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術後(潰瘍性大腸炎)	5 (4.8)
	大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術後(家族性大腸腺腫症)	0 (0)
	大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術後(その他)	0 (0)
	過敏性腸症候群	3 (2.9)
	放射線性直腸炎	2 (1.9)
	先天性肛門部疾患(鎖肛、ヒルシュスプルング病など)	5 (4.8)
	末梢神経障害(多発性硬化症、糖尿病など)	2 (1.9)
	脊髄障害(脊髄損傷、二分脊椎、髄膜瘤など)	3 (2.9)
	中枢神経障害(脳梗塞、認知症など)	0 (0)
	便排出障害型便秘症(直腸糞便嵌頓など)	1 (1)
	下痢	3 (2.9)
	特発性(検査結果に何らかの異常はあるが、原因不明)	37 (35.2)
	機能性(全ての検査結果が正常で、既往歴からも原因不明)	3 (2.9)
	その他	1 (1)
	不明	1 (1)
失禁の型 (複数回答有り)	切迫性	61 (58.1)
	漏出性	89 (84.8)
	その他	0 (0)
	不明	1 (1)
腸括約筋関連治療歴 の有無	無	60 (57.1)
	有	44 (42)
	不明	1 (1)
治療歴名 (複数回答有り)	超低位前方切除術	0 (0)
	低位前方切除術	3 (6.8)

	ISR(内肛門括約筋合併直腸切除術)	14 (31.8)
	肛門括約筋形成術	4 (9.1)
	直腸固定術	6 (13.6)
	経肛門的直腸脱根治術	6 (13.6)
	骨盤底修復術	0 (0)
	内痔核根治術	3 (6.8)
	痔ろう根治術	4 (9.1)
	裂肛根治術	0 (0)
	術式名不明	1 (2.3)
	その他	4 (9.1)
肛門括約筋欠損の確認の有無	未確認	40 (38.1)
	確認有	64 (61)
	不明	1 (1)
括約筋欠損の確認方法 (複数回答有り)	超音波検査	44 (68.8)
	MRI	5 (7.8)
	その他	18 (28.1)
内肛門括約筋の欠損の程度	無	46 (71.9)
	60 度以下	4 (6.3)
	60 度超～120 度以下	3 (4.7)
	120 度超～180 度以下	0 (0)
	180 度を超える	11 (17.2)
外肛門括約筋の欠損の程度	無	55 (85.9)
	60 度以下	5 (7.8)
	60 度超～120 度以下	2 (3.1)
	120 度超～180 度以下	0 (0)
	180 度を超える	2 (3.1)
併存症	無	63 (60)
	有	41 (39.1)
	不明	1 (1)
既往歴	無	64 (61)
	有	40 (38.1)
	不明	1 (1)
併用療法	無	48 (45.7)
	有	57 (54.3)
試験刺激の実施期間 [日]	平均±標準偏差	13.4±2.4
	中央値	14
	最小値	4

	最大値	21
	不明	1 (1)

(2) 安全性

安全性評価対象 105 例において、30 例/36 件の有害事象が報告された(有害事象発現症例率: 28.6%)。なお、安全性評価対象 105 例において、使用上の注意から予測できない有害事象として、脳梗塞(2 例 2 件)、大腸憩室炎(1 例 1 件)、発熱(1 例 1 件)及び肛門周囲膿瘍(1 例 1 件)が報告されたが、いずれも本品との因果関係は否定された。以下、有害事象の発現状況及び概要を表 2 に示す。

表 2 有害事象の発現状況一覧(全期間)

安全性評価対象症例数	105
有害事象発現症例数	30
有害事象発現件数	36
有害事象発現症例率	28.6%
有害事象名※1	発現件数(%)
創部感染	12 [－] (11.4)
高抵抗値	5 [－] (4.8)
患者用プログラムの早期電池消耗	2 [－] (1.9)
刺激装置又はリード植込み部位の疼痛	2 [－] (1.9)
創し開	2 [1] (1.9)
* 脳梗塞	2 [2] (1.9)
Jフックケーブルの通電不良	1 [－] (1.0)
Jフックケーブルの変形	1 [－] (1.0)
リード線断裂	1 [－] (1.0)
患者用プログラムの不良	1 [－] (1.0)
経皮エクステンションリードの離断	1 [1] (1.0)
植込み部位からの滲出液	1 [－] (1.0)
接触性皮膚炎	1 [1] (1.0)
* 大腸憩室炎	1 [1] (1.0)
* 発熱	1 [1] (1.0)
皮膚の菲薄化	1 [－] (1.0)
* 肛門周囲膿瘍	1 [1] (1.0)

