

平成 25 年 3 月 22 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[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] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 日] 平成 24 年 6 月 8 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 3 月 22 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

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。

審査報告書

平成 25 年 2 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[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] : 日本メドトロニック株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 24 年 6 月 8 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 25 年 2 月 27 日

[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] : 日本メドトロニック株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 24 年 6 月 8 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

審査結果

「アクティバ RC」（以下「本品」という。）は、脳深部刺激療法（Deep brain stimulation; DBS。以下「DBS」という。）に使用する充電式の植込み型脳電気刺激装置である。薬剤で十分に効果が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て平成 23 年 10 月 20 日に承認を受けている。今般、「薬物療法で十分に効果が得られないパーキンソン病及びジストニアによる運動障害の軽減」を使用目的に追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

本申請にあたって、機器本体の仕様の変更、構成品の変更及び追加並びに手技・使用方法に変更はないため、追加される適応に関する臨床成績について審査した。

本品の有効性及び安全性に関する臨床評価として、薬物療法で十分な効果が得られない（1）パーキンソン病に対する DBS の臨床成績、（2）ジストニア（一次性全身性ジストニア、一次性分節性ジストニア、一次性頸部ジストニア及び遅発性ジストニア）に対する DBS の臨床成績に関する文献調査の結果がそれぞれ提出された。有効性については、薬物療法で十分な治療効果が得られないパーキンソン病又は各ジストニア分類の患者を対象に DBS を適用し、術前からの運動障害の改善が評価された。その結果、いずれの疾患に対しても DBS の適用によって運動障害の有意な改善がみられ、その効果が長期にわたって持続することが示された。ジストニアについては、①現時点において確立されたジストニア分類は定まっていないと考えられること、②本申請において評価されていないジストニアに対して DBS が無効であるとする十分なエビデンスもないこと、を踏まえると、現時点で DBS が無効と判断されるジストニア分類を特定することは困難である。以上のことから、専門協議での議論も踏まえ、本品のジストニアに関する承認範囲はジストニア全般とし、最新の知見に基づき適切な患者に提供することが適切であると判断した。

本品の安全性について、発生した有害事象は既承認の振戦症状の軽減を目的とする使用下における有害事象の発生傾向と大きく異ならず、対象となる疾患特有の有害事象も確認

されなかった。また、薬剤による治療が困難な患者に対して長期にわたって有効性が得られることを踏まえると、DBS 治療によるリスクは許容できると判断した。ただし、ジストニアについては、信頼性が確保された長期成績は明らかではなく症例数も限られているため、種々のジストニア分類に対する DBS の有効性や有害事象の発生傾向について十分なデータが得られたとはいえないと考える。したがって、本品のジストニアに対する有効性及び安全性について市販後に情報収集する必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、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
- パーキンソン病に伴う運動障害
- ジストニア

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。

以上

審査報告

平成 25 年 2 月 27 日

1. 審議品目

- [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] : 日本メドトロニック株式会社
- [申請年月日] : 平成 24 年 6 月 8 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）
- [申請時の使用目的] : 本品は、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、薬剤で十分に効果が得られない以下の運動障害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
 - 一次性ジストニア（全身性、分節性、及び頸部）
及び遅発性ジストニア

2. 審議品目の概要

本品は、脳深部（視床、視床下核又は淡蒼球内節）に電気刺激を与えることで各種運動障害症状の改善を目的とする脳深部刺激療法（Deep brain stimulation; DBS。以下「DBS」という。）に使用する充電式の植込み型電気刺激装置であり、植込み型の電気刺激装置本体（図 1）、経皮的に刺激装置本体の充電を行うリチャージャキット（図 2）及びトルクレンチから構成されている。また、本品は、薬剤で十分に効果が得られないパーキンソン病や本態性振戦等に伴う振戦症状の軽減を目的として平成 23 年 10 月 20 日に承認されており（承認番号：22300BZX00412000）、本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本一変申請」という。）は後述の適応を追加することを目的とする申請である。

DBS の施術を含む使用方法は従来から変更はなく、既承認の電極リード「DBS リード」（承認番号：20700BZY00880000）を脳深部に植え込み、本品はこれと接続して使用する。埋植後は、医師が医師用プログラマ「エヌビジョン」（承認番号：21600BZY00016000）を使用し、患者の症状に合わせて最適な刺激出力値を設定する。患者は、患者用プログラマ「マイスティム」（承認番号：22100BZX00197000）を使用し、医師が設定した範囲内での刺激の調節や電池残量の確認等を行うことができる。また、本品は、充電型の刺激装置で

あるため、電池残量が少なくなった場合にはリチャージャキットを使用し充電を行う。なお、プログラマ及びリチャージャキットは経皮的に植込み機器の調節・充電が可能である。

DBS は、当初、振戦に対して行われた治療法であったが、現在では、パーキンソン病の各種運動障害やジストニアに対しても有効であるといわれ、国内外においてガイドラインが作成されている等、パーキンソン病やジストニアに対する治療法のひとつとして認知されている。しかしながら、平成 11 年に本邦において初めて承認された DBS 用刺激装置「アイトレル II」（承認番号：21100BZY00563000）（以下「前世代品」という。）の承認時の適応は、パーキンソン病や本態性振戦等に伴う振戦症状の軽減に限られており、振戦以外の運動障害やジストニアに対する適応は含まれておらず、これまで医療現場では適応外で使用されていた。

本一変申請にあたっては、ジストニア患者団体である NPO 法人「ジストニア友の会」から、本品のジストニアの適応拡大について「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」（厚生労働省開催）に要望が挙げられ、平成 24 年 2 月に開催された第 18 回検討会において早期承認対象品目に選定された。また、同法人は、平成 24 年 第 180 回国会（常会）の衆参両院に対し、DBS 用機器の早期承認等に関する請願を提出している。

以上のような経緯を経て、今般、これまで適応外使用されていたパーキンソン病及びジストニアによる運動障害の軽減を目的とする適応拡大に関する本一変申請がなされた。なお、今般の適応拡大にあたり、機器本体の仕様の変更、構成品の変更及び追加並びに手技・使用方法に変更はない。



図 1. 電気刺激装置本体



図 2. リチャージャキット

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本一変申請において、申請者が提出した資料並びに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。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

パーキンソン病は、中脳の黒質のドパミン神経細胞の変性を主体とする進行性変性疾患であり、その四大症状として (1) 安静時振戦、(2) 筋強剛 (筋固縮)、(3) 無動・寡動、(4) 姿勢反射障害が挙げられる。本邦における有病率は 10 万人あたり 100～150 人と推定されており、人口構成の高齢化に伴い有病率が増加している¹⁾。

パーキンソン病の治療は、病勢の進行を遅らせる対症療法であり、現在までに病勢の進行そのものを阻止する治療法は開発されていない。また、パーキンソン病の治療方針について、国内外で治療ガイドラインが作成されており^{2, 3)}、国内では日本神経学会により「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」が作成されている²⁾。初期の治療では、欠乏したドパミンを補充するレボドパ療法を中心とする薬物療法から始まり、症状に合わせてドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) 阻害薬、カテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) 阻害薬等の薬剤が併用される。病状が進行すると、レボドパの薬効発現時間の短縮 (Wearing off) や薬剤誘発性のジスキネジアが現れる。このような薬剤によるコントロールが困難な場合には、外科的治療が選択される。

外科的治療としては、脳深部の特定部位 (視床腹中間核、淡蒼球内節、視床下核) に対して加える高周波電流のジュール熱により温度を上昇させることで組織を熱凝固させる凝固術 (破壊術)、脳深部に電氣的に刺激を与える DBS がある。従来の外科的治療法である凝固術は、組織破壊を伴う不可逆的な手術手技であり、合併症の発生率が比較的高い等の問題があった。一方、DBS は、機器を埋植することによる合併症等の問題が存在するものの、組織破壊が少なく可逆的で、刺激強度の変更により効果を調節でき、凝固術に比べて安全性が高いといわれている²⁾。また、前述の「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」には、DBS は凝固術より優先して行う手技である旨が記載されている。

ジストニアは、大脳基底核の機能異常により、筋緊張調節のバランスが失われ、様々な肢位・姿勢の異常や反復性の不随意運動を生じる症候群である¹⁾。本邦においては、約 2 万人のジストニア患者がいると推定されている¹⁾。ジストニアは、現在、国内の学会等により定められた分類法はないものの、その病態に基づき一次性ジストニアと二次性ジストニアに大別される^{4, 5)}。一次性ジストニアは、ジストニアを来す他の原疾患がないものであるのに対して、二次性ジストニアは外傷や脳血管障害等の外的因子によるものとされている。しかし、二次性ジストニアの分類については分類法の提唱者によって何を含めるか等の見解が分かれている。また、この病態による分類とは別に、その罹患範囲によって、全身性、分節性、局所性等の部位毎によっても分類される⁶⁾。

ジストニアに対する薬物療法は、ドパミン作動薬・拮抗薬、抗コリン薬、ベンゾジアゼピン系薬剤等が用いられるが、いずれも確実な効果が期待できるわけではなく、本邦においてジストニアに対する効能・効果は承認されていない⁷⁾。また、局所ジストニアに分類さ

れる眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸に対しては、ボツリヌス毒素によって筋緊張を緩和するボツリヌス毒素治療が本邦において承認されている。しかしながら、ボツリヌス毒素治療の実施は所定の講習を修了した医師に限られている等、その普及は十分ではない。また、ボツリヌス毒素治療は全身性ジストニアや顔面・頸部以外の局所性ジストニアに対する適応は承認されていない。ジストニアに対する DBS はこれら薬物療法又はボツリヌス毒素治療では効果が不十分な場合に検討される治療法である。

本邦ではジストニアの治療ガイドラインは作成されていないが、日本定位・機能神経外科学会の「定位・機能神経外科治療ガイドライン 2007」において、ジストニアに対する治療法として DBS が挙げられている⁸⁾。また、海外のジストニア治療のガイドラインとしては平成 23 年に欧州神経学会 European Federation of Neurological Societies (EFNS) が発表したものがある⁵⁾。これらのガイドラインにおいては、一次性（原発性）全身性ジストニア、分節性ジストニア及び頸部ジストニアに対して DBS の適用が推奨されている。

【外国における使用状況】

平成 25 年 1 月 28 日時点における本品の海外における承認・許可の状況は、表 1 のとおりである。なお、本邦における本品の使用状況は、平成 25 年 1 月までの植込み台数 1 台であった。

表 1. 諸外国における使用状況 (平成 25 年 1 月 28 日時点)

国名	販売名	適応	許認可年月日	出荷数
米国	Activa RC	振戦、パーキンソン病	平成 21 年 3 月 27 日	
欧州	Activa RC	振戦、パーキンソン病、ジストニア	平成 20 年 8 月 12 日	
カナダ	Activa RC	振戦、パーキンソン病、ジストニア	平成 21 年 11 月 30 日	
豪州	Activa RC	振戦、パーキンソン病、ジストニア	平成 21 年 3 月 13 日	
その他	—	—	—	
合計				

【不具合発生状況】

平成 25 年 1 月 28 日時点における本品の海外で発生した不具合及び有害事象の報告件数は合計で 1 件であった（表 2）。なお、本邦において、発売開始から平成 25 年 1 月時点までに不具合報告はない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本一変申請において新たに設定される仕様はない。このため、仕様の設定に関する資料は省略された。

