

提出された文献のうち、エビデンスレベルの比較的高い#1 及び#2 の文献について詳細を評価した。

①文献#1 について

本文献は、Vim-DBS 及び視床破壊術の効果を比較するためのランダム化比較試験であり、パーキンソン病患者 44 人、本態性振戦患者 13 人、多発性硬化症 10 人の計 67 人の患者を対象に実施されており振戦程度を評価する Rating score を用いて評価された。結果、振戦の抑制効果は両治療群ともに良好であったことが示されている（表 17.）。

さらに、パーキンソン病患者については、機能改善についても Frenchay Activities Index<sup>P</sup>にて評価された(表 18.)。また、有害事象としては表 19.に記載されているものが報告された。視床破壊術においては、6 か月後の時点で 16 人の患者（47%）に有害事象が発生している。

表17. Disease-specific Rating scalesによる振戦の度合い測定

Tremor Grade	視床破壊術 (N=34)		Vim-DBS(N=33)	
	Base Line(治療前)	6 か月後	Base Line(治療前)	6 か月後
0	0	26(20)	0	28(20)
1	0	1(1)	0	2(1)
2	0	6(2)	0	1(0)
3	13(10)	1(0)	13(8)	2(0)
4	21(13)	0	20(13)	0

注 括弧内がパーキンソン病患者数

表18. Frenchay Activities Indexの6か月時点でのベースラインからの変化

疾患	視床破壊術(対象数)	Vim-DBS (対象数)	両者の相違 (95%CI)
パーキンソン病	0.8+/-4.9 (23)	5.5+/-6.3 (22)	4.7(1.2 to 8.0)
本態性振戦	-0.2+/-3.3 (6)	6.4+/-3.4 (7)	6.6(2.5 to 10.7))
多発性硬化症	-0.2+/-3.8(5)	0.6+/-1.3 (5)	0.8(-3.8 to 5.4)

<sup>P</sup> Frenchay Activities Index：食事の用意、洗濯、部屋の明かりの元での作業、重たい家事など日常生活の 15 の項目、レジャー・仕事に関する項目（洗車、読書、社会活動への参加、趣味など）、その他アウトドアの活動に関する項目（ショッピング、徒歩、ガーデニング、旅行）を評価する。各項目 4 点法で、0～60 のスコアに集計する。スコアが 4 点上がると、これらの項目のうち、少なくとも 2 つが改善されたことを示す。

表19. 治療時と6か月時点の有害事象

有害事象項目	視床破壊術		Vim-DBS	
	治療直後	6か月後観察	治療直後	6か月後観察
意識障害、傾眠	3	0	0	0
認知機能低下	3	3(2)	0	0
構音障害（軽度）	8	3(2)	1	2(1)
構音障害（重度）	3	3(3)	2	2(1)
筋緊張異常	0	0	2	0
眼球運動の異常	0	0	1	0
顔面麻痺（軽度）	6	0	1	0
上腕麻痺（軽度）	3	0	2	0
感覚麻痺	2	1(1)	1	0
歩行・バランス障害（軽度）	11	4(3)	2	1(0)
歩行障害（重度）	6	6(4)	1	1(0)
腕の失調	6	1(1)	2	1(0)
術中死亡	0	0	1	0
機器関連	0	0	2	0
総計（患者数）	28	16 (11)	7	6(2)
注：括弧内がパーキンソン病患者数				

②文献#2について

本文献は文献#1の続報であり、67人の内の48人の患者に関する5年間の観察報告である。機能改善はVim-DBSが5年後でも視床破壊術より良好な結果であった（表20.）。これは、パーキンソン病が進行性の疾患であり、振戦以外の症状が進行した中で、Vim-DBSにおいて刺激が調節されたことを示唆している。振戦抑制効果は、両治療群共に同じであった。パーキンソン病は振戦抑制状態が安定しており、本態性振戦と多発性硬化症は半分の患者に刺激効果がなくなったとされる。安全性については、刺激術群では6人の患者に機器の不具合による合併症が発生しており、神経病理学副作用は破壊術群が多いと報告された（表21.）。

