

再審査報告書

令和 4 年 2 月 8 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	Brio Dual 8 ニューロステイミュレータ
申 請 者 名	アボットメディカルジャパン合同会社
承認の 使用目的、 効能又は効果	本品は、薬物療法により十分な改善が得られないパーキンソン病、ジストニア症状、もしくは本態性振戦の症状を有する患者に適用される脳深部刺激療法（DBS：Deep Brain Stimulation）を提供する際、電気刺激を発する植込み型振せん用ステイミュレータ及びその付属品である。本体からの電気刺激は、脳深部に留置されたリード（本品には含まれない）を介し、脳深部を刺激し、パーキンソン病に伴う諸症状、ジストニア症状、もしくは本態性振戦の緩和を図ることを目的としている。
承認年月日 承認事項一部変更等 年月日	平成 25 年 9 月 30 日
再 審 査 期 間	承認日から平成 28 年 4 月 11 日まで

1. 製造販売後調査全般

Brio Dual 8 ニューロスティミュレータ（以下「本品」という。）は、薬物療法により十分な改善が得られないパーキンソン病、ジストニア症状又は本態性振戦の症状を有する患者に適用される脳深部刺激療法（DBS：Deep Brain Stimulation）を提供する際、電気刺激を発する植込み型振せん用スティミュレータ及びその付属品である。本体からの電気刺激は、脳深部に留置されたリード（本品には含まれない）を介し、脳深部を刺激し、パーキンソン病に伴う諸症状、ジストニア症状又は本態性振戦の症状の緩和を図ることを目的としている。本体は、8つの電極からなるポートを2つ有する刺激装置であり、付属の充電器により充電可能である。

本品の使用成績調査（以下「本調査」という。）は、本品をジストニア症状に使用した患者全例を対象として、臨床使用実態下における不具合事象の状況を把握すること、及び安全性と有効性に影響を与えられとされる要因を把握し、本品のより適切な使用を図ることを目的として、平成26年6月1日から平成28年4月11日まで、7施設で計28例が登録された。1例あたりの観察期間は術後12か月とされた。

2. 使用成績調査の概要

調査期間中、本調査に28例が登録された。症例の構成を図1に示す。症例の内訳は、ジストニアに対する本品を用いたDBSが新たに行われた新規症例群12症例、すでに他の刺激装置を用いたDBSが行われていた症例に対して、刺激装置（IPG）のみを本品と交換留置したIPG交換症例群16症例であり、合計28例を安全性評価対象とした。