総合機構は、これを了承した。

表 2. 海外における不具合の発生状況（平成 25 年 1 月 28 日時点）

ハザードの種類	発現件数	発現頻度
刺激の不足		0.59%
意図しない刺激効果		0.20%
過度の刺激		0.15%
感染		0.12%
外傷		0.07%
意図しない交換手術		0.05%
浮腫・腫脹		0.02%
びらん		0.02%

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本一変申請においては、適応対象疾患の追加以外に変更はない。このため、本品の安定性及び耐久性は既に担保されているとして安定性及び耐久性に関する資料は省略された。

総合機構は、これを了承した。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性等】

本一変申請において機器の設計に変更はない。このため、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性等に関する資料は省略された。

総合機構は、これを了承した。

【臨床評価に関する資料】

<提出された資料の概略>

本品の臨床評価に関する資料として、海外におけるパーキンソン病に対して DBS を適用した臨床試験に関する文献及び国内外におけるジストニアに対して DBS を適用した臨床試験に関する文献等が提出された。

(1) パーキンソン病に対する DBS の適用

本品のパーキンソン病への適用にかかる臨床評価に関する資料として、米国において海外製造元 Medtronic 社が依頼者として実施された臨床試験に関する文献⁹⁾、海外において実施された臨床試験に関する文献等が提出された。

米国臨床試験⁹⁾は、米国 18 施設で実施された多施設共同前向き無作為化二重盲検クロス

オーバー比較試験である（図 3）。薬物療法によって運動症状のコントロールができない進行期のレボドパ反応性パーキンソン病患者を対象に、両側視床下核刺激術（以下「STN-DBS」という。）又は両側淡蒼球内節刺激術（以下「GPi-DBS」という。）の有効性及び安全性を評価する目的で実施された。本臨床試験には計 143 例が登録され、134 例に STN-DBS（91 例）又は GPi-DBS（35 例）が実施された。本臨床試験において植込み型刺激装置は、Medtronic 社の前世代品である model 7424（本邦既承認品「アイトレル II」（承認番号：21100BZY00563000））が使用された。

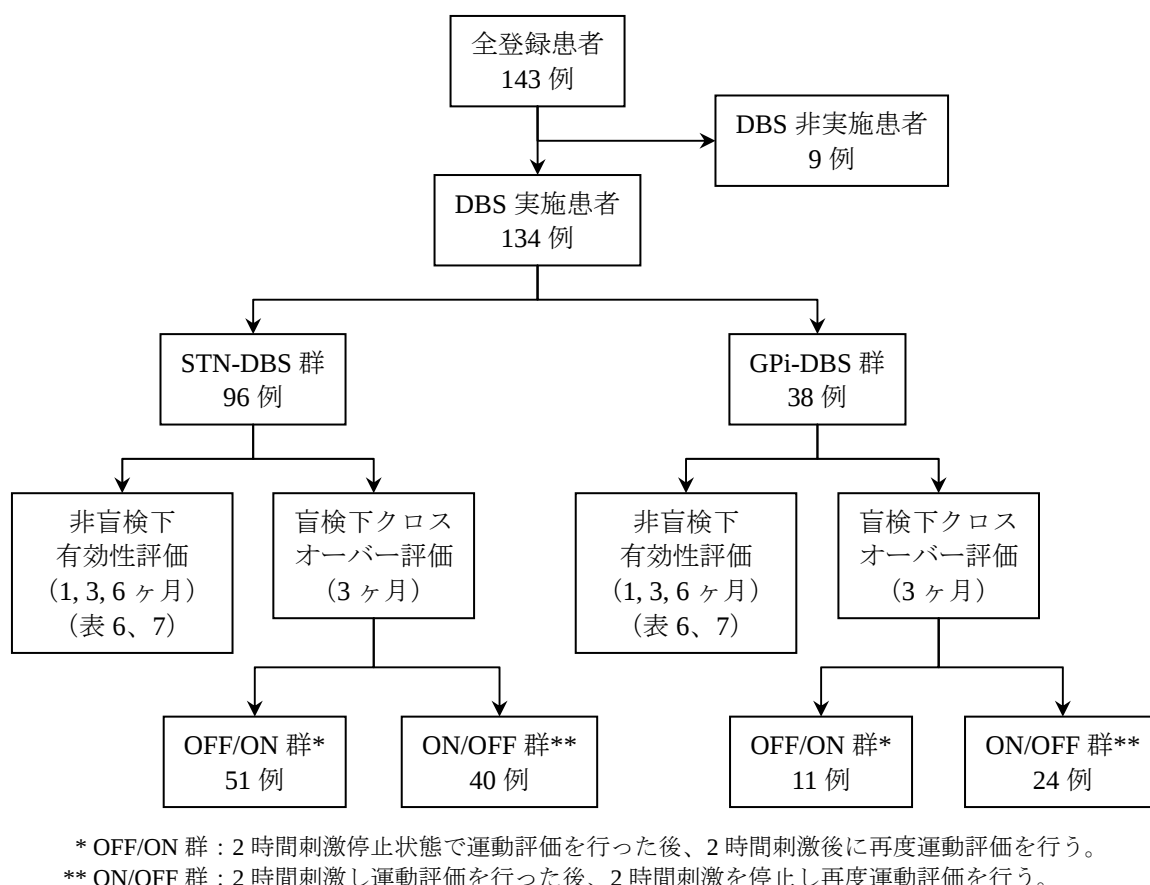


図 3. 症例の内訳

パーキンソン病に対する DBS の長期成績については、観察期間 3 年以上、例数 20 例以上の臨床試験に関する文献より評価された。それら文献の検索は以下のように行われた（表 4）。データベース PubMed を用い、「Parkinsonism」、「Parkinson's disease」、「DBS」、「deep brain stimulation」、「electrostimulation」等のキーワードで検索し、1,452 件の文献を抽出した。ここから、臨床試験、比較研究、無作為化比較試験に関する文献、症例数 20 例以上、観察期間 3 年以上の文献に絞ったところ、12 件が該当した（表 5）。このうち、文献番号 P12 の論文は、振戦治療に関する文献であったため除外した。なお、臨床評価に用いた各文献は、表 3 に示す分類によりエビデンスの目安が検討された。

表 3. エビデンスレベル (EL) の分類*

EL	分類内容
I	システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究 (コホート研究)
IVb	分析疫学的研究 (症例対照研究・横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

* Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007 に基づく。

表 4. 文献検索の抽出条件

検索キーワード	(Parkinsonism OR Parkinson's disease OR PD) AND (DBS OR deep brain stimulation OR brain stimulation OR electrostimulation OR electrical stimulation OR subthalamic OR subthalamus OR neuro stimulation OR neuro modulation)
対象期間	平成 17 年 1 月 1 日～平成 21 年 12 月 31 日
結果	1,452 件
↓	
条件	Publication type: clinical trial, comparative study, randomized controlled trial 例数 20 例以上、観察期間 3 年以上
結果	12 件

表 5. 臨床評価に用いた文献 12 報のリスト (EL : エビデンスレベル)

No. EL	要約／タイトル／著者／出典
P01 III	PD に対する両側脳深部刺激の 4 年間の追跡調査 Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. Rodriguez-Oroz MC, <i>et al.</i> <i>Brain.</i> (2005); 128 : 2240-2249.
P02 III	PD に対する DBS 後 4 年後に報告された有害事象の評価 Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. Hariz MI, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2008); 23 : 416-421.
P03 III	GPi 又は STN への DBS が PD 患者の QOL に及ぼす長期効果 Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. Volkman J, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2009); 24 : 1154-1161.
P04 III	PD に対する両側 STN-DBS の長期効果 Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study. Visser-Vandewalle V, <i>et al.</i> <i>Parkinsonism Relat. Disord.</i> (2005); 11 : 157-165.
P05 III	PD に対する両側 STN-DBS 患者の症状の進行について Evolution of Parkinson's Disease During 4 Years of Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Østergaard K, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2006); 21 : 624-631.

(次頁に続く)

表 5 (続き). 臨床評価に用いた文献 12 報のリスト

(EL : エビデンスレベル)

No. EL	要約／タイトル／著者／出典
P06 III	STN-DBS による PD に対するドパミン作動薬の減量効果の観察 Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. Romito LM, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2009); 24 : 557-563.
P07 III	進行期 PD に対する両側 STN-DBS の 5 年間追跡調査 Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. Gervais-Bernard H, <i>et al.</i> <i>J. Neurol.</i> (2009); 256 : 225-233.
P08 II	両側 STN-DBS の片側淡蒼球破壊術に対する長期優位性 Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease. Esselink RA, <i>et al.</i> <i>Neurology</i> (2009); 73 : 151-153.
P09 IVb	PD に対する STN-DBS 中の精神医学的治療 Neuro-psychiatric therapy during chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease Zibetti M, <i>et al.</i> <i>Parkinsonism Relat. Disord.</i> (2009); 15 : 128-133.
P10 III	心理的状态に関する STN-DBS の効果 Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. Kaiser I, <i>et al.</i> <i>BMC Neurol.</i> (2008); 8 : 43.
P11 III	STN-DBS 実施後の PD 患者のバランス機能の評価 Functional balance performance in patients with *Parkinson*'s disease after long-term treatment with subthalamic nucleus high-frequency stimulation. Nilsson MH, <i>et al.</i> <i>Parkinsonism Relat. Disord.</i> (2008); 14 : 291-297.
P12 II	振戦に対する視床刺激術と視床破壊術を比較した長期成績 Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. Schuurman PR, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2008); 23 : 1146-1153.

1) 有効性の評価について

米国臨床試験の有効性の評価項目は、Unified Parkinson's Disease Rating Scaleⁱ 第三部「運動能力検査」(以下「UPDRS-III」という。)、レボドパの薬効時間の割合及びレボドパ等価換算一日薬剤用量とし、STN-DBS 又は GPi-DBS 適用後の各スコアについて術前値からの変化を評価した。

文献データによる長期にわたる DBS の有効性評価は、米国臨床試験と同様に UPDRS-III の改善及び薬効時間の割合の改善を評価項目とした。また、薬物投与量や QOL の改善等についても評価された。

ⁱ Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) : パーキンソン病患者の病態を総合的に評価するための評価尺度。第一部「精神機能、行動及び気分」(4 項目)、第二部「日常生活動作」(13 項目)、第三部「運動能力検査」(14 項目)、第四部「ジスキネジア等の治療の合併症」(11 項目) のサブスコアとその合計点より評価される。

①UPDRS-III の改善について

<米国臨床試験>

DBS によるパーキンソン病患者の運動能力の改善について、UPDRS-III を指標として、術後 3 ヶ月時に DBS 刺激の有無を切り替える二重盲検クロスオーバー比較評価ⁱⁱを行い、DBS によって運動機能が統計学的に有意に改善すること並びに統計学的に有意な持ち越し効果及び時期効果が認められないことが示された⁹⁾。この結果を踏まえ、本品の有効性にかかる臨床評価においては、術前から術後 6 ヶ月までの薬物療法の効果がみられない状態（薬効オフ時）及び薬物療法の効果がみられる状態（薬効オン時）における UPDRS のスコアの改善がそれぞれ評価された（表 6 及び表 7）。STN-DBS 群では、術前と比較して薬効オフ時及び薬効オン時の UPDRS-III 総スコアに統計学的に有意な改善がみられた（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.001$ ）。GPI-DBS 群においても同様に、術前と比較し薬効オフ時及び薬効オン時の UPDRS-III 総スコアに統計学的に有意な改善がみられた（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.001$ 、 $P=0.003$ ）。