* 報告時に使用上の注意から予測できない有害事象

[] 本品との因果関係が否定された有害事象の件数

※1 読替え事象名

表 2 の有害事象のうち、重篤な有害事象の内訳は、「創部感染」12 件(発現症例率;10.5%)、「高抵抗値(電極の抵抗値が高値異常を示す等)」3 件(発現症例率;2.9%)、「刺激装置又はリード植込み部位の疼痛」、「創し開(創部が裂開した状況)」及び「脳梗塞」が各 2 件(発現症例率;1.9%)、「リード線断裂」、「経皮エクステンションリードの離断」、「大腸憩室炎」、「植込み部位からの滲出液」、「肛門周囲膿瘍」及び「皮膚の菲薄化」が各 1 件(発現症例率;1.0%)の合計 27 件であった。

脳梗塞 1 例は、事象発現の約 5 か月後に死亡したが、調査担当医師は本品との因果関係を否定し、機器以外の要因として心房細動を示唆した。術前の心電図では心房細動を認めていなかったとの医師コメントを入手したが、本品は仙骨神経を刺激するための設計となっており、心臓へ直接刺激が到達するような原理ではないこと、刺激装置植込み前の試験刺激中においても心房細動が発現するような徴候が認められなかったこと、及び患者が高齢(登録時:77 歳)で高血圧の合併症があったこと等から総合的に判断した結果、本品の使用により心房細動が発現した可能性は考えにくいと判断した。

また、創部感染 1 例 1 件では刺激装置のみ摘出されたが、フォローアップ終了後にリードも抜去されたことにより完治している。高抵抗値 1 例 1 件では、フォローアップ終了 2 か月後に本品が摘出された。経皮エクステンションリードの 1 例 1 件の離断については、留置時にシースの先端が変形したが、そのまま挿入と抜去を行なったことにより生じた離断であり、患者又は手技等に関連するものと判断した。その他の有害事象の転帰は、本品の摘出が行なわれた、若しくは回復、軽快(無処置含む)であった。

なお、表 2 の有害事象のうち、本品と因果関係の否定できない有害事象(以下「不具合」という。)は 24 例 28 件で認められ、不具合の発現症例率は 22.9%(24 例/105 例)であり、未知の不具合として報告された事象はなかった。

次に申請者は、安全性に影響を与えと考えられる要因を検討するため、性別、年齢区分、腸括約筋関連治療歴の有無、併存症、既往歴及び併用療法について、不具合発現症例率の層別解析を行った。解析結果は、Fisher の直接確率検定において、 $p < 0.05$ の場合に統計学的に有意差があると判断した(両側有意水準 0.05)。解析結果を表 3 に示す。

その結果、全ての項目において、解析結果に有意差は示されず、安全性に影響を与えと考えられる要因は示唆されなかった。

表 3 不具合の発現状況一覧(全期間)

項目	区分	全体	不具合		P 値
		症例数(%)	発現症例数(%)	発現件数	
対象症例		105	24	28	—
性別	男	43 (41.0)	13 (30.2)	17	P=0.1598
	女	62 (59.1)	11 (17.7)	11	
年齢区分(1)	15 歳未満(小児)	0 (0.0)	0 —	0	P=0.8142
	15 歳以上 65 歳未満(成人)	44 (41.9)	11 (25.0)	15	
	65 歳以上(高齢者)	61 (58.1)	13 (21.3)	13	
年齢区分(2)	80 歳未満	96 (91.4)	22 (22.9)	26	P=1.0000
	80 歳以上	9 (8.6)	2 (22.2)	2	
年齢区分(3)	15 歳未満	0 (0.0)	0 —	0	P=0.0695
	15 歳以上 25 歳未満	1 (1.0)	1 (100.0)	2	
	25 歳以上 35 歳未満	2 (1.9)	2 (100.0)	3	
	35 歳以上 45 歳未満	13 (12.4)	4 (30.8)	6	
	45 歳以上 55 歳未満	12 (11.4)	3 (25.0)	3	
	55 歳以上 65 歳未満	16 (15.2)	1 (6.3)	1	
	65 歳以上 75 歳未満	36 (34.3)	8 (22.2)	8	
	75 歳以上 85 歳未満	22 (21.0)	4 (18.2)	4	
	85 歳以上 95 歳未満	3 (2.9)	1 (33.3)	1	

	95 歳以上	0 (0.0)	0 —	0	
腸括約筋関連 治療歴の有無	無	60 (57.1)	10 (16.7)	12	P=0.0987
	有	44 (41.9)	14 (31.8)	16	
	不明	1 (1.0)	0 (0.0)	0	—
併存症	無	63 (60.0)	17 (27.0)	21	P=0.3412
	有	41 (39.1)	7 (17.1)	7	
	不明	1 (1.0)	0 (0.0)	0	—
既往歴	無	64 (61.0)	14 (21.9)	16	P=0.8119
	有	40 (38.1)	10 (25.0)	12	
	不明	1 (1.0)	0 (0.0)	0	—
併用療法	無	48 (45.7)	12 (25.0)	13	P=0.6486
	有	57 (54.3)	12 (21.1)	15	

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、申請者の説明は妥当と判断し、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