また新規症例群のうち、ジストニア評価尺度の評価が欠測した8例を除いた4例が有効性評価対象となった。

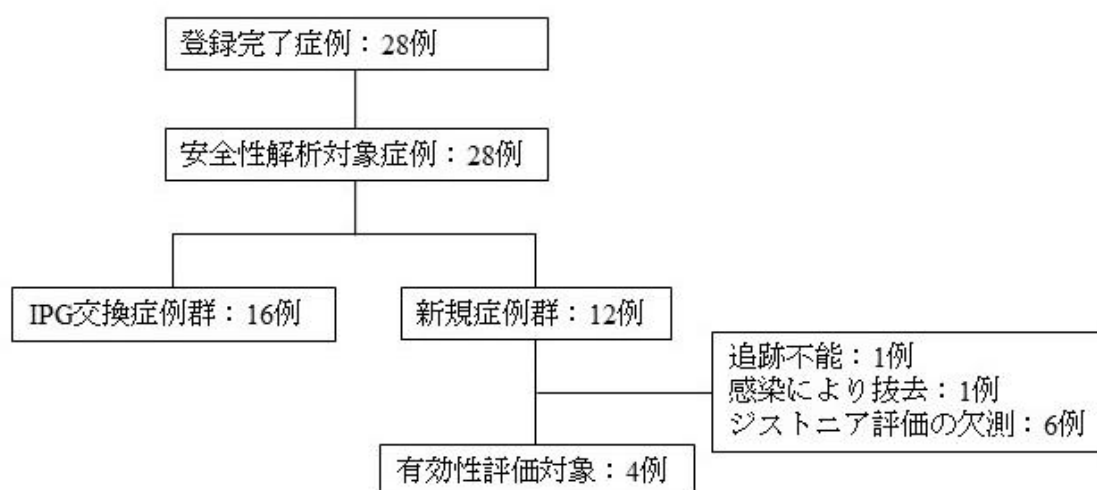


図1 症例の構成

(1) 患者背景

本調査に登録された 28 例の患者背景を表 1 に示す。年齢(平均値±標準偏差)は 48.6±15.2 歳、性別は男性 64.3%及び女性 35.7%であった。対象となったジストニアは一時性 53.6%及び二次性 32.1%であり、部位として局所性 17.9%、分節性 32.1%及び全身性 50%であった。

留置機器の情報を表 2 に示す。新規症例において、1 症例あたり平均 1.4 個を使用し、IPG 交換症例においては平均 1.8 個を使用した。多くの症例において本体を 2 個使用しているが、本体を 1 個のみ使用した症例は新規症例では 7 例、IPG 交換症例では 4 例であった。新規症例におけるリード留置部位は全例で両側淡蒼球内節であった。

表 1 患者背景

登録症例数	28 症例	
年齢	48.6 ± 15.2 歳	
	症例数	構成比
性別		
男性	18 例	64.3%
女性	10 例	35.7%
ジストニア分類		
病態		
一次性	15 例	53.6%
二次性	9 例	32.1%
評価されず	4 例	14.3%
部位		
局所性	5 例	17.9%
分節性	9 例	32.1%
全身性	14 例	50.0%
登録時のジストニア評価		
Burke-Fahn-Marsden ジストニア評価	5 例	17.9%
トロントウェスタン痙性斜頸評定	2 例	7.1%
DBS 治療歴		
あり	16 例	57.1%
なし・不明	12 例	42.9%
ボツリヌス毒素治療		
実施中	2 例	7.1%
過去に実施	11 例	39.3%
治療歴なし	12 例	42.9%
不明	3 例	10.7%
特筆すべき病歴・体質の有無		
あり	4 例	14.3%
統合失調症	2 例	7.1%
C 型肝炎	1 例	3.6%
混合性不安抑うつ障害	1 例	3.6%
薬物依存	1 例	3.6%
脳性麻痺	1 例	3.6%
肝機能障害	1 例	3.6%
なし	24 例	85.7%
留置手技		
新規症例	12 例	42.9%
IPG 交換症例	16 例	57.1%

表 2 留置機器の情報

IPG 留置部位	新規症例				IPG 交換症例			
	IPG 留置 1 個目		IPG 留置 2 個目		IPG 留置 1 個目		IPG 留置 2 個目	
	N=12		N=5		N=16		N=12	
左鎖骨下	10 例	83.3%	1 例	20.0%	13 例	81.3%	0 例	0.0%
左腹部	0 例	0%	0 例	0.0%	1 例	6.3%	0 例	0.0%
右鎖骨下	1 例	8.3%	4 例	80.0%	2 例	12.5%	11 例	91.7%
右腹部	1 例	8.3%	0 例	0%	0 例	0.0%	1 例	8.3%

(2) 安全性

1) 不具合・有害事象発現状況

安全性評価対象症例 28 例における不具合・有害事象の発生状況を表 3 に示す。本品又は手技との因果関係が否定できない不具合・有害事象は 6 例（21.4%）に 7 件発現し、すべて重篤な事象であった。内訳は、高インピーダンスによる刺激欠如 4 例 5 件、感染 1 例 1 件及び開眼困難 1 例 1 件であった。全て既知の事象であり、未知の不具合・有害事象は確認されなかった。

