

# 資料 1 - 2

## 【2020-4】 早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

未承認医療機器等 (欧米承認品)
  適応外医療機器等 (欧米承認品)
  欧米未承認医療機器等

(該当するものにチェックしてください)

### 1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会 (団体) の概要 (必須)	
学会 (団体) 名	日本てんかん学会
代表者	氏 名 池田昭夫
	所 属 [REDACTED]
学会 (団体) 連絡先	住 所 東京都小平市小川東町 4-6-15
	T E L 042-345-2522
	F A X 042-345-2522
	E-mail jes-oas@umin.ac.jp
1-2. 要望に係る担当者 (必須)	
担 当 者	氏 名 [REDACTED]
	所 属 [REDACTED]
担当者連絡先	住 所 [REDACTED]
	T E L [REDACTED]
	F A X [REDACTED]
	E-mail [REDACTED]
1-3. 関連する学会 (団体) 名	
学会 (団体) 名	日本脳神経外科学会
代 表 者	氏 名 富永悌二
	所 属 [REDACTED]
連 絡 先	住 所 仙台市青葉区星稜町 1-1
	T E L 022-717-7230
	F A X 022-717-7233
	E-mail jns@jnss.or.jp
学会 (団体) 名	日本てんかん外科学会
代 表 者	氏 名 三國信啓
	所 属 [REDACTED]
連 絡 先	住 所 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目
	T E L 011-611-2111
	F A X 011-614-1662
	E-mail [REDACTED]

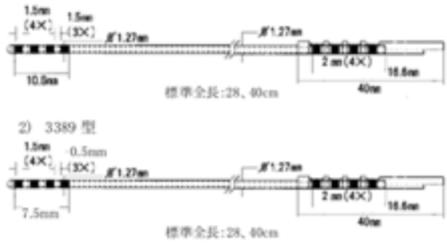
(別添様式1)

※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ① 海外での承認状況等について確認している
- ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

## 2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優先順位	1/1 (優先順位/要望数として記載してください。)	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	米国 (要望品目の製造国を記載してください。)
	製品名	The DBS system (製品名を記載してください。) ※複数の製品から構成される1つのシステムとして要望する場合は、当該製品をすべて記載してください。 1) 刺激装置本体 (Activa PC, Percept PC) 2) DBS リード (Medtronic Model 3387, 3389) 3) 医師用プログラマー (CT900) 4) 患者用プログラマー (Intercept Patient Programmer) 5) 延長リード (アクティバ アダプタ) 6) 皮下トンネル作成ツール (アクティバ トンネリングツール)
	企業名	(企業名を記載してください。) Medtronic, Inc
	備考	(その他特記事項を記載してください。)
要望する 適応疾患	・機器の適応対象と考える疾患名を記載してください。対象疾患に関する情報は、3. に記載してください。 薬剤抵抗性てんかん 18 歳以上の患者で、2 剤以上の抗てんかん薬を用いても毎月複数回の発作を認める、薬剤抵抗性の焦点性てんかん患者。生活を阻害する運動症状を伴う単純部分発作、複雑部分発作及び二次性全般化発作を対象	

	<p>とする。</p> <p>・欧米承認機器の場合には、海外での適応疾患と適応外の疾患を区別して記載してください。</p> <p>米国での適応は、18歳以上の焦点性てんかん患者で、3剤以上の抗てんかん薬に抵抗性、直近の3ヶ月で月に6回以上の発作（発作の間隔は30日以内）が適応条件とされている。なお、全般性てんかんなど上記条件にふくまれないてんかん患者は適応外とされている。</p>
使用目的	薬剤抵抗性の焦点性てんかん患者に対し、視床前核に留置された電極へ刺激装置からパルス刺激を加えることによりてんかん発作を抑制することを目的に使用する。
機器の概要	<p>・外観図（製品パンフレット、ウェブサイトの写しの添付でも可）も含め要望品目がどのような製品であるのか具体的に記載してください。</p> <p>・要望品目の概要を平易な用語や図表を用いてまとめた資料（A4 1枚）を併せて添付してください。（別紙（概要資料イメージ）を参照）</p> <p><b>【構成品】</b> 頭蓋内埋め込み深部電極2本、延長リード線2本、埋め込み型刺激装置で構成される。また、医師用、患者用それぞれのプログラミングシステムが必要とされる。</p> <p><b>【動作原理】</b> 埋め込み型刺激装置から発生するパルス状の電気刺激が頭蓋内に留置された刺激電極を介して視床前核を刺激することによりてんかん性異常活動の全般化を抑制することにより、てんかん発作を抑制する。</p> <p><b>【深部電極】</b> 深部電極は4極で構成され、電極間隔により3387型と3389型がある。両電極とも電極の大きさは1.5mmであるが、3387電極は電極間距離が1.5mm、3389電極は電極間距離が0.5mmである。電極の種類は刺激範囲により選択される。</p>  <p>1) 3387型 1.5mm 1.5mm 4x13C 1.27mm 2m(4x) 15.8mm 標準全長: 28, 40cm</p> <p>2) 3389型 1.5mm 0.5mm 4x13C 1.27mm 2m(4x) 15.8mm 標準全長: 28, 40cm</p>

