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（74）医薬品注入器 |
| 一般的名称 | プログラム式植込み型輸液ポンプ |
| 販売名 | ① シンクロメッドEL ポンプ<br>② シンクロメッドII ポンプ |
| 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 | 本品は、脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺（既存治療で効果不十分な場合に限る。）患者を対象に、バクロフェン髄注を髄腔内投与するために使用する薬液注入用ポンプである。 |
| 承認年月日<br><br>承認事項一部変更年月日 | ① 平成17年3月25日<br>② 平成19年9月7日<br><br>① 平成19年1月26日：小児への適応拡大<br>平成19年4月13日：併用するプログラマの追加<br>② 承認事項の一部変更は行われていない。 |
| 再審査期間 | 平成24年3月24日まで |

## 1. 製造販売後調査全般

シンクロメッドELポンプ（以下「本品EL」という。）は、重症痙性麻痺患者へバクロフェンの髄腔内投与に用いる植込み型のプログラマブルポンプである。本品 EL は、脳由来及び脊髄由来の既存治療で効果不十分な重症痙性麻痺患者の痙縮を緩和するため、バクロフェンを持続的に少量投与することを目的として、植込み型カテーテル及びプログラマと組み合わせて使用する。シンクロメッドⅡポンプ（以下「本品II」という。）は、本品ELのリフィル回数の低減を目的としたリザーバ容量の増量及び小型化した機器として開発され、使用目的、併用するカテーテル、プログラムは本品ELと同一である。

本品EL、本品IIの使用成績調査（以下「本調査」という。）は、希少疾病用医療機器（平成13年8月1日指定）である本品ELと本品II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。本調査は本品ELにおいては、平成17年12月から平成21年3月までを症例登録期間とし全例登録され、48施設において147例の登録が行われた。また本品IIにおいては本品ELの使用成績調査に伴い、本品ELの症例登録期間が終了する平成21年3月までを症例登録期間とし全例登録され、55施設において106例の登録が行われた。1例あたりの観察期間は、術後1年とした。また、長期使用における安全性に関して、本品ELと本品IIを合わせて150例に対して特定使用成績調査を施行しており、1例あたりの観察期間は追加3年、合計4年とした。

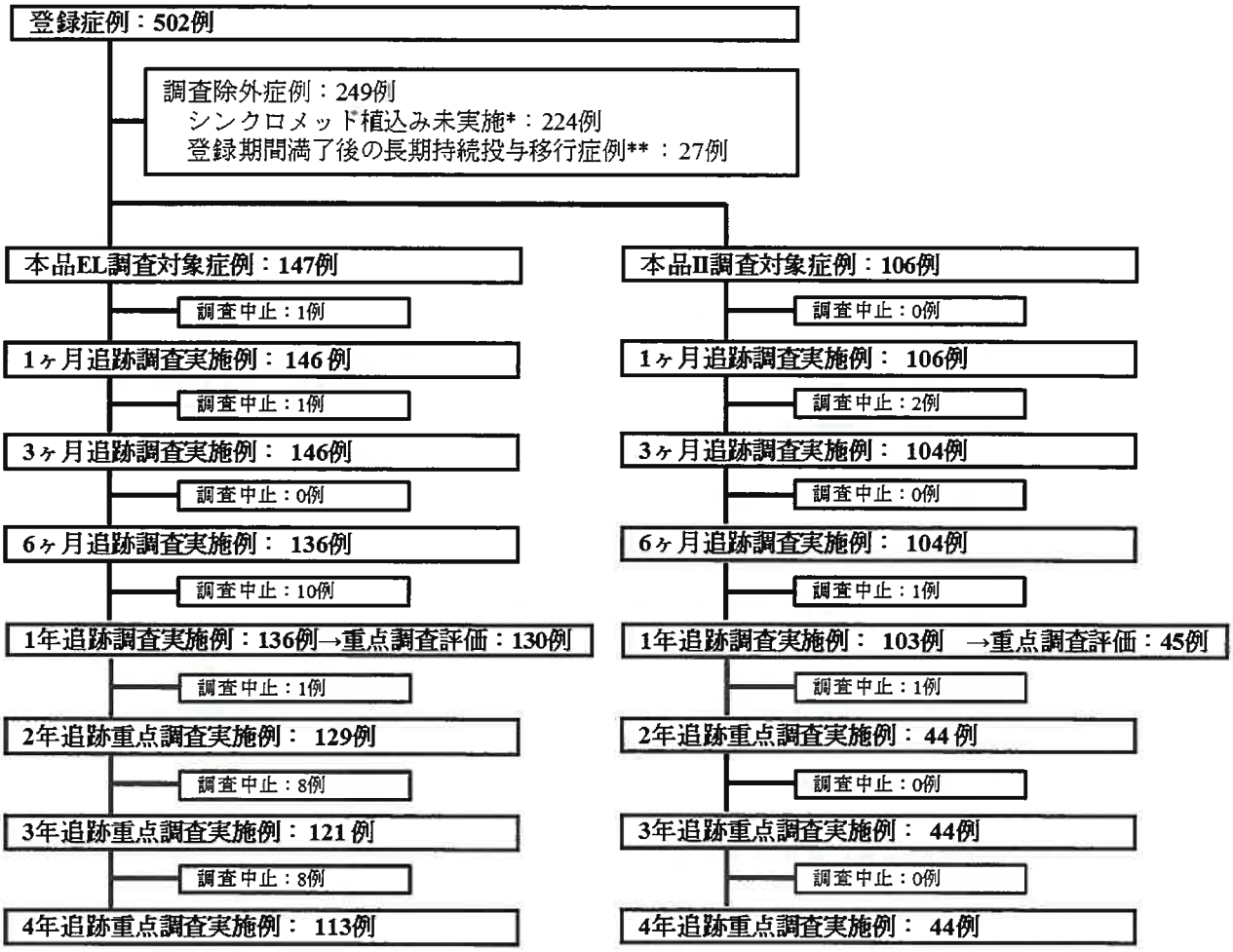
本品ELは、再審査期間中に2度の承認事項一部変更承認申請が行われた。小児への適応拡大（平成19年1月26日承認取得）、併用するプログラマの追加（平成19年4月13日承認取得）である。本品IIについては、再審査期間中の承認事項一部変更承認申請は行われていない。