有効性評価については、ベースラインと比較して、一週間あたりの失禁回数が 50%以上改善した症例の割合として、「失禁回数/週の変化率」を求め、また、「失禁回数の改善度別集計及び悪化症例の集計」を行なった。各統計処理においては両側有意水準 0.05 とし、 $p < 0.05$ の場合に統計学的に有意差があると判断した。

(3)-1. 失禁回数/週の測定値、変化量、変化率(全体)

有効性評価対象 105 例のうち、ベースラインの評価が「不明」であった 1 例を除外した 104 例における失禁回数/週の測定値、変化量、変化率を表 4 に示す。「測定値の平均」は、ベースラインが 10.7 ± 11.8 回、試験刺激終了時が 3.6 ± 5.5 回、12 か月フォローアップ(治療開始日から 12 か月までのフォローアップ診察)が 3.3 ± 6.4 回、最終フォローアップ(12 か月後のフォローアップ診察から調査期間終了の 2 か月前までに行なわれた直近のフォローアップ診察)が 4.8 ± 8.9 回、各症例の最終測定結果を集計した「終了/中止時」は 3.8 ± 7.1 回であった。

ベースラインの測定値が 0 回または不明、あるいは試験刺激終了以降の失禁回数のデータがない症例を除いて集計した「変化率の平均」は、試験刺激終了時が $59.6 \pm 53.1\%$ 、12 か月フォローアップが $54.8 \pm 90.3\%$ 、最終フォローアップが $75.9 \pm 26.5\%$ 、終了/中止時が $57.3 \pm 78.9\%$ であった。

なお、「変化量」については、全ての時期でベースラインと比較して有意に改善していることが示された。

有効性評価対象 105 例のうち、ベースラインの失禁回数が 0 回または不明、あるいは試験刺激終了以降の失禁回数のデータがない症例 4 例を除く 101 例における、失禁回数/週の 100%の改善率(失禁回数 0 回)の症例は試験刺激終了時 23.5%(23/98 例)、12 か月フォローアップ 37.6%(32/85 例)、最終フォローアップ 21.4%(6/28 例)で、各症例の最終測定結果を集計した終了/中止時では 32.3%(30/93 例)であった。

表 4 失禁回数／週の測定値、変化量、変化率

時期		例数	平均値	標準偏差	対応のある t 検定
測定値 [回/週]	ベースライン	104	10.7	±11.8	—
	試験刺激終了時	101	3.6	±5.5	—
	12 か月 FU	87	3.3	±6.4	—
	最終 FU	28	4.8	±8.9	—
	終了/中止時	96	3.8	±7.1	—
変化量 [回/週]	ベースライン	—	—	—	—
	試験刺激終了時	100	-7.3	±10.9	P<0.0001
	12 か月 FU	86	-7.3	±11.4	P<0.0001
	最終 FU	28	-9.6	±10.7	P<0.0001
	終了/中止時	95	-7.0	±9.8	P<0.0001
変化率 [%]	ベースライン	—	—	—	—
	試験刺激終了時	98	59.6	±53.1	—
	12 か月 FU	85	54.8	±90.3	—
	最終 FU	28	75.9	±26.5	—
	終了/中止時	93	57.3	±78.9	—