	<p><b>【埋め込み型刺激装置】</b></p> <p>刺激装置は前胸部や下腹部に埋め込まれ、延長リードを介して頭蓋内に留置された深部電極に接続される。海外(米国、欧州)で適応となっている刺激装置は非充電式で深部電極2本と接続する Aactiva PC とその後継機種として深部電極からの電位が測定でき、そのデータを利用し閉鎖回路で刺激可能である Percept PC がある。</p>  <p><b>【延長リード】</b></p> <p>埋め込み型刺激装置と深部電極を接続するリード線である。長さが40cm、60cm、95cm と3種類あり、患者の体格と刺激装置の埋め込み部位により長さが選択される。</p>  <p><b>【プログラミングシステム】</b></p> <p>医師用のプログラミング装置と、患者用のプログラミング装置がある。医師用プログラミング装置では電極4極のうちの使用する電極の選択や、刺激強度、刺激幅、刺激周波数などの調節をおこなう。患者用プログラマーでは刺激状態のチェックや簡単な刺激条件の変更が可能である他、てんかん発作の記録も可能である。</p> 		
<p>国内における類似医療機器</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無</p> <p><b>【類似医療機器の概要】</b> (類似医療機器がある場合は、該当する製品ごとにすべて記載してください。)</p> <table border="1" data-bbox="446 2016 1428 2060"> <tr> <td>製品名</td> <td>VNS (迷走神経刺激装置)</td> </tr> </table>	製品名	VNS (迷走神経刺激装置)
製品名	VNS (迷走神経刺激装置)		

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="448 152 711 197">承認番号</td> <td data-bbox="711 152 1426 197">22600BZI00008000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 197 711 241">企業名</td> <td data-bbox="711 197 1426 241">リヴァノヴァ株式会社</td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 241 711 1592">要望品目との違い</td> <td data-bbox="711 241 1426 1592"> <p>DBS と VNS の大きな違いはその刺激部位である。VNS は脳神経の一つである迷走神経を頸部で刺激する。一方で、DBS は脳内の視床前核を刺激する。そのため、想定される刺激効果発現機序にも違いがある。迷走神経の求心性繊維の投射は主に孤束核であり、孤束核は神経伝達物質を介して大脳皮質広範の興奮性に影響を及ぼす。詳細な機序はいまだに不明であるが、VNS は大脳皮質の興奮性を広汎に安定化し、抗てんかん作用をもたらすと想定されている。一方でてんかんに対する DBS では視床前核が刺激標的とされる。やはり作用機序はよくわかっていないが、視床前核は Papez 回路の一部であることより海馬などの辺縁系の活動性に影響を与えていると考えられている。ラットでは海馬でのグルタミン酸やアスパラギン酸を減少させ、GABA を増加することや、海馬での神経保護作用が確認されている。また、海馬での代謝を促進し、帯状回や前頭葉での代謝を抑制するなど遠隔部位での代謝に対する影響も確認されている。</p> <p>効果はいずれも発作頻度の減少であるが、最近のメタアナリシスでは DBS の方が VNS よりやや優れた長期てんかん抑制効果が報告されている。(術後 5 年での発作減少率が DBS では 69%、VNS では 50-58%)。QOL の改善に関しては DBS で統計的な有意差を持った改善が報告されているが、VNS では報告されていない。</p> <p>合併症に関しては DBS でやや多く、機器関連のものとして感染症が DBS で 10%、VNS で 3.3%と報告されている。また刺激関連の合併症として DBS では鬱が 37.3%に、記銘力の低下が 27.3%に報告されている。ただし、鬱を認めた患者のうち 66%は先行する鬱症状のある患者である。</p> </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>要望品目の前世代品や、要望する適応疾患に対して同じ目的で使用する医療機器など、該当する類似医療機器がある場合は、要望品目との違いが明確になるように記載してください。</li> </ul>	承認番号	22600BZI00008000	企業名	リヴァノヴァ株式会社	要望品目との違い	<p>DBS と VNS の大きな違いはその刺激部位である。VNS は脳神経の一つである迷走神経を頸部で刺激する。一方で、DBS は脳内の視床前核を刺激する。そのため、想定される刺激効果発現機序にも違いがある。迷走神経の求心性繊維の投射は主に孤束核であり、孤束核は神経伝達物質を介して大脳皮質広範の興奮性に影響を及ぼす。詳細な機序はいまだに不明であるが、VNS は大脳皮質の興奮性を広汎に安定化し、抗てんかん作用をもたらすと想定されている。一方でてんかんに対する DBS では視床前核が刺激標的とされる。やはり作用機序はよくわかっていないが、視床前核は Papez 回路の一部であることより海馬などの辺縁系の活動性に影響を与えていると考えられている。ラットでは海馬でのグルタミン酸やアスパラギン酸を減少させ、GABA を増加することや、海馬での神経保護作用が確認されている。また、海馬での代謝を促進し、帯状回や前頭葉での代謝を抑制するなど遠隔部位での代謝に対する影響も確認されている。</p> <p>効果はいずれも発作頻度の減少であるが、最近のメタアナリシスでは DBS の方が VNS よりやや優れた長期てんかん抑制効果が報告されている。(術後 5 年での発作減少率が DBS では 69%、VNS では 50-58%)。QOL の改善に関しては DBS で統計的な有意差を持った改善が報告されているが、VNS では報告されていない。</p> <p>合併症に関しては DBS でやや多く、機器関連のものとして感染症が DBS で 10%、VNS で 3.3%と報告されている。また刺激関連の合併症として DBS では鬱が 37.3%に、記銘力の低下が 27.3%に報告されている。ただし、鬱を認めた患者のうち 66%は先行する鬱症状のある患者である。</p>
承認番号	22600BZI00008000						
企業名	リヴァノヴァ株式会社						
要望品目との違い	<p>DBS と VNS の大きな違いはその刺激部位である。VNS は脳神経の一つである迷走神経を頸部で刺激する。一方で、DBS は脳内の視床前核を刺激する。そのため、想定される刺激効果発現機序にも違いがある。迷走神経の求心性繊維の投射は主に孤束核であり、孤束核は神経伝達物質を介して大脳皮質広範の興奮性に影響を及ぼす。詳細な機序はいまだに不明であるが、VNS は大脳皮質の興奮性を広汎に安定化し、抗てんかん作用をもたらすと想定されている。一方でてんかんに対する DBS では視床前核が刺激標的とされる。やはり作用機序はよくわかっていないが、視床前核は Papez 回路の一部であることより海馬などの辺縁系の活動性に影響を与えていると考えられている。ラットでは海馬でのグルタミン酸やアスパラギン酸を減少させ、GABA を増加することや、海馬での神経保護作用が確認されている。また、海馬での代謝を促進し、帯状回や前頭葉での代謝を抑制するなど遠隔部位での代謝に対する影響も確認されている。</p> <p>効果はいずれも発作頻度の減少であるが、最近のメタアナリシスでは DBS の方が VNS よりやや優れた長期てんかん抑制効果が報告されている。(術後 5 年での発作減少率が DBS では 69%、VNS では 50-58%)。QOL の改善に関しては DBS で統計的な有意差を持った改善が報告されているが、VNS では報告されていない。</p> <p>合併症に関しては DBS でやや多く、機器関連のものとして感染症が DBS で 10%、VNS で 3.3%と報告されている。また刺激関連の合併症として DBS では鬱が 37.3%に、記銘力の低下が 27.3%に報告されている。ただし、鬱を認めた患者のうち 66%は先行する鬱症状のある患者である。</p>						
<b>2-3. 海外での承認状況</b>							
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当するものにチェックし、必要事項を記載してください。</li> <li>製品が複数ある場合はそれぞれ記載してください。</li> </ul>							