申請者は、この文献から5年後までの視床破壊術による振戦抑制の有効性及び安全性が示されると説明した。

表 20. 5年間の振戦の度合い測定

Tremor Grade	視床破壊術				Vim-DBS			
	治療前 N=34	6 か月 後 N=34	2 年後 N=34	5 年後 N=22	治療前 N=34	6 か月 後 N=34	2 年後 N=31	5 年後 N=25
0	0	26(20)	24(19)	16(13)	0	26(18)	18(14)	16(12)
1	0	1(1)	3(2)	1	0	2(1)	4(3)	4(3)
2	0	6(2)	6(2)	4(1)	0	1	6(2)	4(2)
3	13(10)	1	1	1	12(7)	2	1	1
4	21(13)	0	0	0	19(12)	0	2	0

注：括弧内はパーキンソン病患者数

表21 5年間の有害事象

有害事象項目	視床破壊術			Vim-DBS		
	6 か月後 N=34	2 年後 N=34	5 年後 N=22	6 か月後 N=34	2 年後 N=31	5 年後 N=25
認知機能低下	3(2)	3(2)	2(1)	0	0	0
構音障害（軽度）	3(2)	2(1)	2(1)	2(1)	2(1)	0
構音障害（重度）	3(3)	2(2)	1(1)	2(1)	2(1)	0
感覚麻痺	1(1)	0	0	0	0	0
歩行・バランス障害（軽度）	4(3)	5(4)	3(3)	1	1	1
歩行障害（重度）	6(4)	3(1)	1	1	1	0
腕の失調	1(1)	1(1)	0	1	1	1
機器関連	-	-	-	1	1	1
総計（患者数）	16(11)	14(9)	8(5)	6(2)	6(2)	2

注：括弧内がパーキンソン病患者数

#### <審査の概要>

申請者は、本品を使用したパーキンソン病の振戦を対象とする臨床試験は実施されていないが、既存の文献による評価が可能であるとし、臨床評価報告書として、パーキンソン病の振戦を対象とした視床破壊術及び Vim-DBS に関する 10 報の文献とその考察を提出した。この 10 報のうち、2 報はエビデンスレベル II の文献であり、残りの 8 報はエビデンスレベル IV であった。治療ガイドラインでは、上記エビデンスレベル II の文献 2 報の内容から、視床破壊術及び Vim-DBS に関する長期を含めた有効性が確認されていると記載されており、パーキンソン病の振戦に対する視床破壊術及び Vim-DBS はグレード B で推奨されているこ

とから、総合機構は、視床破壊術及び Vim-DBS 自体の有効性は確立されているものと考え  
る。

しかしながら、本品は、覚醒下において、患者の症状を確認しながら視床破壊を実施する  
医療機器であり、海外ピボタル臨床試験では動作時振戦を有する本態性振戦患者に対して、  
治療中に円を描いてもらうなどしながら動作時振戦の改善を確認しつつ治療効果を判定し  
ていた。本品での治療をパーキンソン病の振戦に実施するにあたり、パーキンソン病の振戦  
は安静時振戦であるため、海外ピボタル臨床試験で用いられた治療中の確認方法が実際に  
外挿できるかを評価されておらず、パーキンソン病の振戦患者に対して治療実施中の適切  
な治療効果判定方法が検証されていないと考える。また、本態性振戦とパーキンソン病では  
疾患自体の進行性が異なることや、振戦以外の症状の影響もあり、現在得られている、本態  
性振戦を対象とした海外ピボタル臨床試験の 1 年成績と、既存の視床破壊術を用いたパー  
キンソン病の振戦患者に対する文献からパーキンソン病の振戦に対して本品を使用した場  
合の長期成績を予測することも困難であると考え。