UPDRS サブスコアは、STN-DBS 群及び GPI-DBS 群ともに、薬効オフ時において術前と比較し各運動障害について統計学的に有意な改善が認められた（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.001$ ）（表 7）。一方、薬効オン時においては薬効オフ時と比べて運動症状の改善が得られにくく、STN-DBS 群では ADL について、GPI-DBS 群では固縮、寡動、歩行について統計学的に有意な改善はみられなかった（Wilcoxon の順位和検定において $P=0.17\sim 0.93$ ）（表 7）。

<文献データ>

術後 3～5 年の運動障害に対する STN-DBS の有効性は、表 8 に示すとおり、薬効オフ時における UPDRS-III 総スコアの改善は維持されていた。一方、薬効オン時では、いずれの報告においても UPDRS-III 総スコアについて統計学的に有意な改善はみられなかった。また、UPDRS サブスコアについては、薬効オフ時における振戦、固縮、歩行及び寡動に統計学的に有意な改善の維持がみられたが、姿勢保持及び言語障害では有意な変化はみられなかった。

GPI-DBS の長期の有効性について、Rodriguez-Oroz らの報告^{P01}では、薬効オフ時における術前の UPDRS-III 総スコアが 51.7 ± 13.6 であるのに対して、術後 3～4 年で 31.7 ± 12.8 と統計学的に有意な改善が維持されていた（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.0001$ ）。また、UPDRS サブスコアについては、薬効オフ時における振戦、固縮、歩行及び寡動に統計学的に有意な改善の維持がみられたが、姿勢保持及び言語障害では有意な変化がみられなかった。

ⁱⁱ 二重盲検クロスオーバー比較評価は、刺激停止状態で運動評価を行った後に刺激を再開し再度運動評価を行う群（OFF/ON 群）、刺激後に運動評価を行った後に刺激装置を停止し再度運動評価を行う群（ON/OFF 群）のいずれかに対象患者を無作為に割り付け、患者及び評価者が刺激の有無について不明となるように設計された。

表 6. UPDRS-III 総スコア

			術前	術後 1 ヶ月	術後 3 ヶ月	術後 6 ヶ月
STN-DBS	患者数		96	92	94	91
	薬効オフ時	刺激無	54.0 ± 15.1	52.4 ± 17.1	53.0 ± 16.9	53.1 ± 17.1
		刺激有	—	29.6 ± 15.5 (P [†] <0.001)	28.4 ± 13.2 (P [†] <0.001)	25.7 ± 14.1 (P [†] <0.001)
	薬効オン時	刺激無	23.6 ± 10.2	29.9 ± 16.6	31.6 ± 17.9	31.2 ± 18.8
		刺激有	—	18.4 ± 11.9 (P [†] <0.001)	19.1 ± 11.6 (P [†] <0.001)	17.8 ± 12.1 (P [†] <0.001)
GPI-DBS	患者数		38	38	36	36
	薬効オフ時	刺激無	50.8 ± 11.6	46.9 ± 15.5	46.1 ± 14.4	49.7 ± 14.0
		刺激有	—	30.8 ± 13.8 (P [†] <0.001)	31.5 ± 13.0 (P [†] <0.001)	33.9 ± 12.3 (P [†] <0.001)
	薬効オン時	刺激無	24.1 ± 14.6	19.3 ± 9.8	20.5 ± 11.6	19.6 ± 10.0
		刺激有	—	16.2 ± 10.4 (P [†] =0.003)	16.3 ± 9.7 (P [†] =0.003)	16.5 ± 9.5 (P [†] =0.003)

[†] P 値 (Wilcoxon の順位和検定) は、術前及び刺激無との比較に基づく。

表 7. UPDRS サブスコア

		薬効オフ時			薬効オン時		
		術前	術後 6 ヶ月	P 値*	術前	術後 6 ヶ月	P 値*
STN-DBS	ADL	28.4 ± 8.7	16.0 ± 8.0	<0.001	11.2 ± 6.5	10.2 ± 6.5	0.93
	振戦	7.3 ± 6.5	1.5 ± 2.2	<0.001	1.6 ± 2.6	0.7 ± 1.7	<0.001
	固縮	10.6 ± 3.9	4.4 ± 3.3	<0.001	4.5 ± 2.8	3.0 ± 3.2	<0.001
	寡動	18.6 ± 6.0	10.7 ± 6.9	<0.001	9.5 ± 4.6	7.7 ± 6.2	<0.001
	歩行	2.7 ± 1.0	1.2 ± 1.0	<0.001	1.0 ± 0.8	0.7 ± 0.8	0.006
	姿勢安定性	2.4 ± 1.1	1.2 ± 0.9	<0.001	1.2 ± 0.8	0.9 ± 0.9	0.05
GPI-DBS	ADL	27.9 ± 7.4	17.9 ± 8.4	<0.001	12.7 ± 5.6	8.8 ± 6.5	<0.001
	振戦	6.9 ± 5.4	2.8 ± 3.8	<0.001	2.0 ± 3.3	0.3 ± 0.7	<0.001
	固縮	10.2 ± 3.4	7.1 ± 3.8	<0.001	4.6 ± 4.6	3.6 ± 3.9	0.44
	寡動	18.0 ± 5.0	13.3 ± 6.6	<0.001	8.8 ± 5.6	6.9 ± 5.0	0.17
	歩行	2.6 ± 0.9	1.7 ± 1.0	<0.001	1.2 ± 1.0	0.8 ± 0.7	0.44
	姿勢安定性	2.2 ± 1.0	1.4 ± 1.1	0.02	1.4 ± 0.9	0.7 ± 0.8	<0.001

* Wilcoxon の順位和検定における P 値。

表 8. STN-DBS による UPDRS-III 総スコアの改善

著者	観察 期間	症例 数	術前		長期成績	
			薬効オフ時	薬効オン時	薬効オフ時	薬効オン時
Rodriguez-Oroz MC ^{P01}	3 - 4 年	49	56.7 ± 15.7	22.8 ± 10.4	28.6 ± 15.7 ^a	20.3 ± 14.7
Visser-Vandewalle V ^{P04}	4 年	20	42.3 ± 9.3	18.6 ± 5.3	24.2 ± 13.2 ^b	14.4 ± 7.5
Østergaard K ^{P05}	4 年	26	51.3 ± 12.1	23.5 ± 15.8	23.0 ± 12.4 ^c	20.7 ± 11.6
Gervais-Bernard H ^{P07}	5 年	42	43.11 ± 14.04	14.83 ± 9.80	19.52 ± 7.17 ^d	13.17 ± 5.48
Romito LM ^{P06}	5 年	20	60.5 ± 9.5	—	27.7 ± 12.6	—

^{a, d} Wilcoxon の順位和検定において P<0.0001、P=0.0001

^{b, c} t 検定において P<0.001、P<0.0001

②薬効時間の割合の改善について

＜米国臨床試験＞

パーキンソン病患者における薬効の状態を、薬効が得られない状態（薬効オフ状態）、薬効が得られてジスキネジアが発現していない状態（薬効オン状態）、薬効は得られているがジスキネジアが発現している状態（ジスキネジアを伴う薬効オン状態）の 3 つに分類し、患者の活動時間を占めるそれぞれの割合を術前と術後 6 ヶ月で比較した。

術後 6 ヶ月では、薬効オン状態の占める割合が、STN-DBS 群では 27%から 74%に（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.001$ ）、GPI-DBS 群では 28%から 64%と（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.001$ ）統計学的に有意に増加した。一方、薬効オフ状態の占める割合は、STN-DBS 群では 49%から 19%に（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.001$ ）、GPI-DBS 群では 37%から 24%と（Wilcoxon の順位和検定において $P=0.01$ ）統計学的に有意に減少した。また、ジスキネジアを伴う薬効オン状態の割合は、STN-DBS 群では 23%から 7%に（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.001$ ）、GPI-DBS 群では 35%から 12%に（Wilcoxon の順位和検定において $P=0.01$ ）、統計学的に有意に減少した。

＜文献データ＞

術後 3～4 年の DBS による薬効時間の割合の変化について、Rodriguez-Oroz らは、米国臨床試験と同様に、薬効オフ状態、薬効オン状態及びジスキネジアを伴う薬効オン状態に分類し、1 日の覚醒時間におけるそれぞれが占める割合を調査した^{P01}。STN-DBS 群では、薬効オフ状態及びジスキネジアを伴う薬効オン状態がそれぞれ 56%及び 45%統計学的に有意に減少した（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.00001$ 及び $P<0.02$ ）。また、GPI-DBS 群では、薬効オフ状態及びジスキネジアを伴う薬効オン状態がそれぞれ 45%及び 72%統計学的に有意に減少した（Wilcoxon の順位和検定において $P<0.002$ 及び $P<0.0001$ ）。

Østergaard らの報告^{P05}においても、STN-DBS によるジスキネジアを伴う薬効オン状態及び薬効オフ状態について統計学的に有意な改善が示されている（表 9）。

表 9. ジスキネジアを伴う薬効オン状態及び薬効オフ状態の変化^{P05}

項目	術前	術後 1 年		術後 4 年	
	スコア ^a	スコア	減少率 (%)	スコア	減少率 (%)
ジスキネジアを伴う 薬効オン状態	2.1 ± 1.3	0.3 ± 0.5 ^b	86	0.2 ± 0.4 ^b	90
薬効オフ状態	1.8 ± 0.8	0.3 ± 0.5 ^b	83	0.6 ± 0.8 ^c	67

a: 各状態が占める 1 日の覚醒時間に対する時間の割合を 0～4 段階で評価。

0=なし、1=1～25%、2=26～50%、3=51～75%、4=76～100%。

b: Wilcoxon の符号順位検定において $P<0.0001$ （術前スコアとの比較）

c: Wilcoxon の符号順位検定において $P<0.002$ （術前スコアとの比較）

③レボドパ等価換算一日薬剤用量について

<米国臨床試験>

パーキンソン病患者に DBS を適用した時の薬剤減量効果について、術前から術後 6 ヶ月でのレボドパ等価換算一日薬剤用量の変化を評価した。

STN-DBS 群では、レボドパ等価換算一日薬剤用量が、術前 $1,218.8 \pm 575$ mg から術後 6 ヶ月で 764.0 ± 507 mg に減量し、薬剤減量効果が確認された (Wilcoxon の順位和検定において $P < 0.001$)。一方、GPi-DBS 群では、術前 $1,090.9 \pm 543$ mg に対して術後 6 ヶ月で $1,120 \pm 537$ mg と統計学的に有意な変化はみられなかった。

<文献データ>

レボドパ等価換算一日薬剤用量の変化に関する長期成績について、Rodriguez-Oroz らの報告^{P01}では、STN-DBS 群では術前 $1,309 \pm 649$ mg が術後 3~4 年で 859 ± 659 mg に減量していた (Wilcoxon の順位和検定において $P < 0.001$)。一方、GPi-DBS 群では、薬剤減量効果はみられなかった (術前 $1,074 \pm 462$ mg、術後 $1,418 \pm 1,254$ mg、Wilcoxon の順位和検定において $P = 0.22$)。