(別添様式1)

米国

承認年月日	April 27, 2018
PMA / 510K / HDE Number	PMA P960009
承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。) 18歳以上の焦点性てんかん患者で、3剤以上の抗てんかん薬に対し治療抵抗性を示し、直近3ヶ月で月に6回以上の発作を認める患者が対象となる。発作の間隔は30日以内とする。両側の視床前核に電極を埋め込み、前胸部などに埋め込んだ刺激装置から刺激することによりてんかん発作を軽減することを目的とする。

欧州

CE マーク年月日	
承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)

欧米未承認

- ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの
- ② 医師主導治験を実施中または終了したもの
- ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

(上記に該当すると考えた根拠を記載してください。①又は③に該当する場合は、根拠となる公表論文等を必ず記載してください。)

(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	
試験・研究デザイン	(システマティック・レビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等、エビデンスレベルが分かるように記載してください。)
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。)
目的	(試験・研究の目的について、評価項目、達成基準等を含めて記載してください。)
結果	

<b>2-4. 国内の承認内容</b>	
(適応外医療機器等のみ記載してください。)	
承認年月日	平成7年10月(3387電極 Medtronic) 平成28年9月(Activa PC, Medtronic) 令和2年5月(Percept PC, Medtronic) 平成23年10月(アクティバアダプタ, Medtronic)
承認番号	20700BZY00880000 (DBS リード, Medtronic) 22800BZX00343000 (Activa PC, Medtronic) 30200BZX00163000 (Percept PC, Medtronic) 22300BZX00413000 (アクティバアダプタ, Medtronic)
製造販売業者	Medtronic, Inc.
承認されている適応の内容	振戦、パーキンソン病、ジストニア