※ 変化量 = 各時期の測定値－ベースラインの測定値

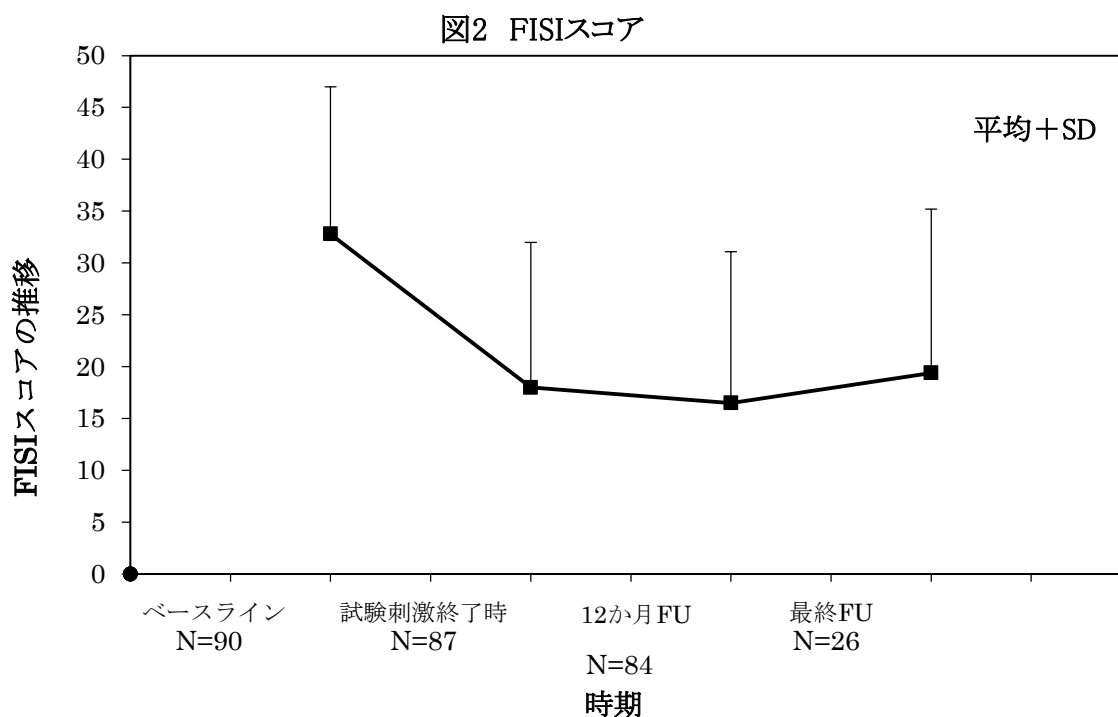
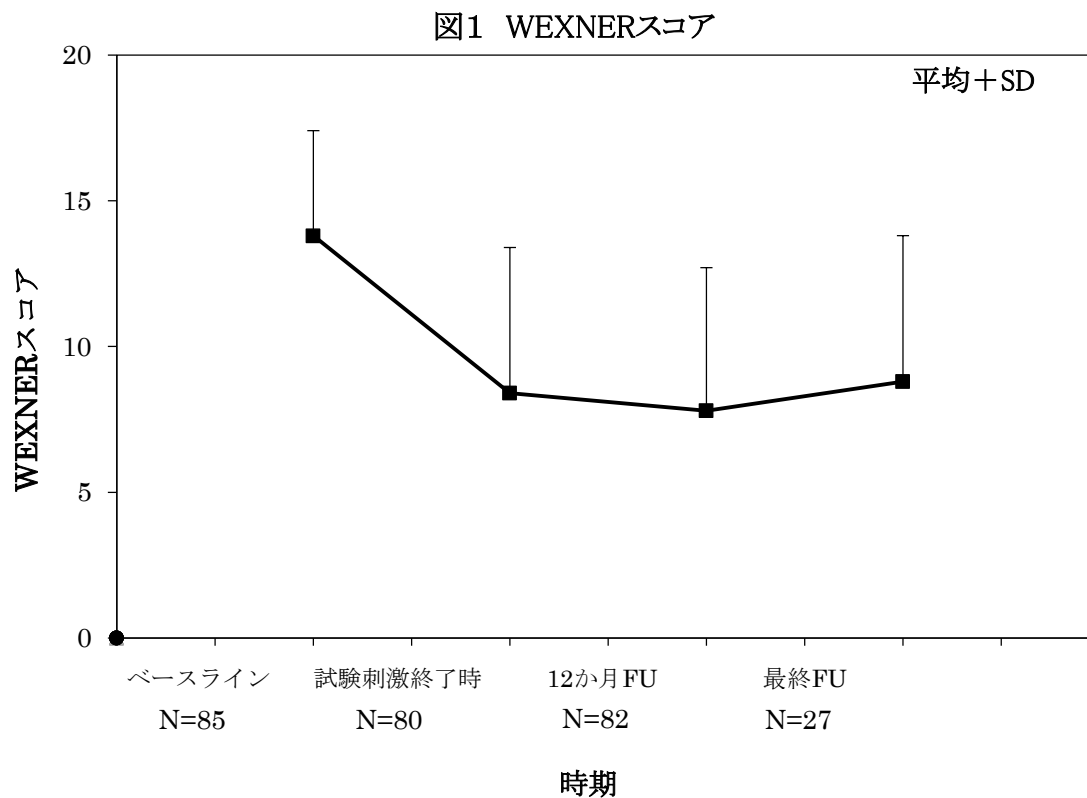
※ 変化率[%] = $100 - (\text{各時期の測定値} / \text{ベースラインの測定値}) \times 100$