Visser-Vandewalle らの報告^{P04}では、STN-DBS の適用によって、ドパミン作動薬のレボドパ等価換算一日薬剤用量が、術前 $1,133 \pm 383$ mg から術後 3 ヶ月で 439 ± 237 mg に減量し、術後 4 年でも 598 ± 413 mg と術前に比べて統計学的に有意に減量した。

Romito らの報告^{P06}においても、術前のレボドパ等価換算一日薬剤用量が $1,400 \pm 785.6$ mg から術後 6 ヶ月で統計学的に有意に減少し、術前と比較しおよそ 38%の用量で術後 5 年まで維持されていた。

④QOL、心理状態、精神医学的障害及びバランス機能について

<文献データ>

STN-DBS 又は GPi-DBS を適用したパーキンソン病患者の QOL の変化について、Volkman らの報告^{P03}では Sickness Impact Profile (SIP) による評価が行われた。術後 6 ヶ月における薬効オフ時では SIP の総合、身体・心理スコアが有意に改善したが、術後 3 年では運動機能に関連する QOL の改善は維持されるが、心理スコアの改善は維持されなかった。運動機能に関する項目以外のスコアが維持されなかった原因として、疾患自体の進行、健康に関する主観的な満足度の経時的変化などが挙げられていた。

Kaiser らの報告^{P10}において、抑うつ等の気分や心理社会的機能は一時的には回復するものの、術後 3 年で術前と同程度まで戻ることが確認された。これについては、長期間の使用によって術後得られた利得に患者が慣れてしまうことで、新たに経験した不利益がより大きなものと感じてしまうためと説明されていた。

精神医学的障害について、Zibetti らの報告^{P09}では、STN-DBS を受けたパーキンソン病患者の術後の薬物療法の変遷を観察することで精神医学的な評価が行われたが、DBS を受けていないパーキンソン病患者において予測されるものと変わらないと結論づけられている。

Nilsson らの報告^{P11}では、STN-DBS を実施したパーキンソン病患者のバランス機能が評価された。パーキンソン病患者は経時的にバランス機能が低下するのに対して、STN-DBS の適用によって術後 3 年でもバランス機能を維持されていた。

2) 安全性の評価について

＜米国臨床試験＞

安全性について、米国臨床試験で確認された STN-DBS 及び GPi-DBS における手技由来、機器由来又は刺激由来の有害事象は、表 10 のとおりである。

頭蓋内出血が 7 例（STN-DBS 群で 3 例、GPi-DBS 群で 4 例）で報告され、うち 4 例では外科的処置を要した。6 例では、出血に起因する神経学的障害が起こり、うち 4 例は持続性であった。これらの出血リスクは、電極留置位置を決めるために使用する器具（微小電極）の挿入回数と相関があったとしている。また、4 例で痙攣発作があったが、いずれの事例も薬物により発作のコントロールが可能であった。感染により 2 例で刺激装置の抜去が行われた。刺激由来のジスキネジアが 5 例でみられ、うち 1 例は重度であったが、刺激パラメータの調節によって解消された。

表 10. STN-DBS 及び GPi-DBS における有害事象

項目	STN-DBS 群	GPi-DBS 群	項目	STN-DBS 群	GPi-DBS 群
手技由来			刺激由来		
頭蓋内出血	3	4	ジスキネジア	2	3
出血による片麻痺	3	3	複視	2	0
痙攣発作	3	1	ジストニア	0	2
感染	4	0	腹部痛	0	1
リード位置不適	2	0	事故による負傷	1	0
腕神経叢損傷	1	0	構音障害	1	0
錯乱	1	0	頭痛	1	0
構音障害	0	1	錯感覚	1	0
非出血性麻痺	1	0			
肺動脈塞栓	1	0			
機器由来					
機器の移動	3	2			
感染	3	1			
リード破損	1	1			
浮腫	1	1			
びらん	1	0			
治癒異常	1	0			
間欠的刺激	1	0			

＜文献データ＞

提出された文献で得られた STN-DBS 又は GPi-DBS における有害事象に関する情報は、表 11～表 13 のとおりである。

STN-DBS 群においては、刺激由来の有害事象として認知機能の低下、躁鬱等の精神症状、言語機能、発声障害、嚥下障害等が発生した。一方、GPi-DBS 群においては、STN-DBS 群と比較して刺激由来と考えられる有害事象の発生は少ない傾向であった。また、Esselink らの報告^{P08}では、旧来の外科的治療法である片側淡蒼球破壊術に比べ STN-DBS 群の方が有害事象の発生率が低いとの結果が示された。

申請者は、いずれの有害事象も現在の本品の承認適応である振戦に対する使用でも起こり得るものであり、追加する適応症特有のものはなかったと説明した。

表 11. STN-DBS 又は GPi-DBS における有害事象^{P02}

	STN-DBS 群			GPi-DBS 群		
	軽度 件数 (%)	中等度 件数 (%)	重度 件数 (%)	軽度 件数 (%)	中等度 件数 (%)	重度 件数 (%)
認識力・記憶力の低下、精神障害	4 (8)	7 (14.3)	1 (2)	1 (5)	0	0
抑うつ・無感情・不安、気分障害	0	3 (6)	0	0	0	0
性行動亢進	0	0	1 (2)	1 (5)	0	0
言語障害・発声障害・構音障害	2 (4)	3 (6)	4 (8)	0	0	1 (5)
嚥下障害	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
平衡障害・転倒・平衡異常	2 (4)	5 (10.2)	1 (2)	0	0	0
歩行運動	2 (4)	3 (6)	4 (8)	0	0	0
ジストニア・けいれん・疼痛・緊張	1 (2)	0	0	0	0	1 (5)
ジスキネジア	0	1 (2)	0	0	0	1 (5)
睡眠障害	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (5)	0
パーキンソン病様症状の亢進	0	0	1 (2)	0	0	1 (5)
運動症状の変動	0	1 (2)	0	0	0	0
脱力・疲労・持久力低下	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
眼瞼痙攣・目を開けることができない	1 (2)	0	1 (2)	0	0	1 (5)
流涎	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0
起立性障害	0	0	1 (2)	0	0	0
複視	0	1 (2)	0	0	0	0
疼痛	0	2 (4)	0	0	0	0
不全麻痺	0	1 (2)	0	0	0	0
骨折	0	0	2 (4)	0	0	0

表 12. STN-DBS における有害事象^{P05}

	術後 1 年後		術後 2～4 年後	
	一過性 (患者数)	永久的 (患者数)	一過性 (患者数)	永久的 (患者数)
手術と関連				
発作	1	0	0	0
幻覚	1	0	0	0
錯乱	1	0	0	0
うつ	2	0	0	0
記憶障害	1	1	0	0
リード位置不適	1	0	0	0
平衡と歩行の障害	1	0	0	0
装置と関連				
感染	1	0	0	0

(次頁に続く)

表 12 (続き)．STN-DBS における有害事象^{P05}

	術後 1 年後		術後 2～4 年後	
	一過性 (患者数)	永久的 (患者数)	一過性 (患者数)	永久的 (患者数)
装置と関連 (続き)				
リードの破損	1	0	1	0
IPG の機械的問題	0	0	2	0
刺激と関連				
構音障害	0	4	0	0
嚥下障害	0	1	0	1
開瞼失行	0	1	0	0

表 13. STN-DBS における有害事象^{P06}

	人数
患者数	20
一過性	
性行動亢進	2 (10%)
躁病	3 (15%)
感情鈍麻	2 (10%)
発作 (抗てんかん薬に奏効)	1 (5%)
持続性	
発声不全	3 (15%)
発声障害かつ構音障害	3 (15%)
発声障害、構音障害、口腔ジストニア、失語症	1 (5%)
開眼失行	2 (10%)
感情鈍麻	4 (20%)
四肢失調	4 (20%)
頬筋痙攣	1 (5%)
異常な体重増加	4 (20%)
刺激誘発性	
発声障害	1 (5%)
四肢失調	2 (10%)
片側眼瞼痙攣	1 (5%)
両側眼瞼痙攣	4 (20%)
装置関連	
不測の刺激遮断	2 (10%)
感染症によるケーブル裂開	1 (5%)
手術又は刺激と無関係	
重症脊椎関節症	3 (15%)
一過性脳虚血発作	2 (10%)
不整脈	1 (5%)
心虚血	1 (5%)
心代償不全	1 (5%)
持続性声門浮腫	1 (5%)

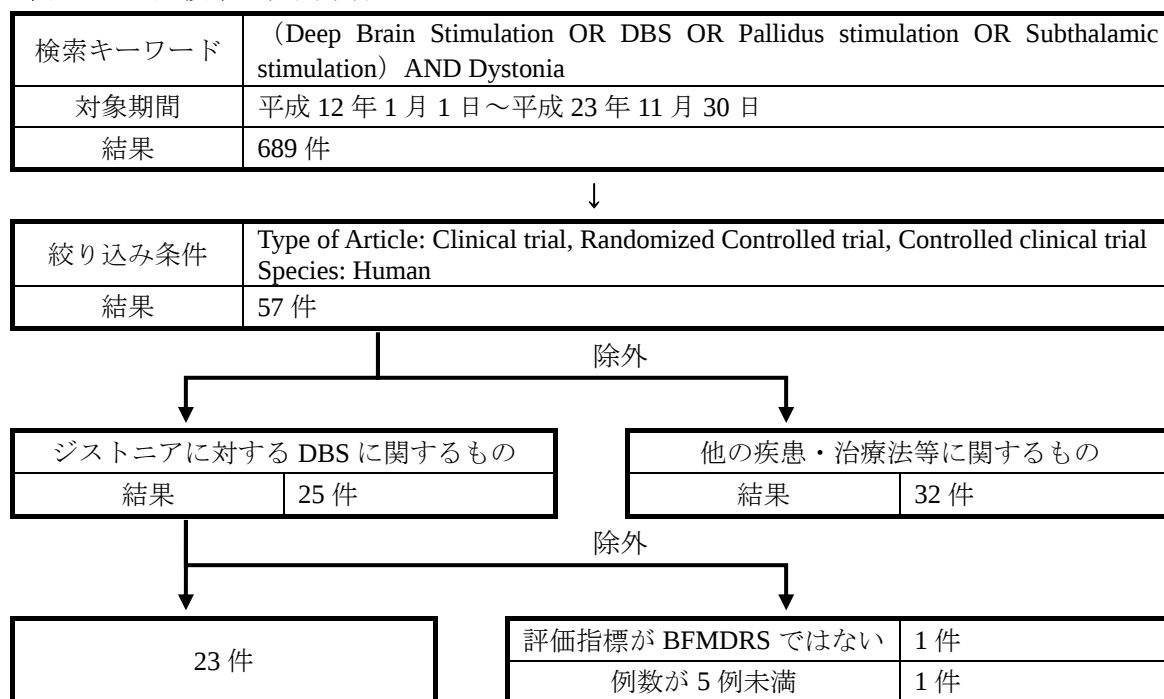
(2) ジストニアに対する DBS の適用

本品のジストニアへの適用にかかる臨床評価に関する資料として、国内外において実施された臨床試験に関する文献等が提出された。

ジストニアに対する DBS の有効性及び安全性の評価を目的として、平成 12 年 1 月から平成 23 年 11 月の範囲でジストニアに対する DBS の臨床成績に関する文献が収集された。その検索は、以下の手順で行われた（表 14）。データベースは PubMed を用い、「Deep Brain Stimulation」、「Pallidus stimulation」、「Dystonia」等のキーワードで検索し、689 件の文献を抽出した。ここから、臨床試験、比較試験に関する文献に限定したところ 57 件が該当した。文献レビューの結果、適応症が異なるもの、他の機器・治療法の評価に関するもの（計 32 件）を除外し、さらに症例数が 5 例未満のもの、ジストニアの評価指標が Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scaleⁱⁱⁱ（以下「BFMDRS」という。）ではないもの（計 2 件）を除外し、23 件を採用した（表 16）。