高インピーダンスによる刺激欠如については、リードの交換を要したものが 1 例、DBS の抜去を要したものが 1 例、経過観察が 2 例であった。感染症の 1 例及び開眼困難の 1 例はどちらも本体の抜去を要した。

表 3 発現した不具合・有害事象

不具合・有害事象名	重篤度	例数 (%)	件数
高インピーダンスによる刺激欠如	重篤	4 例 (14.3%)	5 件
感染	重篤	1 例 (3.6%)	1 件
開眼困難	重篤	1 例 (3.6%)	1 件

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、重篤な不具合・有害事象の発現状況につき、承認時に添付された海外臨床試験成績を踏まえ、許容可能であるか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

承認申請時に添付されたジストニアを有する患者を対象とした臨床試験に登録された症例は 10 例であり、機器関連の有害事象は 2 件あり、そのうち 1 件が重篤な有害事象であった。本調査は市販後の安全性及び有効性の情報収集を目的とした使用成績調査であり、調査担当医師から収集された情報をもとに集計されている。そのため、申請時の臨床試験の判定基準に合わせると判定基準に差分があるのが現状である。調査票にて報告された有害事象は「高インピーダンスによる刺激・効果欠如」4 例、「感染」及び「開眼困難」が各 1 例であった。今回、報告された事象を再度精査し、申請者として表 4 に示す 2 例の事象については、本品との直接的な因果関係はなかったと推察する。

表 4 当初機器との関連有りと報告された不具合・有害事象の詳細

事象名	事象詳細
高インピーダンスによる刺激・効果欠如	事象が発生時、調査対象機器と併用品（エクステンションリード）のどちらに原因があるかの判断は困難であったため、本品との因果関係ありと報告はされた。最終的にエクステンションリードの断線が原因で発現した事象であり、リードの交換により回復しているため、本品が起因する重篤な有害事象ではないと考える。
感染	登録時点で発現していた感染症の改善のために IPG 交換症例として、本体を留置した。留置直後から局所感染の改善が見られない状況であったため、再抜去を要した。本事象については、感染症併発時に留置された適応の問題であり、本品が起因する重篤な有害事象ではないと考える。

したがって、直接本品との安全性に関わる因果関係を完全に否定できない症例は 4 例であり、その発現率は 14.3% (4/28 例) である。承認時臨床試験の重篤な有害事象の発現率 10% (1/10 例) に比して若干高い値ではあるが、本調査で発生した有害事象は全て既知の事象であり、各母数に鑑みると発生率は臨床的に許容可能な範囲と考えられる。また、市販後安全管理で不具合等の情報は収集しているが、安全性の懸念は認められていない。以上より、安全性を担保する上で特段の注意喚起を講ずる必要はないと考える。

機構は、本調査において未知の不具合及び有害事象は認めておらず、本品との関連のある有害事象発生率が承認時臨床試験と比較して同等な結果であることから、安全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。

2) 重点調査項目

本調査には重点調査項目は規定されていない。

3) 死亡例

本調査では死亡例は確認されていない。

(3) 有効性

有効性の評価は、新規症例のみを対象として、承認申請時に提出している海外臨床試験において実施されていた Burke-Fahn-Marsden ジストニア評価（BFMDRS: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale）又はトロントウェスタン痙性斜頸評定（TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale）を用いて行った。BFMDRS 評価は 2 施設 4 症例で実施され、1 例は術後 12 か月の受診時の評価が未実施であったため、BFMDRS 評価については、術後 6 か月 4 症例、術後 12 か月 3 症例で実施された。TWSTRS 評価については、2 例で術後 12 か月まで実施されていた。結果を表 5 に示す。

表 5 有効性評価項目

	BFMDRS	TWSTRS
登録時：平均±SD (最小, 中央値, 最大)	68.3 ± 26.8 (43, 62, 106) (n=4)	49.5 ± 3.5 (47, 49.5, 52) (n=2)
術後 6 か月：平均±SD (最小, 中央値, 最大)	14.8 ± 10.5 (6, 11.5, 30) (n=4)	16.3 ± 6.0 (12, 16.25, 20.5) (n=2)
術後 12 か月：平均±SD (最小, 中央値, 最大)	25.3 ± 27.2 (4, 16, 56) (n=3)	10.5 ± 7.8 (5, 10.5, 16) (n=2)