※ 12 か月 FU = 治療開始日から 12 か月までのフォローアップ診察

※ 最終 FU = 12 か月後のフォローアップ診察から調査期間終了の 2 か月前までに行なわれた直近のフォローアップ診察

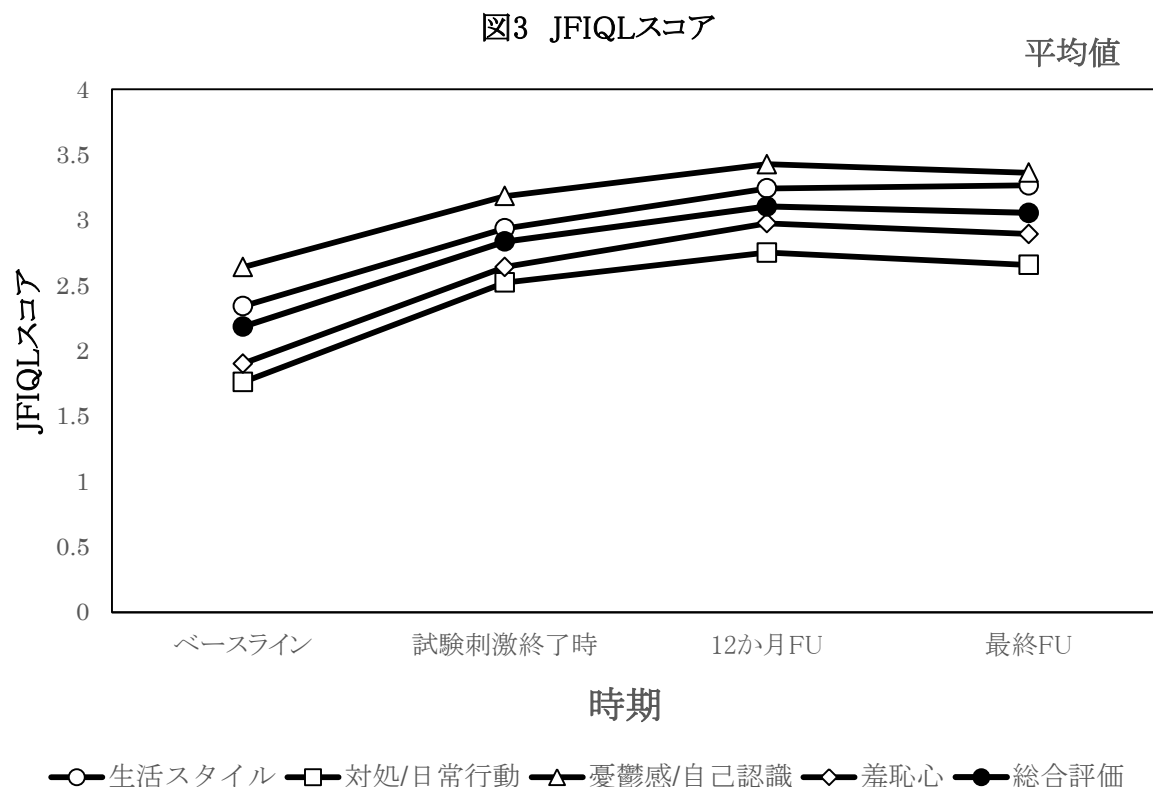
※ 終了/中止時: 各症例において、フォローアップ診察の実施日が最も遅いデータ

また、参考解析として実施された、便失禁の種類等と頻度を量的に評価する加重スコアである「WEXNER スコア」(図 1)、「FISI スコア」(図 2)、及び便失禁に特化した QOL 質問票の「JFIQL スコア」(図 3)についても解析したところ、全観察時期において、ベースラインと比較して有意に改善していることが示された。「WEXNER スコア」及び「FISI スコア」は、便失禁の種類等と頻度を量的に評価する加重スコアで、その合計を評価するものである。WEXNER スコアは 0～20 点、FISI スコアは 0～61 点で、いずれも点数が低いほど症状が軽いことを示す。有効性評価対象症例における、WEXNER スコア及び FISI スコアの推移をそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。WEXNER スコア及び FISI スコアともにその変化量は、全ての観察時期において、ベースラインと比較して有意に改善していることが示された。



JFIQL は便失禁に特化した QOL 質問票で計 29 問からなる。1 群(生活スタイル)、2 群(対処/日常行動)、4 群(羞恥心)は 1～4 点、3 群(憂鬱感/自己認識)は 1～4.4 点、総合評価は 1～4.1 点の範囲の平均点で表され、スコアが低いほど QOL が低いことを意味する。但し、回答として「該当せず」が選択された場合は、算出対象から除外されるため、計算式上 3 群及び総合評価の最高点は変動する。有

効性評価対象 105 例における JFIQL スコアの推移を図 3 に示す。全観察時期の全ての群及び総合評価において、ベースラインと比較して有意に改善していることが示された。



(3)-2. 悪化症例における失禁回数／週の測定値、変化量、変化率

失禁回数／週の変化率が 0%未満の場合を悪化とし、各フォローアップで一度でもベースラインより悪化した症例を悪化症例と定義した。悪化症例における失禁回数／週の測定値、変化量、変化率を表 5 に示す。

有効性評価対象 105 例のうち、ベースラインの失禁回数が 0 回または不明、あるいは試験刺激終了以降の失禁回数のデータがない症例 4 例を除く 101 例において、悪化症例は 14 例(13.9%)であった。

「測定値の平均」は、ベースラインが 5.9 ± 6.3 回、試験刺激終了時が 5.8 ± 7.3 回、12 か月フォローアップが 9.6 ± 8.6 回、最終フォローアップが 7.7 ± 8.3 回であった。

「変化率の平均」は、試験刺激終了時が $-5.1 \pm 104.3\%$ 、12 か月フォローアップが $-102.3 \pm 159.7\%$ 、最終フォローアップが $44.4 \pm 36.4\%$ であった。