現在、本邦において特定疾患医療受給者証を所持しているパーキンソン病患者は約 14 万  
人であると言われている<sup>8</sup>。この中で、本品の治療に適応する患者は、「薬剤治療が奏功しな  
い振戦を主体としたパーキンソン病患者」と想定されるが、該当する患者がどの程度となる  
のかを見積もるための資料は乏しい。小倉らは、2014 年に、日本定位・機能神経外科学会  
による登録データの統計を報告<sup>9</sup>しており、2013 年度に DBS 治療を受けたパーキンソン病  
患者が約 550 名、また、本品と同じ Vim 核をターゲットとした DBS 治療症例数（パーキン  
ソン病患者に限らず）は約 25 例であると報告している。しかしながら、この登録データは  
任意登録であり国内全症例が登録されているものではないため、実際の患者数はこれより  
も多いことが推測される。また、既存の外科治療は有用性が確立している治療法ではあるが、  
いずれも侵襲性の高い治療であることから、外科治療の選択を回避する患者が一定数いる  
ことを考えると、低侵襲で治療が可能な本品が市場に提供された場合、本品の適応となるパ  
ーキンソン病患者が、現在外科治療を実施されている患者数よりも更に増加することが懸  
念され、さらに、振戦以外の症状に対する治療への影響も考えると、パーキンソン病の振戦  
の患者に対して本品による治療を選択するための情報は現段階では十分に検討されていな  
いものと考え。

以上より、パーキンソン病の振戦に対して本品の適応を拡大することについては、既存の  
公表文献である視床破壊術及び Vim-DBS に関する文献及び本態性振戦を対象とした海外ピ  
ボタル臨床試験の成績からだけでは検証が不十分であり、パーキンソン病の振戦へ適応は  
困難であると総合機構は考える。

以上の見解を申請者に伝え、申請者はこれを了承した。

以上より、本品を用いた臨床試験は、本態性振戦を対象とした海外ピボタル臨床試験のみ  
であり、パーキンソン病の振戦への適応拡大について文献評価を含めて検討したが、現段階  
では十分な検証がなされていないことから、今回の審査においては本態性振戦のみを対象

とすることが妥当であると総合機構は判断した。

**ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料**

**(1) 製造販売後の安全対策及び使用成績評価**

**1) 製造販売後の安全対策について**

総合機構は、本品が MR 画像から照射位置を決定し集束超音波を照射することにより不可逆的に組織を壊死させる治療であるため、慎重に適切な患者を選択した上で術前の計画を正確にたてることが重要であると考え。また、不適切な部位の加熱による患者への健康被害を少なくするため、本品による治療効果を術中も常に照射状況のモニタリングを行うことが必要である等、治療手順を遵守して行うことが重要と考える。このため、脳の構造及び機能、本態性振戦等の疾患の治療について十分な知識及び経験がある医師が、十分な講習を受けたうえで本品を使用することが重要と考える。上記の理由から、関連学会と連携し、本品を使用する医師の基準等を作成し、適切な講習を行うことが必要と考える。

**2) 使用成績評価について**

総合機構は、専門委員からの意見を踏まえ、①本品の適応が薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦であること、本邦での導入施設が限られることに鑑み、調査は全症例で行うこと、②本品で実施した臨床試験では 1 年までの有効性及び安全性しか確認されておらず、既存の視床破壊術に関しては長期成績文献<sup>a</sup>で 2 年以上の有効性及び安全性が確認されていることから、本品においても同様の長期成績が得られることを確認するために症例追跡期間を 2 年とすること、及び③超音波を照射することによる頭蓋内出血について十分な評価がされていないことから、有害事象調査の重点調査項目に頭蓋内出血を含むことが妥当と判断し、表 22 に示す内容の使用成績調査を申請者へ指示した。