また、平成 24 年 3 月 27 日付で実施した医療機器臨床評価相談の助言に基づき、遅発性ジストニアに対する DBS の有効性に関する情報を追加調査した。検索条件は、表 15 のとおりである。検索の結果、66 件が該当した。文献レビューの結果、適応症が異なるもの、他の機器・治療法の評価に関するもの（計 24 件）、レビュー、治療法の説明等に関するもの（計 27 件）を除外した結果、15 件が対象となった（表 17）。遅発性ジストニアの評価にあたっては、遅発性ジストニアの評価が含まれていた Pretto らの報告^{D21}を加え、16 件の臨床データから評価した。なお、臨床評価に用いた各文献は、表 3 に示す分類によりエビデンスの目安が検討された。

表 14. 文献検索の抽出条件



ⁱⁱⁱ Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS)：ジストニアの評価尺度。運動指標及び重症度指標のサブスコアとその合計点より評価される。申請者は、ジストニアに関する文献^{D01, D03}を引用し、25%の改善を目安のひとつと説明している。

表 15. 遅発性ジストニアに関する追加文献検索の抽出条件

検索キーワード	(Tardive OR Drug induced) AND dystonia AND (Deep brain stimulation OR DBS OR neurostimulation)		
結果	66 件		
除外			
ジストニアに対する DBS に関するもの		レビュー、総論等	27 件
結果	15 件	他の疾患・治療法等	24 件

表 16. 臨床評価に用いた文献 23 報のリスト (EL : エビデンスレベル)

No. EL	要約／タイトル／著者／出典
D01 II	両側 GPi-DBS は全身性、局所性双方のジストニア患者に対して QOL の向上をもたらす Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. Kupsch A, <i>et al.</i> <i>N. Engl. J. Med.</i> (2006); 355 : 1978-1990.
D02 II	GPi-DBS 両方は全身性、局所性双方のジストニア患者に対して QOL の向上をもたらす Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. Mueller J, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2008); 23 : 131-134.
D03 III	一次性ジストニアに対する GPi-DBS 療法の効果と安全性に関するスペインにおける臨床報告 Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. Valdeoriola F, <i>et al.</i> <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.</i> (2010); 81 : 65-69.
D04 V	ジストニアに対する GPi-DBS 治療法の 10 例 2 年間追跡臨床報告 Deep brain stimulation in the globus pallidus to treat dystonia: electrophysiological characteristics and 2 years' follow-up in 10 patients. Magariños-Ascone CM, <i>et al.</i> <i>Neuroscience</i> (2008); 152 : 558-571.
D05 II	一次性ジストニアに対する GPi-DBS 両方における作動周波数が及ぼす影響について The effects of frequency in pallidal deep brain stimulation for primary dystonia. Kupsch A, <i>et al.</i> <i>J. Neurol.</i> (2003); 250 : 1201-1205.
D06 III	17 名の重篤なジストニア患者に対する GPi-DBS 療法の治療効果に関する症例報告 Pallidal stimulation for dystonia. Krause M, <i>et al.</i> <i>Neurosurgery</i> (2004); 55 : 1361-1368.
D07 III	全身性ジストニアと痙性斜頸に対する DBS 効果に関する臨床報告 Deep brain stimulation for generalised dystonia and spasmodic torticollis. Bittar RG, <i>et al.</i> <i>J. Clin. Neurosci.</i> (2005); 12 :12-16.
D08 IVa	イタリアにおける DBS 治療の臨床報告 A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. Egidi M, <i>et al.</i> <i>J. Neurosurg. Sci.</i> (2007); 51 : 153-158.
D09 II	GPi-DBS 療法の一次性全身性ジストニア患者への適用症例報告 Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. Vidailhet M, <i>et al.</i> <i>N. Engl. J. Med.</i> (2005); 352 : 459-467.

(次頁に続く)

表 16 (続き). 臨床評価に用いた文献 23 報のリスト

(EL : エビデンスレベル)

No. EL	要約／タイトル／著者／出典
D10 II	一次性全身性ジストニアにおける両側 GPi-DBS 療法の治療効果に関する 3 年間経過観察症例報告 Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. Vidailhet M, <i>et al.</i> <i>Lancet Neurol.</i> (2007); 6 : 223-229.
D11 II	GPi-DBS 療法が気分と認知能力に及ぼす影響を調査した臨床報告 Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation Pillon B, <i>et al.</i> <i>Neurology</i> (2006); 66 : 1556-1558.
D12 II	一次性全身性ジストニア患者への GPi-DBS 療法症例報告 Interruption of deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. Grabli D, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2009); 24 : 2363-2369.
D13 V	一次性全身性ジストニア患者に対する GPi-DBS の長期刺激症例の報告 Chronic stimulation of the globus pallidus internus for control of primary generalized dystonia. Katayama Y, <i>et al.</i> <i>Acta Neurochir. Suppl.</i> (2003); 87 : 125-128.
D14 IVb	青少年の一次性全身性ジストニアに対する GPi-DBS 療法の治療効果に関する検討 Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia--report of six patients and literature-based analysis of predictive outcomes variables. Borggraefe I, <i>et al.</i> <i>Brain Dev.</i> (2010); 32 : 223-228.
D15 III	一次性頸部ジストニアに対する長期 GPi-DBS 療法症例報告 Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. Hung SW, <i>et al.</i> <i>Neurology</i> (2007); 68 : 457-459.
D16 III	カナダにおける頸部ジストニアに対する GPi-DBS 療法症例報告 The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. Kiss ZH, <i>et al.</i> <i>Brain</i> (2007); 130 : 2879-2886.
D17 II	頸部ジストニアに対する GPi-DBS 療法における刺激パラメータの検討について Pallidal stimulation in cervical dystonia: clinical implications of acute changes in stimulation parameters. Moro E, <i>et al.</i> <i>Eur. J. Neurol.</i> (2009); 16 : 506-512.
D18 III	一次性頸部ジストニアに対する STN-DBS 療法症例報告 Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. Ostrem JL, <i>et al.</i> <i>Neurology</i> (2011); 76 : 870-878.
D19 III	分節性ジストニアに対する DBS 治療効果の長期的追跡評価 Pallidal stimulation for segmental dystonia: long term follow up of 11 consecutive patients. Sensi M, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2009); 24 : 1829-1835.
D20 IVa	Meige 症候群治療における GPi-DBS 療法の治療効果に関する長期的調査報告 Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. Reese R, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2011); 26 : 691-698.
D21 II	二次性ジストニアと一次性斜頸に対する DBS 効果に関する臨床報告 A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. Pretto TE, <i>et al.</i> <i>J. Neurosurg.</i> (2008); 109 : 405-409.
D22 V	遅発性ジストニアに対する GPi-DBS の効果に関する長期臨床報告 Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. Gruber D, <i>et al.</i> <i>Neurology</i> (2009); 73 : 53-58.

(次頁に続く)

表 16 (続き). 臨床評価に用いた文献 23 報のリスト

(EL : エビデンスレベル)

No. EL	要約／タイトル／著者／出典
D23 III	ジストニア-舞踏病アテトーゼを伴う脳性麻痺に対する GPi-DBS 療法の効果に関する前向き研究 Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study Vidailhet M, <i>et al.</i> <i>Lancet Neurol.</i> (2009); 8 : 709-717.

表 17. 遅発性ジストニアの臨床評価に用いた文献 16 報のリスト (EL : エビデンスレベル)

No. EL	要約／タイトル／著者／出典
D06 V	17 名の重篤なジストニア患者に対する GPi-DBS 療法の治療効果に関する症例報告 Pallidal stimulation for dystonia. Krause M, <i>et al.</i> <i>Neurosurgery</i> (2004); 55 : 1361-1368.
D08 IVb	イタリアにおける DBS 治療の臨床報告 A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. Egidi M, <i>et al.</i> <i>J. Neurosurg. Sci.</i> (2007); 51 : 153-158.
D21 V	二次性ジストニアと一次性斜頸に対する DBS 効果に関する臨床報告 A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. Pretto TE, <i>et al.</i> <i>J. Neurosurg.</i> (2008); 109 : 405-409.
D22 V	遅発性ジストニアに対する GPi-DBS の効果に関する長期臨床報告 Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. Gruber D, <i>et al.</i> <i>Neurology</i> (2009); 73 : 53-58.
D24 V	統合失調症患者で抗精神病薬により発症した遅発性ジストニアに関する症例報告 Status dystonicus in tardive dystonia successfully treated by bilateral deep brain stimulation. Kovacs N, <i>et al.</i> <i>Clin. Neurol. Neurosurg.</i> (2011); 113 : 808-809.
D25 V	重度精神疾患の既往のない遅発性ジストニア患者に関する症例報告 Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis. Capelle HH, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2010); 25 : 1477-1481.
D26 V	統合失調症患者、うつ病患者、及び躁うつ病患者における長期成績報告 Long-term benefit sustained after bilateral pallidal deep brain stimulation in patients with refractory tardive dystonia. Chang EF, <i>et al.</i> <i>Stereotact. Funct. Neurosurg.</i> (2010); 88 : 304-310.
D27 V	脳性麻痺、薬剤誘発、脳炎、又は無酸素による二次性ジストニアに対する成績 Deep brain stimulation for secondary dystonia: results in 8 patients. Katsakiori PF, <i>et al.</i> <i>Acta Neurochir. (Wien).</i> (2009); 151 : 473-478.
D28 V	抗精神病薬により発症した症例報告 A double-blind study on a patient with tardive dyskinesia treated with pallidal deep brain stimulation. Kefalopoulou Z, <i>et al.</i> <i>Acta Neurol. Scand.</i> (2009); 119 : 269-273.
D29 V	うつ病患者、躁うつ病患者、統合失調症患者、不安神経症患者に関する症例報告 Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. Sako W, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2008); 23 : 1929-1931.

(次頁に続く)

表 17 (続き). 遅発性ジストニアの臨床評価に用いた文献 16 報のリスト

No. EL	要約／タイトル／著者／出典
D30 V	慢性精神疾患患者に関する症例報告 Deep brain stimulation of the internal globus pallidus for refractory tardive dystonia. Cohen OS, <i>et al.</i> <i>Parkinsonism Relat. Disord.</i> (2007); 13 : 541-544.
D31 V	抗精神病薬、制吐剤による遅発性ジストニアに関する症例報告 Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. Zhang JG, <i>et al.</i> <i>Chin. Med. J. (Engl.)</i> . (2006); 119 : 2069-2074.
D32 V	D31 の抗精神病患者に関する報告 Deep brain stimulation in the treatment of tardive dystonia. Zhang JG, <i>et al.</i> <i>Chin. Med. J. (Engl.)</i> . (2006); 119 : 789-792.
D33 V	抗精神病薬由来の遅発性ジストニアに関する症例報告 Long-term high-frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia. Report of two cases. Franzini A, <i>et al.</i> <i>J. Neurosurg.</i> (2005); 102 : 721-725.
D34 V	不安症患者、うつ病患者、躁うつ病患者、統合失調症患者に関する症例報告 Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. Trottenberg T, <i>et al.</i> <i>Neurology</i> . (2005); 64 : 344-346.
D35 V	遅発性ジスキネジアに関する症例報告 Bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in tardive dyskinesia: a case report. Eltahawy HA, <i>et al.</i> <i>Mov. Disord.</i> (2004); 19 : 969-972.