BFMDRS による有効性評価スコアは、登録時は 68.3 ± 26.8 であり、術後 6 か月では 14.8 ± 10.5 となり改善傾向が認められた (n=4)。また、術後 12 か月のスコアは 25.3 ± 27.2 (n=3) で、症状の改善が維持されていることが確認された。TWSTRS による有効性評価スコアにおいても、登録時に 49.5 ± 3.5 、術後 6 か月で 16.3 ± 6.0 、術後 12 か月で 10.5 ± 7.8 と、BFMDRS と同様に改善傾向を示した。

機構は、有効性評価が 4 例に留まった理由及び限られた症例数での成績からどのように有効性が確認できたか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本調査において、登録された新規症例は 5 施設 12 例であった。うち、3 施設 7 症例では、BFMDRS 又は TWSTRS は日常診療で行われていない評価指標のため、協力を得ることができなかった。残る 2 施設 5 例のうち、1 例は評価が実施されず、結果として、本調査で有効性が評価された症例は 4 例であった。先発品の使用成績調査 (https://www.pmda.go.jp/medical_devices_reexam/2020/M20200319003/530366000_22300BZX00414000_100_1.pdf 及び https://www.pmda.go.jp/medical_devices_reexam/2020/M20200319003/530366000_22300BZX00414000_100_1.pdf) においても同様の BFMDRS が採用されており、BFMDRS の評価率は 26.5% (17 例) と本調査と同レベルであり、本邦において、日常診療におけるこの指標での評価は困難であったと考える。

結果として、4 例と限られた対象症例数ではあるが、有効性評価スコアは術前と比較すると 50%以上大幅に改善していることから、本品によるジストニアに対する症状の改善の傾向が認められたことを確認した。なお、承認時に添付された海外の臨床試験において、主要評価項目はベースラインと植込み後 6 か月時の BFMDRS のスコアを比較し、ジストニア症状に 50%の改善が認められることであり、本調査で収集された症例において同様に評価を行ったところ、全例 (100%) において 50%以上の改善が認められたことを確認した。

機構は、本品は BFMDRS 又は TWSTRS が有効性評価項目に設定された海外臨床試験成績が添付された上で承認され、本邦での臨床での使用経験及びその成績が無いことから、BFMDRS 又は TWSTRS を有効性評価項目として本調査を計画したことは妥当であると判

断した。しかしながら、BFMDRS が本邦の臨床現場では一般的に使用されていない指標であることを踏まえると、本調査においては一定の確度で収集できるよう、具体的な調査方法については入念に準備の上、調査を実施すべきであったと考える。一方で、同じ指標を用いた先発品の使用成績調査においても同様の評価率であったとする申請者の説明には一定の合理性があり、限られた有効性評価の中ではあるが、全例において申請時の海外臨床試験における主要評価項目を達成している。以上を踏まえると、本調査において本品の有効性は確認できたとする申請者の主張は受け入れられるものと判断した。

(4) 特別な背景を有する患者

<高齢者>

本調査で登録された 65 歳以上の患者は 5 例（17.9%）で、平均（平均値±標準偏差）は 69.0±3.6 歳であった。安全性については、登録された 5 例のうち、1 例において「高インピーダンスによる刺激・効果欠如」が確認されている。有効性の対象となる新規留置症例は 1 例のみであり、評価はされなかった。

本調査で登録された高齢者において、有効性は該当症例が 1 例のみとなり、評価が実施されていないため、有効性の評価に至っていないが、安全性については、他の年齢層と比較して、差はないと考える。