## 2. 使用成績調査の概要

本調査において、登録症例は502例であった。そのうち本品EL又はIIが植え込まれなかった症例等を除き、調査対象症例については、本品ELが147例（150台）、本品IIが106例（106台）であった。本品EL植込み後の薬剤再充填が行われなかった症例が2例存在した。症例の内訳を図1に示す。規定調査時期は3か月、1年であり、特定使用成績調査症例は4年まで各年であった。12か月までフォローアップ可能であった症例が本品ELで136例(92.5%)、本品IIで103例(97.2%)であった。また特定使用成績調査を施行し、4年間フォローアップ可能であった症例は本品ELで113例(86.9%)、本品IIで44例(97.8%)であった。

調査中止の主な理由は、有害事象発現、患者からの同意撤回・中止の申入れ、担当医が無効と判断、であった。

**図 1　症例の内訳**




＊植込み未実施の主な理由は、患者・家族の同意撤回、担当医が無効と判断、有害事象など。

＊＊本品 EL 使用後に不具合等により本品 EL が摘出され、本品 II が植え込まれた症例が 2 例あるため、重複してカウントされている。同時期に 2 台使用した症例はいない。

（1）　患者背景

本品 EL147 例、本品 II106 例における患者背景を表 1 に示す。17 歳未満の使用例は本品 EL で 7 例（4.8%）、本品 II で 11 例（10.4%）であった。

**表 1　患者背景**

| | | | 本品 EL（n=147） | 本品 II（n=106） |
|---|---|---|---|---|
| | | | 例数(%) | 例数(%) |
| 性別 | | 男 | 102 (69.4%) | 74 (69.8%) |
| | | 女 | 45 (30.6%) | 32 (30.2%) |
| 年齢 | 平均値（歳）（最小～最大） | | 46.0 ± 17.4（3 - 88） | 49.9 ± 18.9（7 - 78） |
| 原疾患 | 脊髄由来 | 総数 | 94 (63.9%) | 62 (58.5%) |
| | | 脊髄損傷 | 46 (31.3%) | 18 (17.0%) |
| | | 脊髄血管障害 | 8 (5.4%) | 6 (5.7%) |
| | | 後縦靭帯骨化症 | 1 (0.7%) | 4 (3.8%) |
| | | 頸部脊椎症 | 1 (0.7%) | 4 (3.8%) |
| | | 多発性硬化症 | 5 (3.4%) | 1 (0.9%) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 脊髄小脳変性症（遺伝性痙性対麻痺） | 16 (10.9%) | 15 (14.2%) |
| | | その他 | 21 (14.3%) | 15 (14.2%) |
| | 脳由来 | 総数 | 49 (33.3%) | 43 (40.6%) |
| | | 痙性脳性麻痺 | 16 (10.9%) | 8 (7.5%) |
| | | 頭部外傷 | 15 (10.2%) | 5 (4.7%) |
| | | その他 | 22 (15.0%) | 30 (28.3%) |
| | 脊髄かつ脳由来 | | 4 (2.7%) | 不明　1 (0.9%) |
| 発症から治療までの期間*1（日） | | 平均値 | 3037±4017 | 2540±2904 |
| | | 中央値（最小～最大） | 1482(62~21087) | 1591(47~13717) |
| 治療前 Ashworth 評点 平均±標準偏差(最小～最大) | | 下肢左右 8 部位*2 | 3.0±1.0（ 1.0-5.0 ） | 3.2±1.0（1.0-5.0 ） |
| | | 上肢左右 8 部位*3 | 2.0±1.0（ 1.0-5.0 ） | 1.8±1.0（1.0-5.0 ） |