1) 有効性の評価について

有効性の評価は、頸部ジストニアについては Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale^{iv} (以下「TWSTRS」という。)、その他のジストニアについては BFMDRS の改善を主要評価項目とした。

一次性ジストニア又は遅発性ジストニアに対する DBS の結果は表 18、表 19 のとおりである。一次性ジストニアのうち、全身性及び分節性ジストニアは、術前と比較して BFMDRS 運動スコアは平均 40～50%の改善が得られ、その効果は 3 年以上持続することが確認された。また、頸部ジストニアについては、術後 12 ヶ月で TWSTRS 重症度スコアが平均 40～60%の改善が得られ、機能障害スコア及び疼痛スコアも同様に平均 50～60%の統計学的に有意な改善が得られた。遅発性ジストニアに対しては、術後 6 ヶ月以上で最終観察時点での BFMDRS 重症度スコアの平均改善度は 47.2～87%であった。

^{iv} Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) : 痙性斜頸の評価尺度。重症度 (6 項目)、機能障害 (7 項目) 及び疼痛 (3 項目) のサブスコアとその合計点より評価される。申請者は、ジストニアに関する文献^{D15}を引用し、20～25%の改善を目安のひとつと説明している。

表 18. 一次性ジストニアに対する有効性について

No.	例数	観察期間 (月)	評価指標	有効性結果 (改善度)
一次性ジストニア (全般)				
D01	40 例 (全身性 24 例、分節性 16 例)	6	BFMDRS	平均 36.8% 75%以上 5 例、50-75% 13 例、25-50% 12 例、 25%未満 10 例
D03	24 例 (全身性 22 例、分節性 2 例)	12	BFMDRS	平均 50.22% 50%以上 8 例、25-50% 9 例、25%未満 5 例
D04	10 例 (全身性 2 例、捻転性 7 例、 体軸ジストニア 1 例)	24	BFMDRS	平均 65%
D06	17 例 (一次性 10 例、二次性 6 例、 局所性 1 例)	平均 36 (12~66)	BFMDRS	DYT-1 変異群 55.6% 変異無し 35.1%
D07	12 例 (一次性全身性 6 例、 痙性斜頸 6 例)	24	BFMDRS TWSTRS	一次性全身性ジストニア患者では、重症度 スコアが平均 46%改善。身体障害スコアは 平均 39%改善。 痙性斜頸の患者では、TWSTRS スコアが術 前 57.8 から術後 2 年で 23.7 まで改善。
D08	69 例 (全身性 61 例、局所性 8 例)	平均 28.7 ± 18 (3~84)	BFMDRS	一次性ジストニア 37 例について、 運動スコア平均改善度 44.3±27.3% 改善度 50%以上 : 44.7%
一次性全身性ジストニア				
D09	22 例	12	BFMDRS	平均 51%改善。改善度 50%以上 14 例。
D10	22 例	36	BFMDRS	運動スコアは術後 1 年、3 年でそれぞれ 51%、58%改善し、3 年の長期にわたっても 改善効果が維持される。 運動スコアのうち合計と上肢下肢について は、3 年目の方が 1 年目よりよい。
D11	22 例	12	BFMDRS	運動スコアは術前と術後 1 年で平均 46.3 か ら 21 に、身体障害スコアは同じく 11.6 か ら 6.5 に改善された。
D12	14 例	36	BFMDRS	48 時間の刺激オフ期間後の BFMDRS スコ アは平均 24.3 から 48.9 へと悪化した。 体の部位による悪化傾向におよそ違いはな かったが、発音と嚥下だけは変化がなかつ た。 48 時間の非刺激期間を設けると、BFMDRS スコアは術前と同じレベルに戻ることが確 認された。
D13	5 例	6	BFMDRS	51%~92%の BFMDRS スコア改善
D14	44 例 (21 歳未満)	12	BFMDRS	運動スコアにおいて平均 63.7%の改善。 DYT1 遺伝子変異患者はそうでない患者よ り改善度合いが良かった(76.9%、44%)。
一次性頸部ジストニア				
D15	10 例	平均 31.9 (12~67)	TWSTRS	TWSTRS 総スコアは術後 6 ヶ月で平均 56.8%、最終計測時平均で 54.4%の改善
D16	10 例	12	TWSTRS	身体障害スコア、疼痛スコアはそれぞれ術 前平均 14.9、26.6 から術後 12 ヶ月平均 5.4、 9.2

(次頁に続く)

表 18 (続き). 一次性ジストニアに対する有効性について

No.	例数	観察期間 (月)	評価指標	有効性結果 (改善度)
一次性頸部ジストニア (続き)				
D17	8 例	平均 28.6 (3~56)	TWSTRS	重症度スコア平均 54.5%の改善
D18	9 例	12	TWSTRS	総スコアは術後 12 ヶ月平均で 62.9%改善。
一次性分節性ジストニア				
D19	11 例	36	BFMDRS	運動スコアは術前平均の 36.6 から術後 6 ヶ月平均で 23.3、術後 3 年平均で 14.5 と、各々 38%、61%の改善
D20	12 例	38.8 (12-78)	BFMDRS	BFMDRS 重症度スコア平均 53%改善

表 19. 遅発性ジストニアに対する有効性について

No.	例数	観察期間	BFMDRS 平均改善率 (ベースライン比)	BFMDRS 改善度 (例数)					
				90 以上	90~75	75~50	50~25	25 未満	不明
D22	9	18~60 ヶ月	運動: 83.0 ± 12.2% 重症度: 67.7 ± 28.0%	1		8			
D29	6	21 ± 18 ヶ月	運動: 86 ± 14% 重症度: 80 ± 12%	3	2	1			
D26	5	15~76 ヶ月	運動: 70.9 ± 12%	1	1	2	1		
D34	5	6 ヶ月	運動: 87% 重症度: 96%	3	2				
D08	5	3 ヶ月以上	運動: 47.2 ± 36.1% 重症度: 54.6 ± 38.2%		2				3
D25	4	12 ヶ月	運動: 77% 重症度: 68%	1	2	1			
D06	3	12 ヶ月以上	—					2	1
D33	2	12 ヶ月	—			1	1		
D30	2	13 及び 7 ヶ月	—		1	1			
D31, D32	1	3 ヶ月	—	1					
D27	1	12 ヶ月	—	1					
D28	1	6 ヶ月	—	1					
D24	1	12 ヶ月	—	1					
D35	1	18 ヶ月	—			1			
D21	1	5.9 ヶ月以上	—		1				
	45	3~76 ヶ月	合計 (例)	13	11	15	2	2	4
			割合 (%)	27.7	23.4	31.9	4.3	4.3	8.5

2) 安全性の評価について

提出された文献に記述された有害事象に関する情報は、表 20 のとおりである。機器に関連するものとして、リードの移動や破損・損傷、刺激装置の停止・破損があった。刺激由来と考えられるものとして、構音障害、嚥下困難が複数例報告されていた。手術関連としては、片麻痺、感染等であった。いずれもジストニアに対する DBS 特有の有害事象の傾向はみられなかった。

申請者は、いずれの有害事象も現在の本品の承認適応である振戦に対する使用でも起こり得るものであり、追加する適応症特有のものはなかったと説明した。

表 20. 報告された有害事象一覧

No.	著者	有害事象	件数	患者数
D01	Kupsch A	感染	4	19
		リードの移動	1	
		その他	17	
D03	Valldeoriola F	構音障害・嚥下困難	2	6
		リードの損傷・破損、植込み部疼痛、左片麻痺、頭皮感染、アレルギー反応（皮膚）	各 1	
D04	Magariños-Ascone CM	皮膚感染	1	1
D06	Krause M	骨折、暗点、植込み部髄液貯留、感染、構音障害	各 1	3
D07	Bittar RG	リードの移動、続発性神経低下、感染、リードの損傷・破損、頭皮の壊死、刺激装置の破損	各 1	3
D09	Vidailhet M	浮腫、リードの損傷・破損、頭皮の壊死、感染、血腫	各 1	3
D10	Vidailhet M	リードの損傷・破損	4	5
		刺激関連の有害事象	2	
		電池の障害、感染	各 1	
D14	Borggraefe I	刺激装置の予期せぬオフ	6	12
		植込み部感染	3	
		リードの移動	2	
		言語障害	2	
		経皮ケーブルの穿孔、異常行動、脳脊髄液の貯留	各 1	
D16	Kiss ZH	嚥下困難	3	4
		構音障害、一過性表情欠乏、帯状疱疹、慢性硬膜下液貯留	各 1	
D19	Sensi M	リードの移動、構音障害、腕のこわばり	各 1	3
D20	Reese R	感染	1	1
D22	Gruber D	歩行障害	4	—
		光視、構音障害	各 1	
D23	Vidailhet M	ジストニアの悪化又は効果不十分	5	8
		効果の部分的消失、刺激装置の停止、鎖骨下痛	各 1	

3) 刺激パラメータについて

Kupsch らの報告^{D05}において、刺激装置の出力設定値と効果の関係について評価し、出力レートと BFMDRS の改善に比例関係があることが示唆された。また、全身性及び分節性ジストニアに関する各文献に記載された出力設定値は表 21 のとおりである。パーキンソン病に対する DBS の一般的な設定は、出力 3.0 ± 0.6 V、パルス幅 60 μ s、レート 130 Hz であるのに対し、ジストニアに対する DBS の刺激パラメータは、パルス幅が 2 倍以上高い設定であった。

表 21. ジストニアに対する DBS の出力設定値

No.	出力 (V)	パルス幅 (μs)	レート (Hz)
D01	3.2 ± 0.9	123.7 ± 36.7	135.7 ± 37.5
D04	2～3	100～120	120～150
D05	2.68 ± 0.7	210 ± 0	174 ± 46.4
D06	1～1.5	200～210	130～180
D07	2.5～7.0	90～210	100～200
D09	3.8 ± 0.9	77 ± 30～139 ± 130	100～185
D12	3.7 ± 0.6 (R) 3.4 ± 1.0 (L)	60～210	130～185
D13	2	210	120～140
D14	(記述なし)	156 ± 52	126 ± 40
D19	1.3～4	150 ± 60	130
D20	2.2～5	60～210	130～235

<総合機構における審査の概略>

総合機構は、提出された臨床評価に対して、以下の点に対する申請者の見解を求めた。

- (1) 海外臨床成績の本邦への外挿性について
- (2) 前世代品を用いた臨床成績により本品を評価することの妥当性について
- (3) パーキンソン病に対する DBS の有効性及び安全性について
- (4) ジストニアに対する DBS の有効性及び安全性について
- (5) ジストニアに対して使用した際の電池寿命について
- (6) 日本人小児への DBS の適用推奨年齢を 7 歳以上とすることの妥当性について
- (7) 本品に対する製造販売後調査の必要性について