### 3. 要望品目の対象疾患に関する情報

<b>3-1. 対象疾患の概要</b>
<p>対象は2～3種類の適切な抗てんかん薬でも発作が2年以上抑制されない18歳以上の薬剤抵抗性の焦点性てんかんである。原因、病態は、脳形成異常、脳腫瘍、脳血管障害後、頭部外傷後、脳炎後など多岐にわたる。発作による意識消失、転倒、全身けいれんなど重篤な症状を生じ、現在の治療では発作改善は困難と考えられる。</p> <p>【出典】</p> <p>・てんかん診療ガイドライン 2018 [日本神経学会監修, 医学書院]</p>
<b>3-2. 治療対象患者数</b>
<p>約100人/年</p> <p>【推定方法】</p> <p>てんかんの新規発症率は0.045%であり、これに日本の総人口(1.26億人)と薬剤抵抗性の割合36%、外科適応の患者割合50%を乗じると、年間約10000人が外科適応となる。しかし根治的手術適応は約60%にすぎず、残り40%の約4000人が緩和手術の適応と考えられ、潜在的な治療対象患者数は、4000人と推定される。緩和手術では脳梁離断術、迷走神経刺激術が存在し、てんかんの状態に応じて手術が選択されると考えられる。一方、米国での手術件数は年間約200例と推定されている(Medtronic社より)。以上から本邦での手術件数は年間100例程度と推定される。</p> <p>【出典】</p> <p>・てんかん専門医ガイドブック [日本てんかん学会編集, 診断と治療社]</p>

・てんかん診療ガイドライン 2018 [日本神経学会監修, 医学書院]

### 3-3. 既存の治療方法

てんかんの緩和的な外科治療としては以下のものがあげられる

- 1) 迷走神経刺激療法
- 2) 脳梁離断術
- 3) 食事療法

薬剤抵抗性てんかんに対してはてんかん外科が考慮される。根治的な外科治療としては焦点切除術あるいは脳離断術などが挙げられる。これらは、焦点局在が同定され、また切除により脳機能が温存されると判断された場合に適応となる。しかし、薬剤抵抗性てんかんの中でも根治術の適応となるのは20%程度と推定される。その他の場合は、緩和的な外科治療が考慮される。緩和的な外科治療では本邦では、脳梁離断術と迷走神経刺激療法が用いられている。脳梁離断術は失立発作(脱力して転倒する発作)の改善に有用であるとされるが、その他の発作系に対する効果については予測し難い。迷走神経刺激療法はどのような発作型に対しても約半数の患者に発作の頻度あるいは程度の改善を認める。ただし機器の植え込みを必要とする。脳深部刺激療法の位置づけは迷走神経刺激療法とほぼ同様であり、これを互いに補完するものとなる。迷走神経刺激療法と脳深部刺激療法の適応についての順位づけは今のところ確定的ではない。食事療法にはケトン食療法がありごく一部のてんかん患者で発作の軽減を認めることがある。

#### 【出典】

・てんかん診療ガイドライン 2018 [日本神経学会監修, 医学書院]

### 3-4. 既存の治療方法の問題点

1) 既存の迷走神経刺激療法(VNS)との比較では、申請した脳深部刺激術(DBS)の有効性(50%以下の発作減少率は)は5年目で69%とVNSの約50%と比べ高い値が期待されている。

ただし、本治療法は定位脳手術操作を伴うため、てんかん学会の施設認定を有し、かつ豊富なてんかん手術経験、定位脳手術経験を有する施設に限定して行われる必要がある。

2) 焦点切除術は、70%近くの患者で発作消失が期待できる有効な治療法ではあるが、言語野や運動感覚野などの重要な脳機能を有する部位を切除した場合には重篤な合併症を起こす可能性があるため全ての患者に適応することはできない。

3) 食事療法にはケトン食療法があり、短期の有害作用には、下痢、便秘および嘔吐などがあり、長期的には心機能障害の可能性に影響を及ぼす可能性がある。

また発作改善率は必ずしも高くなく、また食事療法に耐えられないために脱落する患者も多数いる。

#### 【出典】

・Kawai K et al. Epileptic Disord 19(3):327-338,2017

・Izadi A et al. Epilepsia Open 3(s2):198-209,2018

・Geller EB et al. Epilepsia, 58(6):994-1004, 2017

- ・ Jobst BC et al. *Epilepsia*, 58(6):1005–1014, 2017
- ・ てんかん診療ガイドライン 2018 [日本神経学会監修, 医学書院]