*1：原疾患発症から本品の初回植込み（長期持続投与開始）までの期間

*2：下肢左右における、股関節外転、股関節屈曲（膝関節伸展）、膝関節屈曲、足関節背屈

*3：上肢左右における、手関節屈曲、手関節伸展、肘関節屈曲、肘関節伸展

（2）　安全性

本品 EL147 例、本品 II 106 例を調査対象とした。

1）　使用成績調査における有害事象・重篤な有害事象の発現状況

本品 EL にて生じた有害事象は 59 例/145 件（発現率 40.1%（59/147 例））、重篤な有害事象は 41 例/86 件（発現率 27.9%（41/147 例））であった。また本品 II にて生じた有害事象は 38 例/112 件（発現率 35.8%（38/106 例））、重篤な有害事象は 26 例/45 件（発現率 24.5%（26/106 例））であった。重篤な有害事象の詳細を表 2,3 に示す。

**表 2　本品 EL の重篤な有害事象詳細**

| 重篤有害事象の種類 | 発現件数（率%） |
|---|---|
| 医療機器位置異常 | 9（6.1） |
| 筋痙縮 | 8（5.4） |
| 尿路感染 | 6（4.1） |
| 脳脊髄液漏 | 4（2.7） |
| 医療機器破損 | 3（2.0） |
| 医療機器機能不良 | 3（2.0） |
| 膿瘍 | 2（1.4） |
| 自殺既遂 | 2（1.4） |
| 治癒不良 | 2（1.4） |
| 発熱 | 2（1.4） |
| 創傷感染 | 2（1.4） |
| 医療機器屈曲 | 2（1.4） |
| 死亡 | 1（0.7） |
| 以下：各 1 件（0.7%） | |
| 褥瘡性潰瘍、皮下組織膿瘍、背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧低下、間代、紅斑、歩行障害、肝機能異常、筋緊張亢進、低血圧、髄膜炎、多臓器不全、過量投与、疼痛、肺炎、誤嚥性肺炎、そう痒症、腎不全、横紋筋融解症、傾眠、創離開、創部分泌、脳圧低下、椎間板突出、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、精神障害、四肢静脈血栓症、貧血、脳出血、循環虚脱、播種性血管内凝固、胃潰瘍、耐糖能障害、血管腫、腸閉塞、肺塞栓症、腎盂腎炎、横紋筋融解症、子宮平滑筋肉腫、気管出血 | |

**表 3　本品 II の重篤な有害事象詳細**

| 重篤有害事象の種類 | 発現件数（率%） |
|---|---|
| 医療機器位置異常 | 8（7.5） |
| 褥瘡性潰瘍 | 3（2.8） |
| 医療機器破損 | 3（2.8） |
| 尿路感染 | 3（2.8） |
| 脳脊髄液漏 | 2（1.9） |
| 筋痙縮 | 2（1.9） |
| 肺炎 | 2（1.9） |
| 深部静脈血栓症 | 2（1.9） |
| 死亡 | 1（0.9） |
| 以下：各 1 件（0.9%） | |
| 電磁干渉、意識変容状態、妄想、瘻孔、肝機能異常、筋緊張亢進、神経因性膀胱、過量投与、誤嚥性肺炎、発熱、筋萎縮性側索硬化症、貧血、房室ブロック、心肺停止、自殺既遂、胃潰瘍、腸閉塞、陰嚢膿瘍、精神症状 | |

2）　使用成績調査における不具合について

本品ELに生じた有害事象、重篤な有害事象のうち、本品ELとの関連が否定できない有害事象は11例15件（うち重篤なものは8例9件）であり、創傷感染2件(重篤1件)、医療機器機能不良4件(重篤3件)、膿瘍2件(重篤2件)、その他、筋緊張低下、疼痛、過量投与、発熱、褥瘡性潰瘍、医療機器間相互作用、皮下組織膿瘍を各1件に認め、うち発熱、褥瘡性潰瘍、皮下組織膿瘍が重篤とされた。医療機器機能不良4件については変動率異常（プログラマ通りの適切な投与がなされていない）が確認されたため、新規シンクロメッドポンプに交換された。また、膿瘍1件は転帰が死亡であり、本品ELの植込み術時間の長さが感染要因である可能性が示唆され、皮下組織膿瘍の1件は易感染性患者への植込みであり死亡に至った。

本品IIに生じた有害事象、重篤な有害事象のうち、本品IIとの関連が否定できない有害事象は4例5件（うち重篤なものは2例2件）であり、脳脊髄液瘻、尿路感染、発熱、筋痙縮、電磁干渉を各1件に認め、うち尿路感染、電磁干渉が重篤とされた。