申請者は、以下のように回答した。

- (1) 海外臨床成績の本邦への外挿性について

これまでに DBS が本邦において実施されてきた中で、各刺激部位に関して日本人とそれ以外の民族との差に関する報告はなく、脳機能、解剖学的構造及び病態にも差はない。また、DBS は既に国内で多くの手術が行われている。パーキンソン病に対する薬物療法については、国内外で承認されている薬剤に違いはあるものの、種々の薬剤の薬効について民族差などの報告はなく、ガイドライン上の検討課題ともなっていない。ジストニアに対する薬物療法としては、ドパミン作動薬・拮抗薬、抗コリン剤、ベンゾジアゼピン系薬剤等が、いずれもある程度の効果が得られるエビデンスは得られているものの、国内において体系的な治療指針はない。EFNS のガイドラインでは、一次性ジストニアの治療としてボツリヌス毒素治療及び DBS が挙げられているものの、国内と同様に薬物療法に関する治療方針は示されていない。したがって、体系的な薬物療法は国内外ともに確立しておらず、患者毎に試行錯誤されていると考えられる。このことから、DBS が適応となる「薬物療法が無効」と考えられる状況は国内外で同等であると考ええる。

以上のことを踏まえると、パーキンソン病及びジストニアに対する DBS の本邦での評価にあたって、海外における臨床成績を外挿することは可能である。

(2) 前世代品を用いた臨床成績により本品を評価することの妥当性について

本品と前世代品との主な違いは、接続可能なリードの本数及び刺激の出力レート並びに本品の内蔵電池が充電式であることである（表 22）。本品が出力可能な刺激設定範囲は、前世代品の設定範囲を包含しており、前世代品で達成された臨床成績は本品を使用しても同様の結果が得られると考えられる。また、内蔵電池が充電式であることは DBS の臨床上の治療効果には影響を与えないことから、前世代品の臨床成績をもって本品の評価を行うことは可能である。

表 22. メドトロニック社製 DBS 装置の比較

名称	Itrel II	Soletra	Kinetra	Activa RC
販売名	アイトレル II (承認番号：21100BZY00563000)		(未導入)	アクティバ RC (本品)
モデル番号	7424	7426	7428	37612
電極数	4	4	4	4
接続リード本数	1	1	2	2
出力	0～10.5 V	0～10.5 V	0～10.5 V	0～10.5 V
パルス幅	60～450 μ s	60～450 μ s	60～450 μ s	60～450 μ s
レート	2～185 Hz	2～185 Hz	2～250 Hz	2～250 Hz

(3) パーキンソン病に対する DBS の有効性及び安全性について

視床下核（STN）又は淡蒼球内節（GPi）を標的とした DBS は、進行期パーキンソン病の運動障害症状の改善、ジスキネジアの症状の抑制、薬効オン時間の増加及び薬効オフ時間の減少に対して有効であり、STN-DBS では副次的に薬剤の減量が可能となるが GPi-DBS ではこの効果は得られない。

パーキンソン病に対する DBS の安全性については、頭蓋内出血や感染等の有害事象が報告されているが、いずれも既承認の振戦症状の軽減を目的とする使用下において既に知られている有害事象であり、今回追加される適応症特有の有害事象はない。また、本邦のガイドラインによれば、従来の外科的治療法である凝固術は永続的な合併症が 10%前後、死亡率が 1%以下であるとされているのに対して、DBS は永続的な合併症が 3%前後、死亡率が 0.6%以下とされ、STN-DBS 及び GPi-DBS は凝固術と比較して安全である旨が記載されている。また、DBS においては、植込み装置に関連する合併症（感染、機器の破損・移動等）が起り、約 10%に再植込み手術が必要になることがあり、刺激由来の副作用はしびれ、構音障害、ジスキネジア等があるが、刺激の調節によって消失する。これらのリスクは既承認の適応において DBS を行った場合と変わらない。以上を踏まえ、植込み後治療を受けている患者にとって、10%の再植込み手術と刺激調節で解消可能な刺激由来の有害事象は一時的なものであり、治療によって得られる継続的な運動障害症状の改善というベネフィットの方が大きいと判断した。

(4) ジストニアに対する DBS の有効性及び安全性について

DBS の適用によって BFMDRS 又は TWSTRS については、術前からそれぞれ 25%又は 20～25%改善することが治療効果の評価の目安になる。DBS が一次性ジストニアのうちの全身性、分節性及び頸部ジストニア並びに二次性ジストニアのうちの遅発性ジストニアに対して有効であることが示された。

ジストニアに対する DBS の安全性については、機器の移動や感染等の有害事象が報告されているが、パーキンソン病に対する DBS と同様に、ジストニア特有の有害事象はみられず、いずれも既承認の振戦症状の軽減を目的とする使用下において既に知られている有害事象である。

ジストニアに対する DBS においては、充電のし忘れや機器の故障等によって両側刺激が同時に喪失した際に、ジストニア重積（Dystonic storm）の起こる可能性がある。両側刺激の同時喪失の原因が機器の故障であった場合、一側の刺激が残存していればジストニア重積が起こらないということであれば、ジストニア重積が懸念される患者には刺激装置を 2 台用いて片側ずつ刺激することでリスク低減される可能性がある。また、充電のし忘れは、ジストニア重積の発生にかかわらず防止されなくてはならず、充電の必要性については既に患者教育が行われている。ジストニア重積の発生頻度は不明であるため、リスク評価が難しいものの、治療が正常に実施されている状況下で起こる有害事象ではない。したがって、ジストニア患者に DBS を提供するベネフィットを損なうものではないと考える。

以上のことを踏まえ、ジストニアへの適用に関する注意として、刺激の停止に関する注意喚起を添付文書に記載している。

(5) ジストニアに対して使用した際の電池寿命について

ジストニアに対する DBS の刺激パラメータは、パーキンソン病に対する一般的な設定値より高いパルス幅を設定する必要があるため、電池消費量はパーキンソン病に対する DBS と比べて大きくなる。電池消費が大きくなることで充電回数が増加し、電池寿命を早めることになるものの、本品の平成 23 年 10 月 20 日付初回承認時の申請時に添付した電池寿命の検証（運動障害患者の臨床データに基づく電池容量予測）では、ジストニアに対する刺激パラメータも評価の範囲に含まれており、本品の使用期限である 9 年間使用できることが確認されている。

(6) 日本人小児への DBS の適用推奨年齢を 7 歳以上とすることの妥当性について

ジストニアは小児期に発症することもあるため、DBS の小児への適用におけるリスク要因として脳の成長及び身体的成長が考えられる。脳の成長に関しては、刺激の標的位置と電極の位置関係が変化する可能性がある。海外においては小児への DBS の適用について、脳の成長が成人の 90%に達したと見込まれる 7 歳以上を推奨している。日本人小児への適用を考慮するにあたっては、日本人小児においても満 7 歳で脳の成長が成人の 90%に達していることを日本人成人及び小児の頭部寸法を比較することで考察した。日本人成

人の頭部寸法に関するデータは産業技術総合研究所の調査研究¹⁰⁾ から、日本人小児に関するデータは日本機械工業連合会の調査研究¹¹⁾ からそれぞれ引用し、それぞれの調査研究における頭部寸法の測定部位及び測定方法が同じであることを踏まえた上で、日本人成人（18～34 歳）と日本人小児（満 7 歳）の頭部寸法を比較した。その結果、日本人小児の頭部寸法が成人の約 90%に達していたことから、日本人小児においても、海外と同様に、満 7 歳で脳の成長が成人の約 90%に達すると考えられる。

なお、7 歳未満の患者に対して適用せざるを得ない場合には、脳の成長及び身体的成長による影響を考慮し、成長に合わせてリード長の変更やリードの留置位置の移動に対して継続して評価すべき旨の注意喚起を添付文書に記載した。

（7）本品に対する製造販売後調査の必要性について

本一変申請による適応拡大にあたって、本品のパーキンソン病に対する臨床成績に関する市販後調査の要否については、前世代品の振戦適応に対する DBS の市販後調査が行われ、再審査が終了している（平成 23 年 7 月 28 日付 再審査報告書）。この市販後調査で対象となった患者 668 例のうち 591 例が振戦を伴うパーキンソン病患者であった。既承認の振戦の軽減を目的とする適応において対象となるパーキンソン病患者は、薬物療法による運動症状のコントロールが困難な進行期の患者であることから、前世代品の市販後調査で対象となったパーキンソン病患者 591 例においても振戦だけでなくジスキネジア等の他の運動障害が出現していたと推察される。したがって、本一変申請による適応拡大で新たに適用対象となる患者群は、前世代品の市販後調査で対象となった患者群と同等であると考ええる。また、国内外の文献等からパーキンソン病に対する DBS の相当数の使用実績が確認できること、パーキンソン病に対する治療法として国内外の医学書^{12, 13)} 等の書籍に記述されていることなどを踏まえると、パーキンソン病に対する DBS の臨床的位置付けは既に確立されたものであると考える。以上のことから、本品のパーキンソン病に対する適応拡大に対して、市販後に改めて調査を行う必要はないと考える。

一方、本品のジストニアに対する臨床成績に関する市販後調査の要否については、ジストニアの症状の軽減を目的とする使用目的について適応の新規性があるため、市販後調査を実施する。

申請者からの回答及び提出された資料に対する総合機構の見解は以下のとおりである。

パーキンソン病及びジストニアに対する DBS の臨床評価にあたって新たに前向きな臨床試験を実施せず、公表論文等の文献を取りまとめた臨床評価報告書によって評価することの妥当性について、以下のように判断した。

パーキンソン病に対する DBS は、米国を始めとする海外において当該使用目的について既に承認されており、国内外の医学書^{12, 13)} 等の書籍に記載されているほか、これまでに海外で相当数の使用実績があることが、臨床試験結果も含む公表論文等から認められると考える。また、これらの使用実績を踏まえ、国内外においてパーキンソン病の治療ガイドラ

インが作成されており、薬物療法によって運動症状のコントロールが困難な場合に DBS の適用が推奨されている。本邦においては、DBS の承認適応が振戦症状の緩和に限られているものの、①前世代品に対して実施した国内市販後調査において調査対象となった約 9 割の患者が、薬剤で十分に効果が得られない振戦を伴うパーキンソン病患者であること、②国内での DBS の使用経験に関する公表論文等から相当数の使用実績があることが確認できること、を踏まえると、本邦におけるパーキンソン病に対する DBS の臨床的位置付けは海外と同様に既に確立されているものであると考える。本品のパーキンソン病に対する臨床評価にあたって、対象となる患者群は薬物療法で十分に効果が得られない患者であり、術前のベースラインとの比較による DBS の治療目標の達成を確認することで、本品の有効性の評価は可能であると考ええる。また、パーキンソン病に対する DBS の手技及び刺激部位は、本邦における既承認適応の仕様と同一であることから、新たに前向き臨床試験を実施せずとも、パーキンソン病に対する DBS の臨床成績に関する文献等を取りまとめた臨床評価報告書によって本品の臨床評価を行うことは可能であると判断した。