表 22. 使用成績調査の内容

目的	臨床に使用した場合の安全性の確認と有効性に関するピボタル試験結果との比較
症例数	全症例
調査期間	5 年間 (販売準備期間を 0.5 年、症例登録期間を 2 年、症例追跡期間を 2 年、調査データの固定・解析期間を 0.5 年)
調査項目	振戦症状の程度の評価 (ピボタル試験の主要評価項目と同一) 有害事象調査 (重点調査項目：頭蓋内出血)

症例数及び調査期間の設定について：

申請者が提示した初年度の施設数 (3 施設程度)、症例数 (30 症例：5～10 症例/1 年間/ 1

施設程度)及び調査期間(4年間:販売準備期間を0.5年、症例登録期間を1年、症例追跡期間を2年、調査データの固定・解析期間を0.5年)から、少なくとも30症例を集めるためには1年間以上を要する可能性があると考え、症例登録期間を2年とし、調査期間を5年間とすることが妥当と判断した。

#### 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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

#### 5. 総合評価

本品の審査における主な論点は、(1)海外ピボタル臨床試験の本邦への外挿性、(2)有効性、(3)安全性評価、(4)本治療を導入することの医療現場への影響、(5)対象患者、(6)本品の性能を踏まえた適正使用の推進についてであり、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) 海外ピボタル臨床試験の本邦への外挿性について

海外データの外挿性については、特に頭蓋骨形状の解剖学的差異がある点及び使用される治療薬の差において、本邦に外挿が可能かを検討した。頭蓋骨形状及び厚さについては、人種に限らず個人差があり、その差を補正アルゴリズムで収差する設計がなされていることから、海外ピボタル臨床試験の結果を外挿可能と判断した。また、使用される治療薬の差については、各国で承認されている薬剤の差異はあるが、本治療が薬剤と異なる作用機序での治療であり相互作用を考慮する必要がないこと、日米で使用されている標準治療に関するガイドラインに大きな違いがないこと、薬剤治療の選択肢がこれ以上望めない患者が対象となることから、国内外で患者背景の大きな違いはないものと判断し、薬剤の差についても外挿は可能であると判断した。

##### (2) 有効性について

海外ピボタル臨床試験では、本態性振戦の患者を対象に実施され、治療実施1年後までの有効性が確認されている。しかしながら、これを超えた長期成績についてはデータがないため、製造販売後の使用成績評価が必要であり、使用された全例について調査を実施することとし、既存の文献をもとに、少なくとも2年の症例追跡期間が必要であると判断した。

##### (3) 安全性評価について

海外ピボタル臨床試験で確認された関連する重篤な有害事象はなく、中程度の有害事象である指、唇、舌にしびれの訴えが1件のみであり、これは視床破壊術(高周波)やVim-DBSにより生じる有害事象の発生率を上回るものではない。

海外ピポタル臨床試験では、超音波照射に伴う頭蓋内出血は生じていないが、本品は頭蓋内に超音波照射するというコンセプトから、頭蓋内出血のリスクが生じる可能性は否定できるものではなく、開発における設計検証により十分なリスク低減措置が講じられているが、製造販売後の使用成績評価において有害事象として頭蓋内出血が発生しないかを調査する必要がある。したがって、安全性の観点から、関連学会と連携し、本品を使用する医師の基準等を作成し、適切な講習を実施することが必要と判断した。

#### **(4) 本治療を導入することの医療現場への影響**

本品による治療は不可逆的ではあるが低侵襲で実施できるため、本品が医療現場に導入されることにより、既存外科治療との位置付けや希望する患者層に変化が生じる可能性が考えられる。したがって、治療適応の選択においては、当該治療に精通した専門家の医師が患者に対するリスクとベネフィットを勘案し、本品を適応すべきかどうかを患者毎に慎重に判断する必要があり、適応の判断及び前述のトレーニング等の必要性も鑑み、適正使用の観点から、関連学会が策定した使用医師基準に関する承認条件を付すことが妥当と判断した。