#### 4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

##### 4-1. 治験実施状況

###### 治験の実施

・ SANTE – Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00101933

治験機器	Medtronic DBS Therapy for epilepsy (要望品目と同一である)
治験実施国	米国
治験実施期間	1)Pivotal Study Dec 2003 – Oct 2017 2)Long-term Treatment Study
治験デザイン	多施設二重盲検無作為化比較試験
治験プロトコルの概要	<p>対象患者は 18 歳から 65 歳までの二次性全般化発作を含む部分発作を有する患者で、直近の 3 ヶ月間で月に 6 回以上で 1 日に 10 回以下の発作があり、少なくとも 3 剤以上の抗てんかん薬を試されたが、効果的な発作抑制が得られなかった患者である。脳腫瘍や神経変性疾患などの進行性疾患患者や非てんかん性発作の患者、IQ が 70 以下の患者や妊娠患者は除外された。前向きランダム化、二重盲検比較試験である。両側の視床前核に電極を留置され、1 ヶ月後に刺激群は 5V の刺激が開始され、対照群は刺激が行われない。内服は試験期間中には変更しない。主要評価項目は対照群と比べて刺激群での発作頻度の減少である。副次評価項目としてリバプール発作重症度評価スケールと QOL 評価である。</p> <p>3 ヶ月の盲検の後、すべての患者は 4 から 13 ヶ月間、内服や刺激を自由に調節できる非盲検期間の経過観察をうける。17 施設で 157 症例が登録され、110 症例が脳深部刺激電極の留置を受けた。54 症例が刺激群に、55 症例が対照群に割付された。</p> <p>さらに Long-term Treatment Study では術後 13 ヶ月以降、4 年までの長期効果を 105 症例で追跡した。</p>
治験成績の概要	<p>刺激開始 3 ヶ月後の発作頻度減少は刺激群では 40.4%、対照群では 14.5%であり統計学的に有意に刺激群での発作頻度減少を認めた。非盲検期間では 25 ヶ月後に発作頻度の 56%減少を認めた。副作用は 18.2%の患者に異常感覚、10.9%の患者に埋め込み部の痛み、9.1%の患者に創部感染を認めた。</p> <p>長期効果の追跡では治療開始 5 年後に発作頻度は平均 69%の減少を認めた。</p>

##### 4-2. 公表論文としての報告状況

- ・ 要望品目に係る公表論文の検索方法について、検索を行ったデータベースごとに記載してください。
- ・ 引用する公表論文を添付してください。
- ・ 各論文の臨床試験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。

- ・ 有効性及び安全性について懸念が示されている論文がある場合は、必ず当該論文についても記載してください。

**【検索方法】**

データベース	Pubmed
検索日	2019年11月6日
検索式	Epilepsy x DBS
検索結果	455論文

※ 455論文の内、上記の治験について報告された論文(通し番号1・2)を含む以下の11論文を引用する公表論文とする。

1. Fisher R, et al: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51 (5): 899-908. 2010
2. Salanova V, et al: Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 84 (10): 1017-25. 2015
3. Novais F, et al: Predinicting de novo psychopathology after epilepsy surgery: A 3-year cohort study. *Epilepsy Behav* 90: 204-208. 2019
4. Jarvenpaa S, et al: Reversible psychiatric adverse effects related to deep brain stimulation of the anterior thalamus in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 88: 373-379. 2018
5. Zhoo JJ, et al: Open-loop deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: a systematic review of clinical outcomes over the past decade (2008-present). *Neurosurg Focus*. 45 (2): E5. 2018
6. Li MCH, Cook MJ: Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 59 (2): 273-290. 2018
7. Kim SH, et al: Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: A 11-year, single center experience. *Seizure* 52: 154-161. 2017
8. Sprenger M, et al: Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 18: 7. 2017
9. Troster Al, et al: Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy. *Seizure* 45: 133-141. 2017
10. Krishna V, et al: Anterior Nucleus Deep Brain Stimulation for Refractory Epilepsy: Insights Into Patterns of Seizure Control and Efficacious Target. *Neurosurgery* 78 (6): 802-11. 2016
11. Voges BR, et al: Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. *Epilepsia* 56 (8): e99-e103. 2015

海外における臨床試験等

(論文3)

書誌事項	Novais F, et al. <i>Epilepsy Behav</i> 90: 204-208. 2019
試験・研究デザイン	単施設でてんかん手術を受けた難治性てんかん患者が術後に生じた精神症状を評価した縦断研究。
対象	てんかん手術を受けた106症例(DBS症例7例を含む)

## (別添様式1)

目的	てんかん手術術後に生じる精神症状の危険因子を明らかにすること
結果	視床前核 DBS は切除部位、てんかん予後と並んで術後精神症状の危険因子であった。
(論文 4)	
書誌事項	Jarvenpaa S, et al. Epilepsy Behav 88: 373-379. 2018
試験・研究デザイン	DBS 前後での精神障害、気分障害の評価
対象	視床前核 DBS23 症例
目的	難治性てんかん患者に対する視床前核 DBS の術後精神障害危険性の評価
結果	統計学的に group level では DBS の副作用としての精神障害は検出されなかった。2 症例で鬱症状が、別の 2 症例で被害妄想が一時的に出現したが、刺激条件の変更で症状は消失した。
(論文 5)	
書誌事項	Zhoo JJ, et al. Neurosurg Focus. 45 (2): E5. 2018
試験・研究デザイン	システマティック・レビュー
対象	2008 年から 2018 年までの感に PubMed に掲載されたてんかんに対する DBS の 41 論文
目的	てんかんに対する DBS のすべての論文をレビューする
結果	視床前核、中心内側核、海馬が刺激標的としてもっとも評価されていた。41 の論文のうち 19 は視床前核を標的としていた。視床前核と海馬は Level I で安全性と有効性が評価された。
(論文 6)	
書誌事項	Li MCH, Cook MJ. Epilepsia 59 (2): 273-290. 2018
試験・研究デザイン	システマティック・レビュー
対象	PubMed と Medline を使用して薬剤抵抗性てんかんに対する DBS を検索した
目的	薬剤抵抗性てんかんに対する DBS の抗てんかん効果、安全性、アウトカムに影響する因子を明らかにする
結果	視床前核と海馬に対する刺激で発作抑制効果が確かめられた。約半数の患者で 50%以上の発作抑制が確認された。安全性は運動異常症に対する DBS と同等であった。画像上の異常が無いことや電極の位置が効果に影響していた。視床前核 DBS は内側側頭葉や辺縁系のてんかんに対してより効果的であった。
(論文 7)	
書誌事項	Kim SH, et al. Seizure 52: 154-161. 2017
試験・研究デザイン	retrospective な観察研究
対象	術後 11 年以上経過している DBS を受けた難治性てんかん患者 29 症例
目的	視床前核 DBS の長期効果と安全性をあきらかにする
結果	術後 3 年から 11 年の間では 61.8%から 80.0%の発作減少が認められた。13.