ジストニアに対する DBS は、欧州等において既に認証を受けており、米国においては Humanitarian Use Device (HUD) として Humanitarian Device Exemption (HDE) による認可を受けている。また、国内外のガイドライン上では、ジストニアに対する DBS の使用実績に基づき、薬物療法で十分な効果が得られないジストニア患者に対して DBS の適用が推奨されている。ただし、DBS が有効と認められるジストニア分類及びエビデンスレベルは国内外のガイドラインで一部異なっており、現時点で、全てのジストニアに対する DBS の有効性についてのエビデンスが確立されているとまではいえないと考える。しかしながら、現在、薬物療法で十分な効果が得られないジストニア患者に対する治療方法は限定されており、ジストニアに対する DBS の手技及び刺激部位が既承認適応の仕様と同一であることを踏まえると、ジストニアに対する DBS の臨床評価にあたっては、術前のベースラインとの比較による DBS の治療目標の達成を確認することで、本品の有効性の評価が可能であると考ええる。以上のことから、新たに前向き臨床試験を実施せずとも、ジストニアに対する DBS の臨床成績に関する文献等を取りまとめた臨床評価報告書によって本品の臨床評価を行うことは可能であると判断した。

総合機構は、提出された資料及び申請者の回答を踏まえ、以下のとおり判断した。

(1) 海外臨床成績の本邦への外挿性について

本品のパーキンソン病及びジストニアに対する有効性及び安全性を評価するにあたって、海外臨床成績の本邦への外挿性について、国内外における DBS の民族差に関する報告はなく、薬剤による治療方針等の実態が同等であることを踏まえ、申請者の説明を了承した。

(2) 前世代品を用いた臨床成績により本品を評価することの妥当性について

本品の評価にあたって前世代品の臨床成績を外挿することの妥当性について、本品の刺激装置としての基本的性能は前世代品と同等であると考えられることから、申請者の説明

を了承した。

(3) パーキンソン病に対する DBS の有効性及び安全性について

パーキンソン病に対する DBS の有効性について、レボドパ反応性の進行期パーキンソン病患者に対して STN-DBS 又は GPi-DBS の実施により、①術後の UPDRS-III が術前と比較して統計学的に有意に改善されること、②薬効オン時間の増加、薬効オフ時間の減少及びジスキネジアの抑制が得られること、③STN-DBS においてレボドパ等価換算一日薬剤用量の減量効果が得られ、それらの効果が長期にわたって継続することが示された、と判断した。

パーキンソン病に対する DBS の安全性を評価するにあたり、報告された有害事象は、いずれも前世代品の申請時に添付された臨床試験（197 例）及び既承認の振戦症状の軽減を目的とする使用下における市販後調査（668 例）において報告されている既知の有害事象（臨床試験において「頭蓋内出血」4%（8 例/197 例）、「構音障害」11.2%（22 例/197 例）、「感染」0.5%（1 例/197 例）等、市販後調査において「血腫」0.4%（3 例/668 例）、「感染」0.3%（2 例/668 例）、「構音障害」0.3%（2 例/668 例）、「興奮/多動」0.3%（2 例/668 例）、「リードの破損」0.1%（1 例/668 例）、「精神症状」0.1%（1 例/668 例）等）であり、その発生傾向は既承認の振戦症状の軽減を目的として使用した場合と比べて大きく異なることを確認した。また、本適応拡大にあたって機器の性能等に変更はなく、DBS の施術における手技や使用方法に変更はないことを踏まえ、総合機構は、申請者が回答しているように DBS によって長期にわたって得られる有効性と比較して、DBS 治療によるリスクは許容されると判断した。

(4) ジストニアに対する DBS の有効性及び安全性について

ジストニアに対する DBS の有効性について、一次性ジストニアのうち全身性ジストニア、分節性ジストニア及び頸部ジストニア並びに二次性ジストニアのうち遅発性ジストニアについては、術前と術後の BFMDRS 又は TWSTRS を比較し、それぞれのスコアが統計学的に有意に改善したことから、前述のジストニアに対する DBS が有効であることが、提出された臨床評価報告書から示されたと判断した。

ジストニアに対する DBS の安全性について、パーキンソン病に対する DBS と同様に、報告された有害事象が、前世代品の申請時に添付された臨床試験及び市販後調査において既に知られている有害事象であり、有害事象の発生傾向は既承認の適応疾患に使用した場合と比べて大きく異なることを確認した。また、ジストニア重積について、添付文書上で注意喚起するという申請者の対応を了承した。以上のことを踏まえ、申請者が回答しているように DBS によって長期にわたって得られる有効性と比較して、DBS 治療によるリスクは許容されると判断した。

ただし、ジストニアに対する DBS については、信頼性が確認された長期成績は明らかではなく症例数も限られているため、種々に分類されるジストニアに対する有効性や有害事

象の発生傾向について十分なデータが得られたとはいえないと考える。また、ジストニア重積等のリスクについても注意する必要があると考える。以上のことを踏まえ、本品のジストニアに対する有効性及び安全性については市販後に注意して観察を継続する必要があると考える。

(5) ジストニアに対して使用した際の電池寿命について

本品をジストニアに対して使用した場合であっても使用期限である 9 年後まで使用できることは、初回承認時の申請時に添付された電池寿命の検証（運動障害患者の臨床データに基づく電池容量予測）によって既に評価されている旨の申請者の説明を了承した。

(6) 日本人小児への DBS の適用推奨年齢を 7 歳以上とすることの妥当性について

本邦における小児に対する適用年齢についての申請者の見解は妥当なものとする。しかしながら、7 歳未満であっても DBS の適用が必要となる症例も想定されることから、専門協議での議論を踏まえ、7 歳未満の患者に対して DBS を適用する際の対応について申請者の見解を求めた。

申請者は、7 歳未満の患者に対して適用せざるを得ない場合、患者の身体的成長による影響を考慮し、機器の移動やリードの留置位置の移動に関する注意喚起をする旨を説明した。

総合機構は、申請者の対応について了承した。

(7) 本品に対する製造販売後調査の必要性について

パーキンソン病患者に対する市販後調査の要否について、申請者の回答のとおり、パーキンソン病に対する DBS の臨床的位置付けは国内においても既に確立されたものとする。また、①海外で実施された臨床試験が存在し、かつ、国内外で相当数の使用実績が認められること、②適応追加により新たに対象となる患者群は前世代品の市販後調査で対象となった患者群と同等と考えられること、③国内における長期の有効性及び安全性が DBS の臨床成績に関する文献等から確認できること、を踏まえ、本品のパーキンソン病に伴う運動障害に対する使用目的について市販後調査を新たに実施する必要はないと判断した。

一方、ジストニアに対する市販後調査の要否について、ジストニアに対する DBS の臨床成績は、上述のとおり、信頼性が確認されたデータが十分に得られているとはいえないと考える。したがって、本品のジストニアの症状の軽減を目的とする適応について市販後調査を実施する旨の申請者の対応を了承した。

へ. リスク分析に関する資料

JIS T 14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に基づき、本品について実施されたリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

本一変申請においては、製造方法の変更はない。このため、製造方法に関する資料は省略された。

総合機構は、これを了承した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病及びジストニアの症状を軽減することを目的とする DBS に使用する充電式の植込み型電気刺激装置である。本品の審査における主な論点は、①ジストニアに対する本品の適応範囲、②市販後の安全対策、であった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

①ジストニアに対する本品の適応範囲

本品のジストニアに対する有効性について、一次性ジストニアのうちの全身性ジストニア、分節性ジストニア及び頸部ジストニア並びに二次性ジストニアのうちの遅発性ジストニアに対して有効であることが示されたと考える。しかしながら、ジストニアの分類は分類法の提唱者によって何を含めるか等の見解が分かれており、現時点において確立されたジストニア分類は定まっていないものと考え。また、臨床評価報告書において評価されていない他の分類のジストニアに対して明らかに DBS の効果が得られないとする十分なエビデンスはなく、現時点では DBS が無効と判断されるジストニアの種類を特定することは困難である。

したがって、現時点でのジストニア分類に基づいて本品の承認の適応範囲を定めた場合には、今後、新たな知見の集積によって DBS が有効と認められる分類に変更が生じた際に、臨床上の知見と本品の承認内容に乖離が生じ、適切な患者に対して DBS が提供できなくなることが懸念される。

このため、総合機構は、専門協議の議論も踏まえて、本品の適応範囲をジストニア分類によらずジストニア全般に対して承認を与え、その適正使用にあたっては関連学会の協力の下、DBS が有効と認められるジストニア分類を定めたガイドライン等に基づいて使用することが適切であると判断した。

以上のことを踏まえ、DBS が有効と認められる適切なジストニア患者に本品を適用するために、後述の承認条件 1 を付すことが妥当と判断した。

②市販後の安全対策

本一変申請により追加される本品の使用目的は、(1) パーキンソン病に伴う運動障害の軽減、(2) ジストニアの症状の軽減、である。

- (1) パーキンソン病に対する適応追加について、国内におけるパーキンソン病に対する DBS の長期使用実績は、前世代品の市販後調査及び DBS の臨床成績に関する文献等から確認できることを踏まえ、本品のパーキンソン病に伴う運動障害を軽減する使用目的については市販後調査を新たに実施する必要はないと判断した。
- (2) ジストニアは症例数が少ないことを踏まえ、国内外において安全性に関する情報を調査し、医療現場に適切な情報提供を行い、安全対策を検討する必要があると考える。このため、一定症例数が集積されるまではジストニア患者全例を対象として使用成績調査を行うことを承認条件 2 として付すことが妥当と判断した。

以上の点を踏まえ、本品は、薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病患者及びジストニア患者に対して長期にわたる運動障害の軽減効果が得られることが認められることから、本品を医療現場に提供することは有益であると判断した。

また、本品の使用目的については以下に示すように修正することとし、次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、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
- パーキンソン病に伴う運動障害
- ジストニア

なお、本品は新効能医療機器であるため、再審査期間は 3 年とすることが適当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。本件は、医療機器・体外診断薬部会において、審議されることが妥当であると判断する。

<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。

引用文献

- 1) 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/>)
- 2) 一般社団法人 日本神経学会 パーキンソン病治療ガイドライン 2011
(<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson.html>)
- 3) Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Pahwa R., *et al.*, *Neurology* (2006); **66**: 983-995.
- 4) Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. Bressman SB, *et al.*, *Adv. Neurol.* (2004); **95**: 101-107.
- 5) EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Albanese A, *et al.*, *Eur. J. Neurol.* (2011); **18**: 5-18.
- 6) ジストニアの診断指針と疫学、治療の現状：2005、「ジストニアの疫学、診断、治療に関する総合的研究」班 (2006)
- 7) ジストニアの治療. 目崎高広. 脳神経 (2005); **57**: 973-982.
- 8) 定位・機能神経外科治療ガイドライン、日本定位・機能神経外科学会 (2007)
- 9) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease study group. *N. Engl. J. Med.* (2001); **345**: 956-963.
- 10) 独立行政法人 産業技術総合研究所「日本人頭部寸法データベース 2001」
(<https://www.dh.aist.go.jp/database/head/main.html>)
- 11) 社団法人 日本機械工業連合会「平成 20 年度機械製品の安全性向上のための子供の身体特性データベースの構築及び人体損傷状況の可視化シミュレーション技術の調査研究報告書」
(http://www.hql.jp/research/before/pdf/children_data2008.pdf)
- 12) Handbook of Neurosurgery 7th edition. Mark S. Greenburg 著
- 13) 脳神経外科学 改訂 11 版、太田富雄総編集