本調査においては「過量投与」、「離脱症候群」、「髄膜炎」が重点調査項目に設定された。本品 EL では過量投与 2 件（1.4%）、髄膜炎 1 件（0.7%）を認め、離脱症状は認めなかった。重点調査項目のうち、本品 EL との関連が否定できないと主治医が判断したものは過量投与 1 件であった。過量投与が生じた理由として、1 例では薬剤濃度変更時にブリッジボーラス設定がなされるべきところ、誤ってプライミングボーラスが設定されたため、もう 1 例では、掻痒症及び筋痙縮の出現により実施されたカテーテル造影検査後に設定されたプライミングボーラス量が多かったため、と説明された。本品 II における重点調査項目においては、髄膜炎、離脱症状は認めなかったが、過量投与 10 件（9.4%）が報告された。これらの症例では、意識変容状態や頭痛、痙攣、意識消失、末梢冷感、傾眠、嘔吐等が生じているが、症状は一過性であり、全例で本品 II との関連が否定された。

不具合・有害事象のうち、本品 EL では 19 事象、本品 II では 11 事象は再審査申請時には予測できない事象であったが、全事象において本品 EL、本品 II との因果関係は否定された。

3）　長期安全性

本品 EL、本品 II は特定使用成績調査として、長期植込み患者への安全性を確認することとしており、本品 EL130 例、本品 II45 例の合算 150 例（本品 EL から本品 II へ交換された症例 25 例）に対して調査を施行した。1 例あたりの観察期間は追加 3 年、合計 4 年とした。

本品 EL130 例のうち、不具合・有害事象を生じた症例は、44 例（33.8%）101 件であり、重篤なものは 35 例（26.9%）64 件であった。全不具合・有害事象のうち、本品 EL との因果関係が否定

できない事象は16例（12.3%）44件であった。複数発生事象を表4に示す。医療機器機能不良の多くはギアシャフト摩耗によるものが多かった。重点調査項目のうち、「離脱症候群」のみが5件で認められた。離脱症候群の原因としては、ギアシャフト摩耗によるモーター失速による事象2件、カテーテルの断裂による事象2件、薬剤再充填実施予定日の症例未来院による事象1件であった。

**表 4　本品 EL 特定使用成績調査**

| 不具合・有害事象 | 特定使用成績調査（n=130） | | 術後1年調査 | |
|---|---|---|---|---|
| | 件数 | (%) | 件数 | (%) |
| 総症例数 | 44 | 33.8% | 59 | 40.1% |
| 事象総件数 | 101 | - | 145 | - |
| 医療機器機能不良 | 32 | 24.6% | 4 | 2.7% |
| 筋痙縮 | 11 | 8.5% | 13 | 8.8% |
| 離脱症候群 | 5 | 3.8% | 0 | 0.0% |
| 肺炎 | 3 | 2.3% | 2 | 1.4% |
| 誤嚥性肺炎 | 3 | 2.3% | 1 | 0.7% |
| 手根管症候群 | 2 | 1.5% | 1 | 0.7% |
| 褥瘡性潰瘍 | 2 | 1.5% | 1 | 0.7% |
| 医療機器破損 | 2 | 1.5% | 4 | 2.7% |
| 尿路感染 | 2 | 1.5% | 7 | 4.8% |
| 医療機器位置異常 | 2 | 1.5% | 9 | 6.1% |

本品II 45例のうち、不具合・有害事象を生じた症例は、10例（22.2%）18件であり、重篤なものは5例11件であった。全不具合・有害事象のうち、本品との因果関係が否定できない事象は3例6件であった。複数発生事象を表5に示す。医療機器破損は全例でカテーテルの断裂であった。重点調査項目のうち、「過量投与」、「離脱症候群」が各1件認められたが、同一症例での発生であり、本品の異常は確認されなかった。同症例においては、離脱症候群が認められたため、1日投与量が増量され、その後低体温の訴えがあり、過量投与を疑い、1日投与量が減量された。その後両事象ともに回復した。同症例については、その後の薬剤投与量調節時に低体温は出現せず、原疾患による体温調節障害であった可能性が疑われた。

**表 5　本品 II 特定使用成績調査**

| 不具合・有害事象 | 特定使用成績調査（n=45） | | 術後1年調査 | |
|---|---|---|---|---|
| | 件数 | (%) | 件数 | (%) |
| 総症例数 | 10 | 22.2% | 38 | 35.8% |
| 事象総件数 | 18 | - | 112 | - |
| 医療機器破損 | 4 | 8.9% | 3 | 2.8% |
| 医療機器位置異常 | 2 | 4.4% | 8 | 7.5% |