<小児>

本調査において、留置時の患者の年齢が 13 歳の小児（15 歳未満）1 例に留置された。術後 6 か月及び 12 か月評価時の施設からの有害事象報告はなく、安全性において問題はなかった。また、本症例はジストニア評価尺度である BFMDRS において、登録時 106 に比べ術後 12 か月評価時 56 と改善されていた。

機構は以上の調査結果について、特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要〔特別調査の概要〕

本調査では特定使用成績調査を実施されていない

4. 不具合及び感染症

1) 重篤な不具合

当該調査対象期間（平成 25 年 9 月 30 日（承認取得日）から平成 31 年 4 月 11 日）において使用成績調査および不具合・感染症等の自発報告で得られた不具合・有害事象のうち、重篤な不具合及び重篤な有害事象は 8 例であった。その内訳は高インピーダンスによる刺激欠如 4 例、感染 2 例、開眼困難 1 例及び症状緩和の低下 1 例であった。確認された重篤な

不具合及び重篤な有害事象については、既に添付文書において注意喚起を行っており、既知の事象であると判断した。

2) 未知の不具合

当該調査対象期間において使用成績調査および不具合及び感染症の自発報告で得られた使用上の注意から予測できない不具合等は認められなかった。

3) まとめ

本調査及び不具合自発報告等により得られた不具合及び有害事象において、重篤な不具合（重篤な有害事象）として 8 例が報告されたが、報告された重篤な症例については、いずれも既知の事象であり、本品の使用によって新たな安全上の問題となり得る事象ではないものとする。今後も医療機関から得られる情報について解析を行い、本品の適正使用のための注意喚起として必要に応じた添付文書の改訂等を行うこととしている。

5. 研究報告

当該調査対象期間において、本品の安全性、有効性及び品質の評価に影響を与える研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本品審査中の 2012 年に本品との類似医療機器において、充電中に IPG 植込み部位が加温され、皮膚に火傷を生じた症例が数例発生し、充電する際の注意に関する情報提供を行う措置が実施された。当該措置は本邦において本品の承認前であり特段の措置を実施せず、また、外国措置報告等も実施していない。

2014 年 10 月に改良された充電器の供給が可能となった。EU 諸国においては、本品に類似医療機器と同じ型の充電器が使用されていたため、2015 年に改良型の充電器への交換措置が行われた。この措置を受けて、本邦においては 2015 年 2 月から 2016 年 6 月の間に外国政府情報を入手した都度、外国措置報告が実施された。

本品承認取得後の販売当初から、本品の添付文書には 2012 年に類似医療機器に実施された措置の情報提供と同様の充電する際の注意を記載し注意喚起を行っていること、かつ改良型の充電器を付属品としており、措置対象の充電器が市場には無かったことから、本邦においての影響はなく、再審査期間中に措置は実施されていない。

また、本品の承認後、自主改訂（誤記修正、厚生労働省等より発出された添付文書記載要領に伴う改訂）が実施されているが、海外を含め安全対策上の理由で使用上の注意は改訂されていない。

7. 承認条件

本品は、承認時に以下の承認条件が付されている。

承認条件

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、本品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てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

承認条件への対応について、申請者は次のように説明した。

承認条件への対応

1. 承認取得後、本邦にて、本体及びリードシステムの販売を開始する際、DBS を含めたジストニア治療の経験の有無について文献等で確認し、本品の使用に先立ち Hands-on トレーニングの受講を義務付けた。
2. 承認取得後より、本品がジストニア患者に用いられた全例を対象に使用成績調査を実施し、法令に則り、令和元年 6 月 10 日に最終年次報告を提出した。本使用成績調査において措置を講じる必要のある不具合、有害事象は確認されなかったことから、是正措置は実施していない。

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。また、再審査期間終了後においても本機器の安全性及び有効性の確保のために、十分な知識・経験を有した術者のみが使用することが望ましいと考える。したがって、承認条件 1 については、引き続き適切に対応することが適当であると機構は判断した。

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