

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 SC
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 8 月 7 日
承認事項一部変更 年 月 日	平成 25 年 9 月 18 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
再 審 査 期 間	承認日のあった日から平成 28 年 4 月 11 日まで

1. 製造販売後調査全般

アクティバ SC（以下「SC」という。）は、脳深部刺激療法（以下「DBS」という。）において、脳深部に一側電気刺激を与えるため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、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す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 8 月 7 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 SC 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。

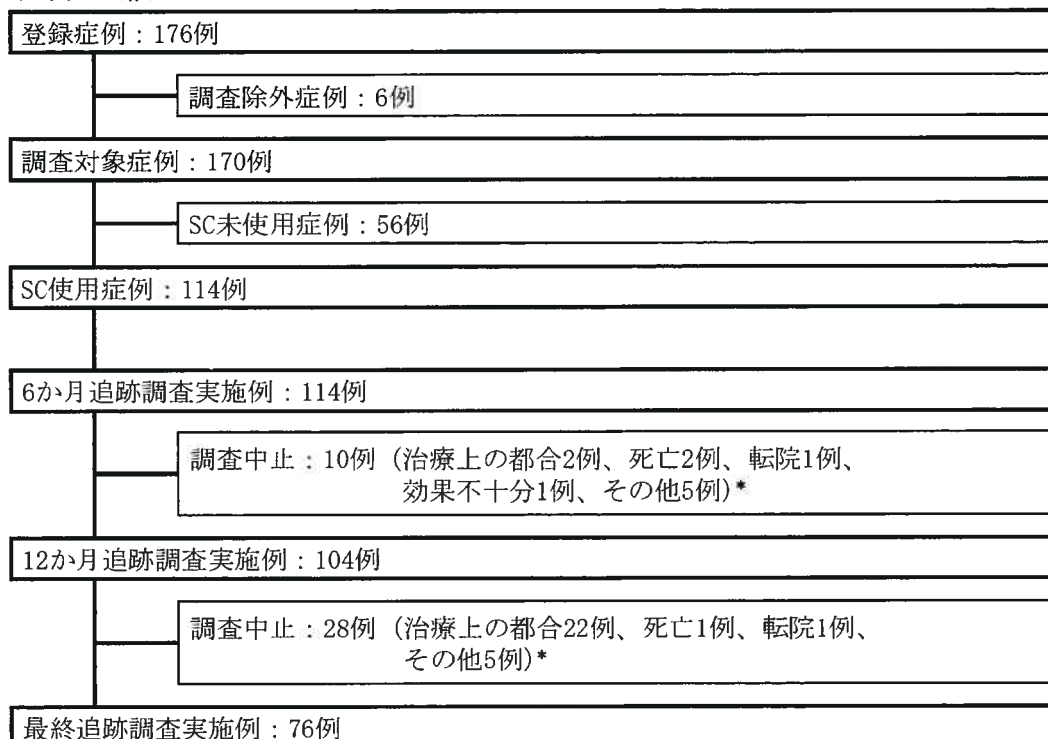
本調査は、デュアルチャネル型のアクティバ RC（以下「RC」という。）に関する調査と同時に実施され、平成 25 年 9 月から平成 27 年 2 月までを症例登録期間とし全例登録され、34 施設において SC、RC 合わせて 176 例の登録が行われた。1 例あたりの定期追跡は、術後 6 か月、12 か月とした。

SCは、再審査期間中に2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18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）である。

2. 使用成績調査の概要

本調査 176 例において、植込み予定取り消し 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、RC のみの使用例を除いた 114 例で SC 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 か月であるが、12 か月までフォローアップ可能であった症例が 76 例（89.0%）、規定調査期間以降も調査継続した症例が 15 例であり、最終フォローアップ時期は、平均 624.9±114.9 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 SC 使用症例 114 例における患者背景を表 1 に示す。年齢は 8-82 歳に使用され、平均 48.2 ± 17.7 歳であった。DBS による既治療症例が 83 例 (72.8%) であり、併用薬物療法は 49 例 (43.0%) 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 33 例 (28.9%) であり、TWSTRS にて評価された症例は 17 例 (14.9%) であった。

表 1. 患者背景

		例数 (n=114)	(%)
性別	男	64	56.1
	女	50	43.9
年齢(歳)	平均値	48.2 ± 17.7	
	中央値	50.5 (8 - 82)	
原疾患 (病態)	一次性	78	68.4
	二次性	36	31.6
原疾患 (部位)	全身性	68	59.6
	分節性	30	26.3
	頸部	15	13.2
	その他	4	3.5
BFMDRS* ¹ (n=33)	平均値	39.1 ± 30.9	
	中央値	28.0 (0.0 - 103.0)	
TWSTRS* ² (n=17)	平均値	27.3 ± 22.4	
	中央値	22.0 (0.0 - 72.0)	
DBS 既往	あり	83	72.8
併用療法	あり	49	43.0
既往歴	あり	16	14.0
合併症	あり	27	23.7

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

TWSTRS*² : Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

(2) 治療詳細

本調査 SC 使用症例 114 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 11 台 7 例であり、2 台の RC 植込み後 2 か月での 1 台の充電不良にて RC を摘出して SC2 台へ交換した症例が 1 例存在した。主なリード留置部位は淡蒼球内節であった。本調査において、2 例で電気側の変更がなされ、2 例とも両側刺激から一側刺激への変更であった。1 例は SC 留置後の創部感染、1 例は以前に留置した DBS 機器の感染に対する摘出によるものであった。

