

再審査報告書

令和 2 年 1 月 28 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	振せん用脳電気刺激装置
販 売 名	アクティバ RC
申 請 者 名	日本メドトロニック株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	脳深部（視床、視床下核又は淡蒼球内節）に一側又は両側電気刺激を与え、薬物療法で十分に効果が得られない以下の症状を軽減することを目的として使用する。 ・振戦 ・パーキンソン病の運動障害 ・ジストニア
承 認 年 月 日	平成 25 年 4 月 12 日
承認事項一部変更 年 月 日	平成 25 年 9 月 17 日：コーティングなしの刺激装置の追加 平成 27 年 4 月 6 日：条件付 MRI 対応への変更 平成 29 年 8 月 10 日：電池寿命の延長
再 審 査 期 間	承認日から 3 年

1. 製造販売後調査全般

アクティバ RC（以下「RC」という。）は、脳深部刺激療法（以下「DBS」という。）において、脳深部に一側または両側に電気刺激を与えるための充電式の植込み型電気刺激装置である。本品は、同一一般名称の本邦既承認品（販売名：アイトレルⅡ、承認番号 21100BZY00563000）から、デュアルチャネル型への変更、充電機能の追加、マルチプログラム機能の追加、最大パルスレートの増加及び電流モードに改良が施され、薬剤では十分に効果を得られないパーキンソン病、本態性振戦等に伴う振戦を軽減することを目的とし使用される振せん用脳電気刺激装置として承認された。その後、平成 25 年 4 月 12 日にパーキンソン病の運動障害及びジストニアに対する適応が追加された。本調査は、ジストニアに対する RC の使用実態を把握すると同時に安全性及び有効性を評価することを目的として行われた。

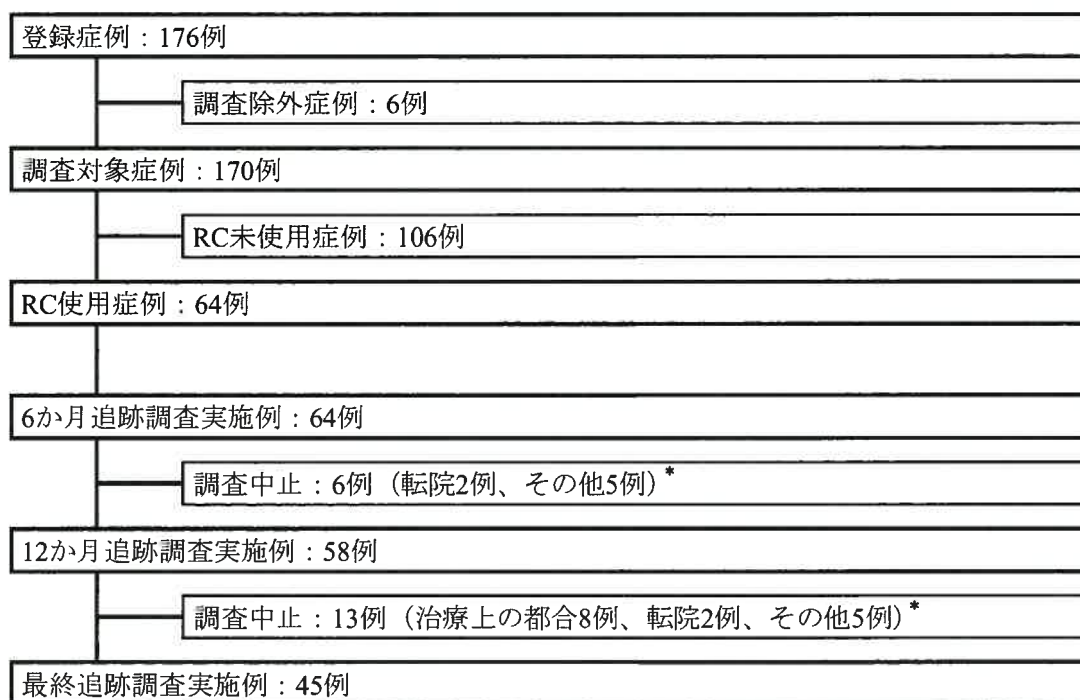
本調査は、シングルチャネル型のアクティバ SC（以下「SC」という。）に関する調査と同時に実施され、平成 25 年 9 月から平成 27 年 2 月までを症例登録期間とし全例登録され、34 施設において RC、SC 合わせて 176 例の登録が行われた。1 例あたりの定期追跡は、術後 6 か月、12 か月とした。

RCは、再審査期間中に3度の承認事項一部変更承認申請が行われた。コーティングなしの刺激装置の追加（平成25年9月17日承認取得）、撮像可能条件に適合する場合にのみMRI検査を可能とする変更（平成27年4月6日承認取得）、電池寿命の延長（平成29年8月10日承認取得）である。

2. 使用成績調査の概要

本調査 176 例において、植込み予定取消し 2 例、ジストニア症以外への植込み 2 例、重複登録 1 例、他社製品植込み 1 例の 6 例が除外となり、170 例が調査対象症例であり、SC のみの使用例を除いた 64 例で RC が使用された。症例の内訳を図 1 に示す。規定調査期間は 12 か月であり、12 か月までフォローアップ可能であった症例が 58 例（90.6%）であったが、規定調査期間以降も調査継続した症例が 17 例であり、最終フォローアップ時期は平均 621.0±129.6 日であった。