また、「変化量」では、12 か月フォローアップにおいて統計学的有意差が示されたが、いずれも便失禁症状の変動の範囲内であった。また、悪化症例のうち、2 例は試験刺激終了後、治療効果が期待できないと判断されリードが摘出された。その他の症例については、失禁回数に増加傾向が認められたものの、自覚症状の改善や、患者の希望等により刺激装置の植込みが行なわれた。

表 5 悪化症例における失禁回数／週の測定値、変化量、変化率

時期		例数	平均値	標準偏差	対応のある t 検定
測定値 [回/週]	ベースライン	14	5.9	6.3	—
	試験刺激終了時	13	5.8	7.3	—
	12 か月 FU	12	9.6	8.6	—
	最終 FU	3	7.7	8.3	—
	終了/中止時	14	7.4	6.8	—
変化量 [回/週]	ベースライン	—	—	—	—
	試験刺激終了時	13	-0.4	5.4	P=0.8161
	12 か月 FU	12	4.8	5.8	P=0.0150
	最終 FU	3	-3.2	2.0	P=0.1132
	終了/中止時	14	1.5	4.3	P=0.2171
変化率 [%]	ベースライン	—	—	—	—
	試験刺激終了時	13	-5.1	104.3	—
	12 か月 FU	12	-102.3	159.7	—
	最終 FU	3	44.4	36.4	—
	終了/中止時	14	-51.6	152.1	—

※ 変化量＝各時期の測定値－ベースラインの測定値

※ 変化率[%] = 100-(各時期の測定値／ベースラインの測定値)×100

※ 12 か月 FU = 治療開始日から 12 か月までのフォローアップ診察

※ 最終 FU = 12 か月後のフォローアップ診察から調査期間終了の 2 か月前までに行なわれた直近のフォローアップ診察

※ 終了/中止時: 各症例において、フォローアップ診察の実施日が最も遅いデータ

(3)-3. 有効性に影響を与えられとされる要因

次に、申請者は有効性に影響を与えられとされる要因を検討するため、性別、年齢区分、腸括約筋関連治療歴の有無、併存症、既往歴、併用療法について、失禁回数／週改善症例率の層別解析を行った(表 6)。解析結果は、Fisher の直接確率検定において、 $p < 0.05$ の場合に統計学的に有意差があると判断した(両側有意水準 0.05)。

その結果、性別では試験刺激終了時($p=0.0228$)及び終了／中止時($p=0.0437$)、併存症では終了／中止時($p=0.0418$)において、統計学的有意差が示された。

性別において統計学的有意差が示された理由の一つとして、便失禁発症の原因が「経膣分娩時肛門括約筋損傷」である女性症例の存在が考えられた。「経膣分娩時肛門括約筋損傷」の女性 7 例のうち、1 例はベースラインの失禁回数が 0 回の症例であり、失禁回数の改善に関する評価はできなかったが、残りの 6 例では、試験刺激終了時は全例が、終了時は 5 例が改善となった。このことが女性での改善率上昇に寄与したと考えられる。しかしながら、男性の改善率は 65.7%であり、全体の 77.4%と比べても特段問題となる値ではなく、海外臨床試験のフォローアップ調査や文献調査においても、性差により本品の有効性

が異なるとの報告はない。また、併存症の有無による改善率の有意差が示された理由については、明らかな要因を特定できないものの、併存症の悪化や新たな有害事象の特異的な発現等が認められていないことから、特段の対応が必要な結果とは考えられなかった。