	8%の患者では1年間以上の発作消失期間が認められた。症候性出血は1症例のみに認められ、システム除去を必要とした症例も1症例のみであった。他、機器の不良が2症例で認められ、電極の位置が悪いため効果が不良であった症例が3症例認められた。
(論文8)	
書誌事項	Sprenger M, et al. Cochrane Database Syst Rev. 18: 7. 2017
試験・研究デザイン	ランダム化比較試験のメタアナリシス
対象	頭蓋内電極刺激を用いた難治性てんかんの治療に関するRCT
目的	難治性てんかんに対する脳深部刺激と脳皮質刺激の有効性を明らかにする
結果	視床前核DBSは1trialで109症例、海馬DBSは4trialで21症例、closed-loop systemを用いた刺激は1trialで191症例が確認された。視床前核DBSでは短期的な15-30%の刺激頻度の減少が認められたがエビデンスレベルは高くない。また視床前核DBSでは2%弱の患者で鬱や主観的な記憶力低下が報告されていた。
(論文9)	
書誌事項	Troster Al, et al. Seizure 45: 133-141. 2017
試験・研究デザイン	SANTE study (論文1) から記憶力と鬱に関して調査した論文
対象	SANTE study の患者
目的	両側視床前核に対するDBSの合併症としての記憶力障害や鬱発症を明らかにする
結果	盲検期間中、刺激患者の14.8%が鬱症状を、13.0%が記憶力の低下を訴えたが、客観的な評価や長期追跡期間では鬱や、記憶力の低下は認められなかった。
(論文10)	
書誌事項	Krishna V, et al. Neurosurgery 78 (6): 802-11. 2016
試験・研究デザイン	後方視研究
対象	視床前核DBSを受け、術後1年以上経過している患者で、信頼できる発作頻度の記録がある患者16症例
目的	視床前核DBSの長期効果とその予測因子を明らかにする
結果	16症例中11症例で50%以上の発作頻度の減少が認められた。長期効果のあった患者では視床前核の前腹側で乳頭視床束に近い部位の刺激が効果的であった。
(論文11)	
書誌事項	Voges BR, et al. Epilepsia 56 (8): e99-e103. 2015
試験・研究デザイン	術後患者のコホート研究
対象	視床前核DBSを受けた連続9症例
目的	視床前核DBSの睡眠に対する影響を明らかにする
結果	視床前核DBSでは刺激強度に依存する睡眠中の覚醒がポリソムノグラフで確認され、視床前核DBSは睡眠を阻害すると報告されている。

日本における臨床試験等

(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	
試験・研究デザイン	(システマティック・レビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等、エビデンスレベルが分かるように記載してください。)
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。)
目的	(試験・研究の目的について、評価項目、達成基準等を含めて記載してください。)
結果	

## 4-3. 先進医療における実施状況

 先進医療B

先進医療の名称	
適応疾患	
効果	
実施施設	
実施期間と実施件数	
実績	(「2-3. 海外での承認状況」の「欧米未承認」において記載した公表論文を基に当該先進医療の実績を記載してください。)

## 4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- ・ ガイドラインの内容(要件等)について記載してください(ガイドラインがあれば添付してください)。
- ・ 研修・トレーニングプログラム等があれば、その内容についても記載してください。

 米国

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその	

概要	
<input type="checkbox"/> 欧州	
ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	
<input type="checkbox"/> 日本	
ガイドライン名	てんかん診療ガイドライン
発行元	日本精神神経学会
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<p>p111 CQ10-3          脳深部刺激術（視床前核刺激）は部分発作に対する短期（1-3ヶ月）の有効性が示されている。成人部分発作に対する3ヶ月治療で発作減少率の中間値は40%であり、効果は5年間持続する可能性がある。</p>

## 5. 要望の妥当性について

### 5-1. 医療上の有用性

- ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない
- イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

#### 【根拠】

要約：現在、根治的な治療法が存在しない薬剤抵抗性てんかんを適応疾病として(日本での推定対象患者 100 人/年、推定潜在患者 4000 人/年間)、日常生活の大きな支障となるてんかん発作を約 50%に減少せしめることが、北米での二重盲検試験によって示された。米国では 2014 年から公的保険 (Medicare, Medicaid) の適用となっている。