図 1. 症例の内訳



* 中止理由：複数回答あり

(1) 患者背景

本調査 RC 使用症例 64 例における患者背景を表 1 に示す。年齢は 13-69 歳に使用され、平均 42.4±14.9 歳であった。DBS による既治療症例が 41 例 (64.1%) であり、併用薬物療法は 34 例 (53.1%) で施行されていた。ジストニアに対する症状評価指標として、運動評価である Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (以下「BFMDRS」という。最大 120 点)、総合評価である Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (以下「TWSTRS」という。最大 85 点) にて評価した。BFMDRS にて評価された症例は 34 例 (53.1%) であり、TWSTRS にて評価された症例は 12 例 (18.8%) であった。

表 1. 患者背景

		例数 (n=64)	(%)
性別	男	36	56.3
	女	28	43.8
年齢(歳)	平均値	42.4 ± 14.9	
	中央値	42.5 (13 - 69)	
原疾患 (病態)	一次性	45	70.3
	二次性	19	29.7
原疾患 (部位)	全身性	40	62.5
	分節性	17	26.6
	頸部	5	7.8
	その他	2	3.1
BFMDRS*1 (n=34)	平均値	33.4 ± 26.1	
	中央値	25.0 (3.0 - 112.0)	
TWSTRS*2 (n=12)	平均値	33.0 ± 26.1	
	中央値	25.5 (0.0 - 72.0)	
DBS 既往	あり	41	64.1
併用療法	あり	34	53.1
既往歴	あり	9	14.1
合併症	あり	14	21.9

BFMDRS*1 : Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale

TWSTRS*2 : Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

(2) 治療詳細

本調査 RC 使用症例 64 例における治療状況を表 2 に示す。SC 植込み後の電池消耗に伴う RC への交換が 14 台 7 例、2 台の RC 植込み後、植込み後 2 か月での 1 台の充電不良にて RC を摘出して SC へ交換した 1 台 1 例であった。主なリード留置部位は淡蒼球内節であった。64 例のうち 1 例で DBS 効果が不十分と判断され、リード追加留置を行い一側刺激から両側刺激へ変更された。

表 2. 治療詳細

		数	(%)
刺激装置植込み (台)	総数	105	
	RC	90	
	SC	15	
リード留置 (本)	総数	125	
リード留置場所 (箇所)	視床下核 右	3	2.4

		左	2	1.6
	淡蒼球内節	右	52	41.6
		左	57	45.6
	視床腹側中間核	右	2	1.6
		左	4	3.2
	その他		5	4.0
植込み時の植込み装置と刺激側 (症例数)	RC	一側	7	10.9
		両側	30	46.9
	RC/RC	両側	20	31.3
	SC	両側	1	1.6
	SC/SC	両側	6	9.4
	RC/SC	両側	0	-

(3) 安全性

本調査 RC 使用症例 64 例を調査対象とした。

1) 使用成績調査における不具合及び有害事象の発現状況

全ての不具合・有害事象を生じた症例は、8 例 (12.5%) 9 件であった。刺激装置の充電不良、リードの高抵抗が各 2 件 (3.1%)、刺激装置の反転、統合失調症、孔脳症、皮膚潰瘍、エクステンション/アダプタの露出が各 1 件 (1.6%) であり、全て既知の事象であった。刺激装置の充電不良であった 2 件のうち 1 件で植込みの深さによって生じたと判断され、植込みの深さが変更された。もう 1 件は摘出されたが、RC に異常は認められず、植込む深さによって生じた事象と判断された。刺激装置の反転、皮膚潰瘍、エクステンション/アダプタの露出の各症例に追加処置が必要であり、追加処置後、全例で回復・軽快した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、ジストニア特異の有害事象の発生、及び有害事象の発現率について申請者に確認をした。

申請者は以下のように回答した。

初回承認時申請資料である臨床評価報告書と比較して、新たな事象の報告は無く、また対象疾患は異なるものの、DBS を行う類似医療機器であるアイトレル II 再審査報告書（平成 23 年 7 月 28 日）と比較してもジストニアに特異な有害事象や発現傾向は確認されなかった。

機構は申請者の説明を受入れ可能と判断した。

2) 重篤な不具合及び有害事象について

全不具合・有害事象のうち、4 例 (6.3%) 5 件で重篤と判断された。刺激装置の充電不良、刺激装置の反転、統合失調症、皮膚潰瘍、エクステンション/アダプタの露出が各 1 件 (1.6%) であった。ジストニア重積は認めなかった。

3) 死亡例

本調査において、死亡例は認めていない。

機構は、以上の結果より、安全性について現時点で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) 有効性