機構は、本品ELで医療機器位置異常9件、医療機器破損4件、医療機器機能不良4件、過量投与2件、医療機器屈曲2件、医療機器間相互作用1件、医療機器不快感1件、医療機器反転1件が生じ、本品IIで医療機器位置異常8件、医療機器破損3件、医療機器不具合1件、過量投与10件、医療機器屈曲1件、電磁干渉1件が生じている。これらの詳細を確認すると、医療機器位置異常や、破損、屈曲については、原疾患が重症痙性麻痺であることを踏まえると、一定の確率で生じてしまうことは避けられず、トレーニングや添付文書で注意喚起を行っており、その対応については妥当であると判断した。一方、医療機器機能不良については、特定使用成績調査では、

本品 EL で 32 件(24.6%)と、術後 1 年時の 4 件(2.7%)と比べ発生率が上昇していることも踏まえ、長期使用における安全性担保、さらなるリスク低減措置の必要性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品 EL および本品 II で医療機器機能不良として報告されたポンプ停止、ポンプモータ失速および変動率異常は、ギアシャフトの摩耗等に起因して発現した事象である。シャフトの摩耗は、機器の使用開始後、潤滑剤の減少によりギアシャフトと軸受けの間が機械的に擦れ合った場合に発生する。これらの摩耗粒子が潤滑剤と混ざり発生した残留物により、シャフトが軸受に固着し、シャフトの摩耗、永久的なモータの失速・停止に至る。

長期安全性を担保するため、本品 EL および本品 II には、薬剤の送出が安定した状態で継続されるよう、ポンプの機能異常が感知された際はアラームが鳴動する機能を備えている。アラーム機能に加え、本品 II においては、永久的なポンプ停止等の医療機器機能不良の原因となるシャフトの摩耗に対し、デザイン変更を完了しており、安全対策を実施している。モータ失速の原因となるシャフトの摩耗について対策が取られたことにより、本品 II に関しても、特定使用成績調査では調査症例数が限られていたが、医療機器機能不良や変動率異常、それに伴うポンプ交換の報告は入手していない。シャフトの摩耗に起因する永久的なモータ失速が発生した最近（本機器のデザイン変更後）のデータについては、国内で 1 例の報告を受けている。本症例は、ポンプのアラームの鳴動、患者の症状の戻りが確認されたため、ポンプを交換した。抜去、返却されたポンプを製品解析したところ、デザイン変更前のポンプにおいて、シャフトの摩耗が発生し永久的なモータ停止、症状の再燃に至ったことが確認された。なお、本品 EL については、既に新規の植込みは行われていないことから、シャフトの摩耗を防ぐデザイン変更は行っていない。

以上のことから、医療機器機能不良、またそれに伴い発生する可能性のある離脱症候群については既に安全対策を講じていること、トレーニングのみならず、レターも適時配布し、十分な情報提供を行っており、添付文書の「不具合・有害事象」欄に記載し注意喚起を実施していることから、さらなる安全対策の必要はないと考える。

機構は本品ELはすでに新規植込みが行われていないため、対応不要とした申請者の説明は受入れ可能と判断した。

4) 死亡例

本品 EL の術後 1 年までの追跡調査において 7 例が死亡、特定使用成績調査では新たに 9 例が死亡し、死亡症例は全 16 例であった。死亡症例を表 6 に記載する。上述のとおり、本品 EL との因果関係が否定できない有害事象の転帰として死亡となった症例は 2 例であり、皮下組織膿瘍、膿瘍が死因であった。特定使用成績調査における死亡 9 例のうち 8 例において不具合・有害事象が発現していたが、不具合・有害事象と本品 EL との因果関係は否定された。

**表 6　本品 EL 死亡症例詳細**

| | 年齢 | 性別 | 原疾患 | 死亡までの術後日数 | 不具合・有害事象 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 88 | 男 | 脳由来 | 36 | 皮下組織膿瘍 |
| 2 | 86 | 男 | 脊髄由来 | 111 | 膿瘍 |
| 3 | 43 | 女 | 脳由来 | 272 | 自殺既遂 |
| 4 | 28 | 男 | 脳由来 | 239 | 循環虚脱、播種性血管内凝固、多臓器不全、横紋筋融解症 |
| 5 | 11 | 男 | 脳由来 | 321 | 気管出血 |
| 6 | 79 | 女 | 脊髄由来 | 134 | 脳出血、死亡 |
| 7 | 41 | 男 | 脳由来 | 221 | 自殺既遂 |
| 8 | 66 | 男 | 脊髄由来 | 1358 | 脳幹梗塞 |
| 9 | 41 | 男 | 脳由来 | 1048 | 誤嚥性肺炎 |
| 10 | 66 | 女 | 脊髄由来 | 807 | 自殺既遂 |
| 11 | 58 | 男 | 脊髄由来 | 1121 | リンパ腫 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 12 | 22 | 女 | 脊髄由来 | 725 | 各種物質毒性（モルヒネ中毒） |
| 13 | 65 | 男 | 脊髄由来 | 1092 | 胃癌 |
| 14 | 37 | 男 | 脊髄由来 | 1318 | 死亡（[redacted]倒れていた。死因は不明） |
| 15 | 69 | 男 | 脊髄由来 | 784 | 肺炎 |
| 16 | 66 | 男 | 脳由来 | 949 | 誤嚥性肺炎 |