本治療法の対象は薬剤抵抗性の焦点性てんかんの患者である。てんかんは全年齢層にわたり、有病率は約 1%で、国内にはおよそ 100 万人の患者が存在するが、そのうちの約 30%、すなわちおよそ 30 万人が抗てんかん薬では発作の消失にいたらない薬剤抵抗性てんかんと推定されている。てんかん焦点が限局性の場合、てんかん焦点切除手術によって根治（発作の消失）できる可能性があるが、そのような患者は薬剤抵抗性てんかんのうち高々 10～30%であり、しかも脳切除による機能障害のリスクに曝される。その他にも焦点切除術への障壁が高いことが世界的に問題になっており、ごく一部の切除手術の対象となる患者以外、ほとんどの薬剤抵抗性てんかん患者には、発作を消失させ

られる治療が存在しないという現況である。

したがって、このような患者の治療では、これまでの薬剤治療にさまざまな緩和的治療を組み合わせ、発作を少しでも減少、軽症化させ、生活の質を高めることが目的となる。しかし、現時点で本邦の「さまざまな方法」には、迷走神経刺激療法しか存在しない。しかも、迷走神経刺激療法による発作消失率は数%であり、約50%の患者は50%以上の発作軽減が得られるものの、発作減少効果としては不十分である。

このような対象患者群に対して、本装置を用いた治療は、米国の臨床試験で3ヶ月年で40.4%、2年で56%、5年で69%の発作頻度減少をもたらしている。また、両側性側頭葉てんかんなど、てんかん焦点切除手術を施行した場合には著しい記憶障害を来すリスクのある患者でも、切除を行わないために記憶障害を恐れることなく両側の治療が可能で、高い有効性を示しており、その臨床的効果はきわめて大きいものと予測される。

以上、本治療法は、薬剤抵抗性てんかんに対して、切除に伴う脳機能障害のリスクを冒すことなく、発作減少効果を有することが米国臨床試験で示されており、本邦においても医療上の有用性が大いに期待できるものである。

【出典】

- Kawai K et al. Epileptic Disord 19(3):327-338,2017
- Fisher R, et al: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Epilepsia 51 (5): 899-908. 2010
- Salanova V, et al: Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. Neurology 84 (10): 1017-25. 2015

(欧米未承認医療機器等の場合は、要望品目の安全性について記載してください。)

## 5-2. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】

てんかん発作は、発作中の一時的な身体機能、脳機能の停止や異常による身体受傷や昏迷をもたらすだけでなく、発作の発生を予測することはできないために、患者の日常生活や社会生活は著しく阻害される。さらに平均寿命も短縮することが知られている。このようなてんかんに伴う障害についてはすでに多くの研究がなされ、世界保健機構でも2015年にはあらためて重点課題として取り上げられた(<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>, WHO report 2019)。

特に、薬剤抵抗性てんかんは、現在使用可能な抗てんかん薬では発作を消失させることができず、また新規に開発される抗てんかん薬の効果も期待できない可能性が高い。根治的なてんかん焦点切除術が一部の患者(10%程度)に有効だが、脳切除に伴う機能障害のリスクがあり、また外科治療の認知度が不十分なために、実際に行われる件数は本邦全体で年間600件程度に留まっている。

本装置を用いた治療法の対象である「薬剤抵抗性てんかん」では、残念ながら現時点では、ごく一部

の切除手術の対象となる患者以外、発作を消失させられる治療は存在しないという厳然たる事実があり、このような患者は、日常生活（生活の内容、身体安全性）、社会生活（就労、教育、交通手段）、さらに生命予後においてきわめて大きな不利を被っている。

## 6. 導入に際しての状況（※）

### ※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

#### 6-1. 使用する医療機関への要件

必要      不要

##### 【必要／不要と思われる理由】

本装置の植込手術や植込後の調整等については、担当する医師がてんかんやてんかん外科に関する専門的知識と経験に加えて、本装置の取り扱いについて十分な知識を有していることが要求されるだけでなく、植込手術や調整を適切かつ円滑に施行するためには、使用する医療機関がそのような体制を備えている必要があるため。

##### 【要件を設定する際に考慮すべき点】

1. 迷走神経刺激療法では、医師要件は設定されているが、施設要件は設定されていない。しかし、本装置は、迷走神経刺激装置に比べて、植込手術、調整ともに、要求される知識や熟練度が格段に大きい。
2. DBS の術前診断・術後調整はてんかん専門医が必要とされる。
3. 植込み手術に関しては DBS 実施施設（「日本定位脳外科学会認定施設」）に於いて可能と考えられる。DBS 未実施施設におけるてんかんへの DBS 実施は、「日本脳神経外科学会専門医」が常勤する、日本てんかん学会認定の包括的てんかん専門医療施設、「(学会等が提供する) 所定のトレーニングを受講した医師が属する施設」などが妥当と考えられる。
4. 創部感染による装置抜去等、緊急の処置は、例外とするのが妥当と思われる。

#### 6-2. 使用する医師への要件

必要      不要

##### 【必要／不要と思われる理由】

本装置の植込手術や植込後の調整等については、てんかんやてんかん外科に関する専門的知識と経験に加えて、本装置の取り扱いについて十分な知識を有していることが要求されるため。