本調査 RC 使用症例 64 例を調査対象とした。

有効性に関して、観察期間満了日までの RC 摘出状況、BFMDRS 又は TWSTRS 改善状況にて評価した。

1) 観察期間満了日までの RC 摘出状況

RC の修復・交換が行われた症例は、刺激装置の充電不良 1 例、刺激装置の反転 1 例、エクステンション/アダプタの露出 1 例の計 3 例 (4.7%) であり、不具合・有害事象による摘出であった。

2) BFMDRS 又は TWSTRS 改善状況

症状の改善状況について表 3 に示す。本調査 RC 使用 64 例のうち、BFMDRS にて評価を行った症例は、17 例であった。BFMDRS にて評価を行った 17 例のうち 6 か月では改善を認めたが、12 か月及び最終評価で植込み時と同値であった 1 例、6 か月では改善を認めたが、12 か月及び最終評価で植込み時より悪化した 1 例が存在した。悪化理由としては、刺激への慣れによる進行と報告された。また、TWSTRS にて評価を行った 6 例のうち、観察期間中のスコアが 0 であった 2 例を除いた 4 例で改善を認めた。

これらの指標改善に影響を与えるとする患者背景を検討したが、影響する因子は認められなかった。

表 3. 症状の改善状況

BFMDRS		植込み時 (n=17)	6 か月 (n=17)	12 か月 (n=12)	12 か月以降最終 (n=8)
スコア	平均値	36.3 ± 30.3	19.4 ± 26.9	17.9 ± 21.3	26.0 ± 24.0
	中央値	23.0 (12.0 - 112.0)	8.0 (0.0 - 78.0)	11.5 (1.0 - 71.0)	14.5 (4.0 - 71.0)
変化量	平均値	-	16.9 ± 11.8	15.4 ± 14.1	11.4 ± 19.3
	中央値	-	13.0 (5.0 - 44.0)	11.5 (-2.0 - 41.0)	8.0 (-22.0 - 41.0)
改善度 (%)	平均値	-	61.6 ± 33.2	49.2 ± 37.6	15.9 ± 76.1
	中央値	-	75.9 (9.1 - 100.0)	55.3 (-14.3 - 93.3)	31.4 (-157.1 - 85.7)
TWSTRS		植込み時 (n=6)	6 か月 (n=6)	12 か月 (n=3)	12 か月以降最終 (n=2)
スコア	平均値	25.4 ± 24.3	12.2 ± 19.3	29.7 ± 26.3	25.0 ± 35.4
	中央値	22.3 (0.0 - 55.0)	5.5 (0.0 - 50.0)	39.0 (0.0 - 50.0)	25.0 (0.0 - 50.0)
変化量	平均値	-	13.3 ± 19.6	6.3 ± 7.1	2.5 ± 3.5
	中央値	-	8.0 (0.0 - 52.0)	5.0 (0.0 - 14.0)	2.5 (0.0 - 5.0)
改善度 (%)	平均値	-	52.1 ± 36.5	17.8 ± 12.3	9.1
	中央値	-	50.7 (9.1 - 98.1)	17.8 (9.1 - 26.4)	-

*TWSTRS 改善度：6 か月で 2 例、12 か月・最終にて各 1 例で算出不能

機構は、有効性について現時点で特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

3. 特別な背景を有する患者

本調査において、5 歳未満の小児は 4 例、65 歳以上の高齢者は 4 例であり、有効性、安全性ともに差は認めなかった。

4. 不具合および感染症

本調査は RC のジストニアに対する使用全例が対象となっているため、上記以外の不具合はない。また、本品は生物由来の構成品を使用しておらず、これまでに本品に起因する感染症例の報告はなかった。

5. 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、または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。

6. 重大な措置、海外からの情報

(1) 国内における回収・改修等の経緯

本邦において承認後から現時点までに製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。

(2) 海外での回収・改修等の状況

本品は、再審査申請の時点において米国、欧州で販売されている。本調査中に製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。

7. 承認条件

本品の承認時に以下の2項目の承認条件が付されている。

1. ジストニアに対する使用には、ジストニアの治療に関する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。
2. 一定数の症例が集積されるまでの間は、RCを使用するジストニア患者全例を対象として、使用成績調査を行い、長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛に報告するとともに、必要に応じて適切な措置を講ずること。

これら承認条件を遵守すべく、申請者は以下を実施した。

● 承認条件1について

取得した製造販売承認事項一部変更承認に係る情報等（使用目的又は効果、承認条件、医師向け講習の事前受講依頼等）を記載した文書を配布、e-learning サイト（Web 講習）を開設の上、ジストニア症治療目的での RC あるいは SC の使用に先立つ当該講習の受講を義務付けた。

● 承認条件2について

症例登録期間満了日（平成 27 年 2 月 28 日）までの期間、RC あるいは SC を使用するジストニア患者全症例を対象に本調査及び SC に関する使用成績調査が実施され、経年解析結果も報告された。

機構は、これらの承認条件についての申請者の対応を了承し、承認条件 2 は達成されたと判断した。なお、承認条件 1 については引き続き適切に対応するとともに、講習等のトレーニング体制を継続することが適切であると判断した。

8. 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリ-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）であると機構は判断した。

継続される承認条件は以下のとおりである。

承認条件：

ジストニアに対する使用には、ジストニアの治療に関する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

以上