その他の要因においては、統計解析結果に有意差は示されず、有効性に影響を与えと考えられる要因はなかった。

表 6 失禁回数／週改善症例率の層別解析

項目 [単位]	区分	全体	失禁回数/週の改善											
			試験刺激終了時			12 か月 FU			最終 FU			終了/中止時		
		症例数 (%)	評価対象 症例数(%)	改善 症例数(%)	P 値	評価対象 症例数(%)	改善 症例数(%)	P 値	評価対象 症例数(%)	改善 症例数(%)	P 値	評価対象 症例数(%)	改善 症例数(%)	P 値
対象症例		105	98	69(70.41)	—	85	67(78.82)	—	28	26(92.86)	—	93	72(77.42)	—
性別	男	43(40.95)	39(90.70)	22(56.41)	P=0.0228	30(69.77)	21(70.00)	P=0.1700	9(20.93)	8(88.89)	P=1.0000	35(81.40)	23(65.71)	P=0.0437
	女	62(59.05)	59(95.16)	47(79.66)		55(88.71)	46(83.64)		19(30.65)	18(94.74)		58(93.55)	49(84.48)	
年齢区分 (1)	15 歳未満(小児)	0(0.00)	0 —	0 —	P=0.1841	0 —	0 —	P=0.1043	0 —	0 —	P=1.0000	0 —	0 —	P=0.2179
	15 歳以上 65 歳未満(成人)	44(41.90)	41(93.18)	32(78.05)		35(79.55)	31(88.57)		9(20.45)	9(100.00)		38(86.36)	32(84.21)	
	65 歳以上(高齢者)	61(58.10)	57(93.44)	37(64.91)		50(81.97)	36(72.00)		19(31.15)	17(89.47)		55(90.16)	40(72.73)	
年齢区分 (2)	80 歳未満	96(91.43)	92(95.83)	65(70.65)	P=1.0000	79(82.29)	63(79.75)	P=0.6025	27(28.13)	25(92.59)	P=1.0000	87(90.63)	68(78.16)	P=0.6145
	80 歳以上	9(8.57)	6(66.67)	4(66.67)		6(66.67)	4(66.67)		1(11.11)	1(100.00)		6(66.67)	4(66.67)	
腸括約筋 関連治療 歴の有無	無	60(57.14)	57(95.00)	42(73.68)	P=0.5018	52(86.67)	39(75.00)	P=0.4146	15(25.00)	14(93.33)	P=1.0000	54(90.00)	41(75.93)	P=0.8047
	有	44(41.90)	41(93.18)	27(65.85)		33(75.00)	28(84.85)		12(27.27)	11(91.67)		38(86.36)	30(78.95)	
	不明	1(0.95)	0(0.00)	0 —	—	0(0.00)	0 —	—	1(100.00)	1(100.00)	—	1(100.00)	1(100.00)	—
併存症	無	63(60.00)	60(95.24)	39(65.00)	P=0.1757	50(79.37)	37(74.00)	P=0.2814	20(31.75)	19(95.00)	P=0.4587	56(88.89)	39(69.64)	P=0.0418
	有	41(39.05)	38(92.68)	30(78.95)		35(85.37)	30(85.71)		7(17.07)	6(85.71)		36(87.80)	32(88.89)	
	不明	1(0.95)	0(0.00)	0 —	—	0(0.00)	0 —	—	1(100.00)	1(100.00)	—	1(100.00)	1(100.00)	—
既往歴	無	64(60.95)	60(93.75)	42(70.00)	P=1.0000	51(79.69)	41(80.39)	P=0.7876	13(20.31)	12(92.31)	P=1.0000	54(84.38)	41(75.93)	P=0.8047
	有	40(38.10)	38(95.00)	27(71.05)		34(85.00)	26(76.47)		14(35.00)	13(92.86)		38(95.00)	30(78.95)	
	不明	1(0.95)	0(0.00)	0 —	—	0(0.00)	0 —	—	1(100.00)	1(100.00)	—	1(100.00)	1(100.00)	—
併用療法	無	48(45.71)	44(91.67)	28(63.64)	P=0.2659	32(66.67)	26(81.25)	P=0.7873	13(27.08)	12(92.31)	P=1.0000	39(81.25)	29(74.36)	P=0.6190
	有	57(54.29)	54(94.74)	41(75.93)		53(92.98)	41(77.36)		15(26.32)	14(93.33)		54(94.74)	43(79.63)	

総合機構は、申請者の説明は妥当と判断し、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

(4)-1 長期植込み患者

国内臨床試験のフォローアップ期間である術後 12 か月を超える症例を長期植込み患者と定義した時、長期植込み患者の不具合発現症例率は、360 日以上 720 日未満で 1.43%、720 日以上で 0.00%であり、長期植込みに伴い問題となるような不具合発現状況はみられなかった。

有効性評価対象 105 例のうち、最終フォローアップが実施された 31 例(平均フォローアップ期間: 570.4±259.8 日)における失禁回数/週、WEXNER スコア、FISI スコア及び JFIQL スコアは、ベースラインと比較して有意に改善していることが確認された。これより、長期植込み患者における有効性について、問題点は認められなかった。

(4)-2 小児(15 歳未満)における安全性及び有効性

解析対象症例に小児はいなかった。

(4)-3 高齢者(65 歳以上)における安全性及び有効性

高齢者における不具合発症率及び失禁回数/週改善症例率の層別解析の結果、有意な差は認められなかった。

3. 不具合及び感染症

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。)へ報告された不具合・感染症症例報告は 36 件あり、使用成績調査から 24 件、自発報告から 12 件であった。また、本調査において、未知の不具合として報告された事象はなかったが、不具合・感染症症例報告においては 2 件あった。いずれも脳梗塞に関する報告であるが、医師により本品との因果関係は否定された。

創し開は 2 例 2 件で発現し、いずれも調査担当医師は本品との因果関係を有と判断した。しかしこのうちの 1 例については、調査担当医師より、「熱傷による瘢痕性臀部皮膚硬化があり、植え込みは同部を外して行ったが、刺激装置が露出したのは皮膚伸展性が乏しかった可能性がある。」とのコメントを入手しており、本事象は本品に起因した事象ではないと判断した。

以上より、現時点において、特段の安全対策等を新たに講じる必要はないと考える。

総合機構は、重篤な有害事象の「創部感染」の発現率 11 例 12 件(11.4%)が、治験実施時(4.6%)及び海外の文献報告の感染症発現率に比べて高い傾向が認められたことについて、特段の対応が必要かどうか申請者に尋ねた。申請者は以下の通り説明している。