##### 【要件を設定する際に考慮すべき点】

本装置と同様の体内植込型治療装置である迷走神経刺激療法に対して薬事承認の際に設けられた要件（下に引用）が適用できると考えられる。

「てんかん治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、難治性てんかん発作に対する本品を用いた迷走神経刺激治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を得た上で、適応を遵守して用いるように必要な措置を講じること。」

「必要な措置」として、現在、迷走神経刺激療法では、日本てんかん学会が施行資格を認定する形となっている ([http://www.c-linkage.co.jp/jes51/data/vns\\_guide.pdf](http://www.c-linkage.co.jp/jes51/data/vns_guide.pdf))。すなわち、「てんかんやてんかん外科に関する専門的知識と経験」を審査した上で、技術講習会の受講資格が与えられる。その上で受講を修了

したものに、施行資格を認める制度である。なお、植込手術を行う脳神経外科医には、受講資格や講習会において付加的条件や内容が設定されている。

### 6-3. 研修・トレーニング

必要      不要

#### 【必要／不要と思われる理由】

前項に記載したように、本装置の有効性及び安全性を十分に理解し、手技及び当該治療に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を得た上で、適応を遵守して用いるためには、技術講習会等の受講が必要である。

#### 【要件を設定する際に考慮すべき点】

日本てんかん学会等、当該領域学会の主催とする。上項と同様、迷走神経刺激療法と同様の構成が妥当と思われる ([http://www.c-linkage.co.jp/jes51/data/vns\\_guide.pdf](http://www.c-linkage.co.jp/jes51/data/vns_guide.pdf))。

### 6-4. 診療ガイドラインの策定

必要      不要

#### 【必要／不要と思われる理由】

本装置を用いた当該治療は先進の技術と知識によるものであり、非専門医には手術適応の決定や、手術手技、術後の評価が困難と予測される。そのため、診療ガイドラインによる標準的な手順の公表の意義は大きいと考えられる。

#### 【要件を設定する際に考慮すべき点】

日本てんかん学会では、迷走神経刺激療法の保険適用開始に伴い、「実施ガイドライン」を公表した (<http://www.jichi.ac.jp/brain/Epilepsy/pdf/vnsguideline.pdf>)。同様のガイドラインの策定・公表が求められる。

なお、非てんかん専門医にも広く用いられている日本神経学会の「てんかんガイドライン 2018」では、すでに本邦未承認の治療法として、本装置を取り上げている (111 ページ CQ 10-3)。今後、このガイドラインの改訂時に、本装置に関する内容の改定が必要である。

### 6-5. 学会による使用症例の収集

必要      不要

#### 【必要／不要と思われる理由】

米国から導入予定の新規医療機器を用いた新規治療であり、てんかんの疾患特性から国や人種による有効性及び安全性に差異はないとの仮定に基づいての承認・使用となる。したがって、本邦での使用症例データ蓄積による有効性及び安全性の確認が必須である。

#### 【対象とする使用症例】

全例      一部の症例

(一部の症例とする場合は、その具体的な要件を記載してください)

(別添様式1)

<b>6-6. その他学会が取り組むべき事項</b>
(上記以外で学会が取り組むべき事項があれば記載してください。)

## 7. 国内の開発状況

<b>7-1. 早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等</b>	
企業の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
企業名	日本メドトロニック (株)
企業に関する情報	〒108-0075 東京都港区港南 1-2-70 品川シーズンテラス 担当者： ██████████ ██████████
<b>7-2. 国内での開発状況</b>	
【学会等から企業に対する開発要請の有無】 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
【要請の時期】(複数回実施した場合は、全て記載してください) 2020年3月	
【結果】 国内での臨床試験の要否、保険戦略等、検討課題が多く現時点では開発未着手。  (開発要請の結果を踏まえ、国内での開発状況を記載してください。) <input type="checkbox"/> 承認申請済み      承認申請年月日： <input type="checkbox"/> 承認申請準備中      承認申請予定時期： <input checked="" type="checkbox"/> 承認申請検討中      検討状況・検討内容：ヒアリングの結果をふまえ、検討する。 <input type="checkbox"/> 治験実施中      治験計画届の提出年月日： <input type="checkbox"/> 承認申請予定なし      理由：適応拡大であるため	
<b>7-3. 学会による協力</b>	
・ 要望する医療機器等の承認申請のために新たなデータ収集が必要になった場合など、国内開発に対する学会による協力の可否についてチェックしてください。 <input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 否	

(別添様式1)

(以下、事務局記入欄)

## 8. ワーキンググループにおける評価結果

8-1. 要望の妥当性について
医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ (該当しない)
疾患の重篤性 <input type="checkbox"/> ア <input type="checkbox"/> イ <input type="checkbox"/> ウ <input type="checkbox"/> エ (該当しない)
【医療上の有用性に関するコメント】
・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。
【その他要望の妥当性に関するコメント】
(記載例) ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。 ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。
8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて
8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)
・ 欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。
8-4. 結論
可／保留／不可
【保留又は不可の理由】