本品 II の術後 1 年までの追跡調査において 4 例が死亡、特定使用成績調査での新たな死亡は認めなかった。死亡症例を表 7 に記載する。死因となった不具合・有害事象に関しては、全事象で本品 II との因果関係は否定された。

**表 7　本品 II 死亡症例詳細**

| | 年齢 | 性別 | 原疾患 | 死亡までの術後日数 | 不具合・有害事象 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 59 | 男 | 脳由来 | 192 | 誤嚥性肺炎 |
| 2 | 77 | 男 | 脊髄由来 | 173 | 肺炎 |
| 3 | 64 | 男 | 脊髄由来 | 429 | 誤嚥性肺炎 |
| 4 | 54 | 男 | 脳由来 | 288 | 自殺既遂 |

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。

（3）　有効性

本品は、薬剤の持続髄腔内投与に用いるプログラム式植込み型輸液ポンプであることから、設定量の薬剤が長期間持続投与されているか否かで本品の有効性を評価することとした。しかしながら、実際の投与量をリアルタイムでモニタリングすることができないため、薬剤再充填時にポンプ作動性検査を行い、以下の算出式により求められる変動率を有効性解析基準とし、規定値として設定されている±25%以内のものを有効と評価した。

$$\text{変動率（\%）} = \frac{\text{プログラマ表示の残存薬剤量} - \text{実際の残存薬剤量}}{\text{前回の充填量} - \text{プログラマ表示の残存薬剤量}} \times 100$$

本品 EL では調査対象 147 例のうち本品植込み後に薬剤再充填がなされなかった 2 例を除外した 145 例が有効性解析対象とされ、145 例に対する薬剤再充填後のポンプ作動性結果 749 件から、変動率が算出不能であった 16 件、重複記載された 47 件を除外した 686 件について有効性の解析を行った。有効と判断されたポンプ作動性結果は 664 件（96.8%）であった。無効と判断された 4 件はいずれも医療機器機能不良が認められており、変動率異常 3 件（原因：ポンプヘッド内壁等の錆 1 件、カテーテルの捩れ等 2 件）、ポンプ不具合 1 件（原因：ギアの破損）が具体的な機能不良であった。判定不能と判断された 1 件は医療機器機能不良が生じており、変動率異常（原因：ポンプヘッド内壁等の錆）が生じていた。有効性解析結果除外検査結果となった 17 件のうち、2 件でカテーテルの捩れによる医療機器屈曲が生じていた（表 8）。

**表 8　本品 EL 変動率（V）の結果**

| 有効性解析結果 | | 件数 | (%) |
|---|---|---|---|
| V≦±25% | 有効 | 664 | 96.8% |
| V>±25% | 無効 | 4 | 0.6% |
| | 判定不能 | 1 | 0.1% |
| | 有効性解析結果除外検査結果 | 17 | 2.5% |

＊変動率が±25%を超えた場合、その原因が手技によるもの、あるいは発現有害事象と本品 EL との因果関係が否定されたものを「有効性解析結果除外検査結果」、手技が原因ではないが、本品 EL との因果関係が不明であるものを「判定不能」とした。

本品 II については、105 例に対する薬剤再充填後のポンプ作動性結果 476 件を有効性解析対象とした。有効性解析対象である 476 件のうち、有効と判断されたポンプ作動性結果は 467 件(98.1%)であった。無効と判断されたポンプ作動性結果は無く、有効性解析結果除外検査結果となった 9 件は全て、薬剤漏れ等の手技ミスや測定誤差等の理由が疑われた（表 9)。

**表 9　本品 II 変動率（V）の結果**

| 有効性解析結果 | | 件数 | (%) |
|---|---|---|---|
| V≦±25% | 有効 | 467 | 98.1% |
| V>±25% | 無効 | 0 | 0.0% |
| | 判定不能 | 0 | 0.0% |
| | 有効性解析結果除外検査結果 | 9 | 1.9% |

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**

本調査において妊婦への使用はなかった。17 歳未満の小児は本品 EL にて 7 例、本品 II にて 11 例、65 歳以上の高齢者は本品 EL にて 24 例、本品 II にて 27 例であり、有効性、安全性ともに 17 歳から 65 歳までの症例と比較して差は認めなかった。