表 2. 治療詳細

		数	(%)
刺激装置植込み (台)	総数	238	
	SC	225	
	RC	13	
リード留置 (本)	総数	219	

リード留置場所（箇所）	視床下核	右	0	-
		左	0	-
	淡蒼球内節	右	104	47.5
		左	107	48.9
	視床腹側中間核	右	2	0.9
		左	2	0.9
	その他		4	1.8
植込み時の植込み装置と刺激側（症例数）	SC	一側	10	8.8
		両側	4	3.5
	SC/SC	両側	99	86.8
	SC/RC	両側	0	-
	RC/RC	両側	1	0.9

（３） 安全性

本調査 SC 使用症例 114 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・有害事象は、16 例（14.0%）21 件であり、表 3 に示す。これらの事象のうち、死亡、頸髄損傷、大腸癌（再発）に関しては、使用上の注意から予測できない事象であった。

表 3. 不具合・有害事象一覧

事象	件数	(%)
創部感染（刺激装置植込み部）	4	3.5
死亡	2	1.8
ジストニア重積	2	1.8
効果の喪失	2	1.8
創部感染（リード挿入部）*	2	1.8
頸髄損傷	1	0.9
自殺	1	0.9
刺激装置植込み部の疼痛	1	0.9
上肢挙上障害	1	0.9
早期電池消耗（疑）	1	0.9
胸郭出口症候群	1	0.9
不適切なリード留置位置	1	0.9
大腸癌（再発）	1	0.9
皮膚潰瘍（刺激装置植込み部）*	1	0.9

*創部感染（リード挿入部）・皮膚潰瘍（刺激装置植込み部）各 1 例は本品植込み前の事象を含む

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 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は確認されておらず、発現傾向も確認されなかった。

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、14例（12.3%）18件で重篤と判断された。創部感染（刺激装置植込み部）4件（3.5%）、死亡、ジストニア重積、効果の喪失、創部感染（リード挿入部）が各2件（1.8%）、頸髄損傷、自殺、上肢挙上障害、不適切なリード留置位置、大腸癌（再発）、皮膚潰瘍（刺激装置植込み部）が各1件であった。ジストニア重積については、薬物療法にて転帰は回復であり、アトピー性皮膚炎にて易感染性であった1例を除く感染、上肢挙上障害、不適切なリード留置位置は刺激装置交換等の処置により回復した。

3) 死亡例

本調査において、4例の死亡が存在し、死因不明2例、自殺、交通外傷により頸髄損傷に伴う死亡が各1例であった。上述のアトピー性皮膚炎にて易感染性であった症例（自殺（本品との因果関係なし））を除いた症例の直近フォローアップ時点では有害事象等の発現は認めていない。

機構は、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 SC 使用症例 114 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 SC 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 SC 摘出状況

SC の修復・交換が行われた症例は 18 例（15.8%）であり、不具合・有害事象による摘出は 8 例であり、通常の電池消耗による摘出は 10 例であった。

2) BFMDRS 又は TWSTRS 改善状況

症状の改善状況について表 4 に示す。本調査 SC 使用 114 例のうち、BFMDRS にて評価を行った 13 例のうち、1 例で日常生活動作は向上しているものの、6 か月で植込み時と同値であった症例が存在した。また、TWSTRS にて評価を行った 7 例のうち、観察期間中のスコアが 0 であった 1 例を除いた 6 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 4. 症状の改善状況

BFMDRS		植込み時 (n=13)	6 か月 (n=13)	12 か月 (n=6)	12 か月以降最終 (n=4)
スコア	平均値	47.3 ± 34.3	25.0 ± 28.3	14.1 ± 12.6	7.1 ± 7.5
	中央値	33.0 (6.0 - 103.0)	13.0 (0.0 - 103.0)	12.8 (0.0 - 34.0)	5.5 (0.0 - 17.5)
変化量	平均値	-	22.3 ± 18.6	38.1 ± 29.3	23.0 ± 22.3
	中央値	-	17.0 (0.0 - 54.5)	40.0 (5.0 - 72.5)	17.5 (5.0 - 52.0)
改善度 (%)	平均値	-	53.4 ± 28.7	73.3 ± 27.5	74.6 ± 35.4
	中央値	-	56.4 (0.0 - 100.0)	82.0 (22.2 - 100.0)	88.0 (22.2 - 100.0)
TWSTRS		植込み時 (n=7)	6 か月 (n=7)	12 か月 (n=5)	12 か月以降最終 (n=3)
スコア	平均値	28.6 ± 26.9	13.3 ± 13.3	11.4 ± 8.9	5.3 ± 6.1
	中央値	21.5 (0.0 - 72.0)	10.0 (0.0 - 35.0)	15.0 (0.0 - 20.0)	4.0 (0.0 - 12.0)
変化量	平均値	-	15.4 ± 14.7	22.6 ± 22.4	14.0 ± 22.5
	中央値	-	11.5 (0.0 - 37.0)	22.0 (0.0 - 52.0)	2.0 (0.0 - 40.0)
改善度 (%)	平均値	-	55.0 ± 20.2	57.9 ± 18.2	55.1 ± 30.8
	中央値	-	52.4 (33.3 - 88.9)	63.1 (33.3 - 72.2)	55.1 (33.3 - 76.9)

*BFMDRS 改善度：12 か月で 1 例、12 か月・最終にて各 4 例で算出不能

*TWSTRS 改善度：12 か月・最終にて各 1 例算出不能

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2例、65歳以上の高齢者は23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SC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。

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">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な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、SC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SCあるいはRC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、SCあるいはRCを使用するジストニア患者全症例を対象に本調査及びRC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