#### **(5) 対象患者について**

総合機構は、海外ピポタル臨床試験の対象患者である本態性振戦の患者のみを本品の対象患者とすることが妥当と判断した。パーキンソン病の振戦については、公表されている文献の評価を加えて適応拡大を検討したが、現時点では十分な検証に足る情報がないことから今回は適応に含めないこととした。

また、海外ピポタル臨床試験では、片側の視床のみを治療しており、両側視床破壊術の実施はガイドライン上禁止されてはいないが、有害事象の出現が指摘されていることから、両側の視床への治療は慎重に判断すべきと添付文書に注意喚起を行うことで妥当と判断した。

小児については、少数ながら患者は存在するところであるが、十分な臨床経験がないことから、慎重使用とすることが妥当と判断した。また、小児に限らず、治療の判断において重要な意思疎通ができない患者は、禁忌として添付文書に記載することで妥当と判断した。

#### **(6) 本品の性能を踏まえた適正使用の推進**

本品は MR 画像から標的部位を決定し集束超音波を照射するものであるが、非臨床部分でも記載したとおり、本品の位置決め精度は±2 mm の誤差がある。本品の技術的限界を踏まえ、治療を適切に行うためには、MR 画像を用いて焦点位置の確認しながら、神経核に不可逆的な影響を与えない低い照射エネルギーで照射し位置決めの確認を行った後に、治療の照射に移行する手順を周知、徹底すること、患者とのコミュニケーションを用いて治療効果が得られていることを確認することが必要である。したがって、本品を使用するにあたって、慎重に適切な患者を選択した上で術前の計画を正確にたて、照射手順を遵守して治療す

ることが重要であり、かつ、不適切な部位を加熱・壊死させることによる患者への健康被害を少なくするため、本品による治療効果を術中も常に照射状況のモニタリングを行うことが必要である。

以上より、脳の構造及び機能、本態性振戦の治療について十分な知識及び経験がある医師が、十分な講習を受けたうえで本品を使用するようにすることが重要と考える。

総合機構は、以上の論点を踏まえ、本品の使用目的を以下のとおり変更し、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>

本品は頭蓋外部から集束超音波を照射することにより標的とする視床を局所的に加熱、壊死させる集束超音波治療器であり、以下の目的で使用する。

薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦における症状緩和

#### <承認条件>

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会により策定された適正使用指針を遵守し、本品を用いた治療に関する技能や治療に伴う合併症等に関する講習の受講等により、十分な知識のもと、本品が適切に用いられるよう必要な措置を講ずること。

本品は、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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は5年とすることが妥当と判断した。

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。

以上



引用文献

- 1 佐藤澄人, 「パーキンソン病に対する外科治療」北里大学 2013; 43: 95-104
- 2 S.A. Sapareto and W.C. Dewey, "Thermal dose determination in cancer therapy," Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984; vol.10, no.6:p.787-800
- 3 "Deep Brain Stimulation (DBS) for the Suppression of Tremor  
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02087046
- 4 Schuurman PR et al., "A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor" N Engl J Med. 2000 Feb 17;342(7):461-468
- 5 Michael Daffertshofer et al, "Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia" Stroke. 2005;36:1441-1446.
- 6 S. Umemura, et al. "In vivo acceleration of ultrasonic tissue heating by microbubble agent." IEEE Trans Ultrason. Ferroelectre. Freq. Control, vol.52, no.10, pp.1690-1698, 2005
- 7 Jeanmonod D, et al. "Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain", Neurosurg Focus. 2012 Jan; 32(1): E1
- 8 難病情報センター, 「特定疾患医療受給者所持者数 平成 24 年度～平成 26 年度までの推移」
- 9小倉光博, 「本邦における DBS の現状と今後の展望～全国統計から～」脳神経外科速報 2014, vol.24 no.11 1235～1241.