**4.　不具合および感染症**

本調査は使用全例が対象であるが、本品 EL において再審査期間中に機構へ報告し得た事象は本調査結果での報告事象を含め 116 件（変動率異常 17 件、痙縮の悪化 11 件、モータ失速 10 件等）であった。そのうち、使用上の注意から予測できないものは、発熱、ポンプ機能不全（ギアシャフト摩耗)、及び腸閉塞各 1 件であった。また、本品 II において再審査期間中に報告された事象は本調査結果での報告事象を含め 120 件（感染 9 件、発熱 5 件、肺炎 3 件等）であった。そのうち、使用上の注意から予測できないものは、自殺、筋萎縮性側索硬化症、誤嚥による窒息、A-V ブロック、貧血、及び胃潰瘍各 1 件であった。これらの事象については、変動率異常等ポンプの作動に関する情報提供等の必要な安全対策は講じられており、特段の安全対策等を新たに講じる必要はないと考える。

また、本品 EL、本品 II 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**

機構に報告された研究報告は 12 件（バクロフェン髄注ポンプ植込み後における脊椎側弯症の急速な進行に関する報告 1 報告、再留置を要したバクロフェン髄注ポンプにおける観察研究結果に関する報告 1 報告、小児における髄腔内バクロフェンを適用した痙性の薬理学的神経調節に関する報告 1 報告、バクロフェン髄注ポンプ合併症に関する小児と成人との比較に関する報告 1 報告、ITB 療法における最適な外科手技に関する報告 1 報告等）あり、バクロフェン髄注ポンプ植込み後における脊椎側弯症の急速な進行に関する報告 1 報について、本品との直接的な関連性はない

と考えるが、本件に関する報告を引き続き注視する。再留置を要したバクロフェン髄注ポンプにおける観察研究結果に関する報告 1 報について、関連する不具合・有害事象等は添付文書にて注意喚起していること等から追加の対応は予定していないが、発現傾向を注視する必要があると考えた。その他の 10 件についても、髄腔内バクロフェン投与療法に関する総説、あるいは手技に関する報告、観察研究等であり、現時点にて追加対応を要するような本品の安全性及び有効性に関する問題点はないものと考える。

**6. 重大な措置、海外からの情報**

本品 EL の措置状況を表 10 に、本品 II の措置状況を表 11 に示す。

**表 10 本品 EL の外国における措置状況**

**外国における措置状況一覧表**

| 措置実施国 | 措置実施時期 | 措置内容 |
|---|---|---|
| 米国、中南米、及びメキシコ、カナダ、欧州、東南アジアの 13 カ国 | 2006 年 | 1999 年 3 月から 7 月までの製造製品で、カテーテルアクセスポートがポンプ本体から外れる可能性が明らかとなった。1999 年 3 月から 7 月までに製造されたもののうち、患者に植え込まれているもの及び市中在庫の [redacted] 台を対象に改修（回収）を、また、該当製品納入医療機関及び該当患者に対して情報提供を行うこととした。 |
| 米国、ラテンアメリカ、香港、シンガポール、オーストラリア、カナダ、欧州／中東 | 2007 年 | 1999 年 8 月以前の製造モータを搭載するポンプでギアシャフト摩耗によるモータ失速の発現率が高いことがわかった。米国本社では 1999 年 8 月以前の製造モータを搭載する対象ポンプについて自主的な医療従事者への注意喚起文書の配布を決定し、1999 年 9 月以降の製造モータを搭載するポンプについても医療従事者への情報提供を行うこととした。 |
| 米国 | 2008 年 | 米国当局（以下、FDA）ウェブサイトにシンクロメッド EL ポンプのモータ失速に対してクラス I リコールを実施する旨が掲載された。 |
| 米国、オーストラリア、カナダ、欧州／中東、香港、ラテンアメリカ | 2008 年<br><br><br><br><br><br>2009 年 | シンクロメッド EL ポンプに対して磁気共鳴画像撮影（以下、MRI）を行った場合、MRI の磁場の影響により、ポンプの自動復帰の遅れが生じる不具合が海外において発現していたことが明らかになった。当該情報が提供され、英国当局（以下、MHRA）、カナダ当局（以下、Health CANADA）ウェブサイトに掲載された。<br>当該情報が、ドイツ当局（以下、BfArm）ウェブサイトに掲載された。 |
| 米国、英国、ドイツ、カナダ | 2010 年<br><br><br><br><br>2011 年 | リフィル（薬剤補充）時に発生する可能性のあるポケットフィルの発生状況とリフィル時の注意事項に関して、安全確保措置としてクリニシャンリフィルリファレンスカードの発行と情報提供を行い、医療機関及びリフィル実施者に改めて注意喚起することを決定した。<br>当該情報が、MHRA、BfArm、FDA 及び Health Canada ウェブサイトに掲載された。 |