本調査と治験の創部感染の発現率の差については、本調査では企業評価、治験では医師評価を採用したこと。また、本調査における医師の判断は 6 件(5.7%)であり、残り 6 件は企業が報告内容から重篤と判断したことによるものであり、判定者の違いによるものであると考える。文献における感染症発現率の比較でも、各文献における感染症の発現率は 0~14%であった(参考文献 1-19)。以上のことから、本調査

と治験や文献における創部感染の発現率の傾向を総合的に判断した結果本調査の発現率は許容できると考える。

なお、感染症の発生が多い施設において、創部感染の問題点を洗い出した結果、各施設での清潔分野の扱い方や患者の生活指導に問題があることがわかったことから、特に感染症の発生率の高い施設に対し、再度トレーニング等を行ない感染症発生予防のための周知徹底を行なった。

総合機構は、以上のことから、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

本品について、再審査期間中における研究報告において特に安全性・有効性について問題となる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 8 件の外国措置調査報告を行なった。1 件は Verify 刺激システム(体外式刺激装置)に関する報告であり、患者用取扱い説明書の記載が不明確であったため修正を行なった。その他は一部の刺激装置からの刺激有無を自動で切り替えられる「サイクリングモード」を設定した際、高頻度のオン/オフにより刺激装置の電池消費量が急激に消耗されたことによる、電池寿命に関する情報提供であり、製造等の中止、回収、廃棄等を講じた措置はなかった。なお、この事象を受け、サイクリングモード使用時の電池寿命を延長させるためのパラメータを別途各医療機関に情報提供している。

6. 承認条件

本品の承認時に以下の承認条件が付されている。

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。

申請者は承認条件の履行状況について、以下のように説明した。

本品を用いた仙骨神経刺激療法の実施条件として、下記施設基準に関する届出及び医師の仙骨神経刺激療法講習会の受講を義務づけた。更に、施設基準に関する届出がなされ、講習(座学及びハンズオンセミナー等)を修了した医師にのみ、本品を出荷する体制を構築した。

【仙骨神経刺激装置植込術、仙骨神経刺激装置交換術に関する施設基準】

1. 大腸肛門疾患の診療の経験を 5 年以上有する常勤の医師が 2 名以上配置されており、そのうち 1 名以上は所定の研修を修了していること。
2. 大腸肛門疾患の診療の経験を 5 年以上有する常勤の医師で、所定の研修を修了している者が実施すること。
3. 緊急事態に対応するための体制が整備されていること。

総合機構は申請者の説明を了承し、承認条件は満たされていると判断した。なお、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保を行うことが望ましいと考える。したがって、承認条件については引き続き遵守することが適切であると総合機構は判断した。

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。継続される承認条件は以下の通りである。

承認条件:

1. 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。

2. 過活動膀胱に対する十分な知識・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、関連学会と協力して作成された適正使用指針に基づき、本品が適切に用いられるよう、必要な措置を講ずること(※)。

※承認条件2は承認事項一部変更承認申請(承認日:平成28年9月16日)の適応追加時により付された。

8. 参考文献一覧

1. Techniques in Coloproctology (2013) 17:511-516
2. The New Zealand medical journal(NEW ZEALAND) Volume:126, Issue:1385, 47-53: Nov 1, 2013
3. Neurourology and Urodynamics Volume:33, Issue:2, 176-177: Feb 2014
4. American Journal of Obstetrics and Gynecology FEBRUARY 2014
5. Gastroenterology Volume:146, Issue:5, S1031-S1032: May 2014
6. 日本大腸肛門病会誌 67:371-379, 2014
7. Neurourology and urodynamics Jul 25, 2014
8. Current Obstetrics and Gynecology Reports(United States) Volume:3, Issue:3, 155-164: Sep 2014
9. Urology Practice(United States) Vol.2, 22-25, January 2015
10. Neurourology and urodynamics 34:224-230 (2015)
11. Current Obstetrics and Gynecology Reports (United States) Volume:4, Issue:2, 115-124: Jun 15, 2015
12. Neurourology and Urodynamics Volume:34, S237-S238: Aug 2015
13. The Journal of urology(UNITED STATES) Volume:194, Issue:4,: 1051-2
14. Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery (United Kingdom) Volume:21, Issue:6, 369-373: Nov 1, 2015
15. Colorectal Disease (United Kingdom) Volume:17, Issue:12, 1085-1093: Dec 2015
16. Current Bladder Dysfunction Reports (United States) Volume:10, Issue:4, 332-337: Dec 1, 2015

17. Neurourology and Urodynamics Volume:35,Issue:23, S57 : Feb 2016
18. Urology 94, 57-63. 2016 Apr 27
19. Current Bladder Dysfunction Reports (United States), Volume:11, Issue:3, 272-276: Sep 1, 2016