**表 11　本品 II の外国における措置状況**

**外国における措置状況一覧表**

| 措置実施国 | 措置実施時期 | 措置内容 |
|---|---|---|
| 米国、アジア太平洋、オーストラリア、カナダ、欧州／中東、ラテンアメリカ | 2008 年 | 代替フロンガスが未封入である製品がプエルトリコ製造の 8 台で見つかり、ガス封入確認の再指導を行う是正措置、是正措置以前に製造された対象製品[redacted]台についての全世界的な医療従事者への情報提供及び本事象発生の可能性排除のための是正予防措置が実施された。また、対象外製品を使用している施設への情報提供も行った。 |
| 米国、オーストラリア、カナダ、欧州／中東、香港、ラテンアメリカ | 2008 年<br><br><br><br><br><br>2009 年 | シンクロメッドⅡポンプに対して磁気共鳴画像撮影（以下、MRI）を行った場合、MRI の磁場の影響により、ポンプ自動復帰の遅れ及びイベントログへのポンプ停止情報の記録の遅れが生じる不具合が海外において発生していたことが明らかになった。当該情報が提供され、英国当局（以下、MHRA）、カナダ当局（以下、Health CANADA）ウェブサイトに掲載された。<br>当該情報が、ドイツ当局（以下、BfArm）ウェブサイトに掲載された。 |
| 米国、英国、ドイツ | 2009 年 | 電池性能の低下が 9 件確認され、返却品分析及びベンチテスト評価により、2002 年 4 月 9 日から 2002 年 7 月 2 日まで及び 2003 年 8 月 15 日から 2005 年 3 月 16 日までに製造された電池を使用したポンプに本事象が生じる可能性があることが判明したため、該当製品の納入先の医師に対する本事象発生時の対応法や患者管理の方法等に関する情報提供を開始した。自主回収（クラスⅡ）に関する情報が、MHRA、BfArm、米国当局（以下、FDA）ウェブサイトに掲載された。 |
| ヨーロッパ | 2010 年 | モデル番号 8637-20 のポンプが、モデル番号 8637-40 用の梱包箱で出荷されていたことが顧客クレームより確認され、調査の結果、一時的なシステムインターフェースのエラー発生時に梱包間違いが発生したと特定された。ヨーロッパにある 32 台が該当、内[redacted]台が出荷されていることが確認され、これら対象ポンプの自主回収を開始した。当該情報が、BfArm ウェブサイトに掲載された。 |
| 米国、英国、ドイツ、カナダ | 2010 年<br><br><br><br><br>2011 年 | リフィル（薬剤補充）時に発生する可能性のあるポケットフィルの発生状況とリフィル時の注意事項に関して、安全確保措置としてクリニシャンリフィルリファレンスカードの発行と情報提供を行い、医療機関及びリフィル実施者に改めて注意喚起することを決定した。<br>当該情報が、MHRA、BfArm、FDA 及び Health Canada ウェブサイトに掲載された。 |
| 米国、英国 | 2011 年 | 電池性能の低下に関して、未使用製品の市場からの引き上げは推奨しないこと、植込み済み製品の予防的交換は推奨しないこと、当該事象発生時には直ちに交換することと注意喚起し、本品植込み及びフォローアップ実施医療従事者に対する情報提供を開始した。当該情報が、MHRA 及び FDA ウェブサイトに掲載された。 |

## 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. 承認後4年間は、使用症例の全例において使用成績調査を行なうとともに、全ての重篤な有害事象を把握し、適切な措置を講じること。
2. 本ポンプシステム（バクロフェン髄注の内容も含む。）の適正使用に関する講習を受講し、施術に関する十分な知識・経験を有する医師が使用するよう適切な措置を講じること。

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

承認後4年間（平成17年3月25日から平成21年3月24日まで）における本品の使用全症例を対象に使用成績調査を実施、新医療機器の成績等に関する調査報告書を機構へ提出した。

● 承認条件2について

バクロフェン持続髄腔内投与療法実施前に以下の内容を盛り込んだ「髄腔内バクロフェン投与療法講習会」の受講を義務付けた。

・バクロフェン持続髄腔内投与療法概要
・医療機器概要（添付文書記載内容を含む）
・医療機器植込み手技及び薬剤再充填手順（トラブルシューティングを含む）
・使用成績調査及び特定使用成績調査概要（承認条件を含む）
・ハンズオン

また医師に対する講習について、[redacted]までは集合形式にて開催していたが、現在はWeb 講習形式にて実施している。医師講習には2 つのコース（コース1：ITB 療法Web講習、コース2：ITB 療法Web 講習＋ハンズオン）を設けており、Web講習は講習セッションごとに実施されるテストに合格しなければ次セッションを講習できない設定としている。

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1は達成されたと判断した。なお、承認条件2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：

本ポンプシステム（バクロフェン髄注の内容も含む。）の適正使用に関する講習を受講し、施術に関する十分な知識・経験を有する医師が使用するよう適切な措置を講じること。

以上