

# 早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

<input checked="" type="checkbox"/> 未承認医療機器等 (欧米承認品)	<input type="checkbox"/> 適応外医療機器等 (欧米承認品)	<input type="checkbox"/> 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

<b>1-1. 要望学会(団体)の概要(必須)</b>		
学会(団体)名	日本てんかん学会	
代表者	氏名	川合 謙介
	所属	●●●●●●
学会(団体)連絡先	住所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-mail	●●●●●●
<b>1-2. 要望に係る担当者(必須)</b>		
担当者	氏名	貴島 晴彦
	所属	●●●●●●
担当者連絡先	住所	●●●●●●2
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-mail	●●●●●●
<b>1-3. 関連する学会(団体)名</b>		
学会(団体)名	日本脳神経外科学会	
代表者	氏名	●●●●●●
	所属	●●●●●●
連絡先	住所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-mail	●●●●●●
学会(団体)名	日本てんかん外科学会	
代表者	氏名	●●●●●●
	所属	●●●●●●
連絡先	住所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-mail	●●●●●●

(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	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	米国
	製品名	The RNS System 1)脳波記録・刺激装置本体 (RNS-320-K) 2)硬膜下電極(3種類 CL-315-10-K, CL-325-10-K, CL-335-10-K) 3)深部電極 (4種類 DL-330-10-K, DL-330-3.5-K, DL-344-10-K, DL-344-3.5-K) 4)医師用プログラマータブレット(5101, 含むデータ転送用ワンド(W-02)) 5)患者用リモートモニタータブレット(5107 含むデータ転送用ワンド(W-02 での)) 6)マグネット(M-01) 7)留置時に必要となるアクセサリ類 ・ バーホールカバー(8110) ・ コネクターカバー(CC-01-K) ・ フェルール(F-01-K) ・ 留置部位頭蓋骨形成用プレート(CT-01-K) ・ 抜去キット(EX-01-K) ・ 深部電極留置用カニューラ(2SC-190X)
	企業名	(企業名を記載してください。) NeuroPace, Inc.
	備考	(その他特記事項を記載してください。)

<p>要 望 す る 適 応 疾 患</p>	<p>・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。</p> <p>薬剤抵抗性の焦点性てんかん</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>(要望する適応) 12歳以上の患者で、2剤以上の抗てんかん発作薬を用いても月に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。1つもしくは複数の発作焦点を有し、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とする。米国での実臨床における実施状況を反映した。</p> <p>(米国での適応) 18歳以上で、発作焦点が1つもしくは2つの焦点をもつ薬剤抵抗性焦点性てんかん患者とされている。これらの基準は臨床試験(治験)でのプロトコルに従ったものであるが、実際には18歳未満の患者や3つ以上の複数焦点に対しても用いられている。3歳以上の小児で複数報告があり、現在米国では12歳以上-18歳未満の患者への適応拡大の為に、治験が行われている。3つ以上の持つ部分てんかんに対しては、最大箇所まで電極を留置し、発作に最も関与していると推定焦点をされる2焦点に対し刺激を行う。仮に刺激部位の変更が必要となった場合、電極を本体に再度接続し治療を継続する。</p> <p>(米国にて適応外となる対象)①全般性てんかん、②発作頻度が低い患者(術前3か月以内に発作が1もしくは0回の月がある患者)、③十分な抗てんかん発作薬治療が行われていない患者、④18歳未満の患者</p> <p>ただし、①全般性てんかん、④18歳未満の患者に対してはすでに数多くの留置が報告されており、その安全性・有効性が評価されている。①全般性てんかん患者に対しては、両側視床内の正中中心核にRNSを留置することにより発作が抑制されることが先行研究で示されており、現在臨床試験(治験)が行われている。すでに患者登録が終了しており、現在評価中である。④18歳未満の患者においては、多施設共同研究<sup>1</sup>、レジストリー<sup>2</sup>、メタアナリシス<sup>3</sup>等多くの報告があり、その有効性と安全性が示されている。現在12歳以上18歳未満を対象とした臨床試験が行われている。</p>
<p>使用目的</p>	<p>本機器は脳波記録・刺激装置と2本の電極から構成される。電極は発作焦点に留置されるため、得られる脳波データにより発作を検知。刺激装置により発作焦点に電気刺激を加えて発作を抑制するものである。</p>
<p>機器の概要</p>	<p><b>【構成】</b></p> <p>脳波記録・刺激装置本体と頭蓋内に留置し刺激装置に接続される2本のリード及び留置時に使用するアクセサリ類、プログラミングシステム、データ送信用のリモートモニターシステム、発作抑制・記録用マグネットが必要とされる。</p> <p><b>【動作原理】</b></p>

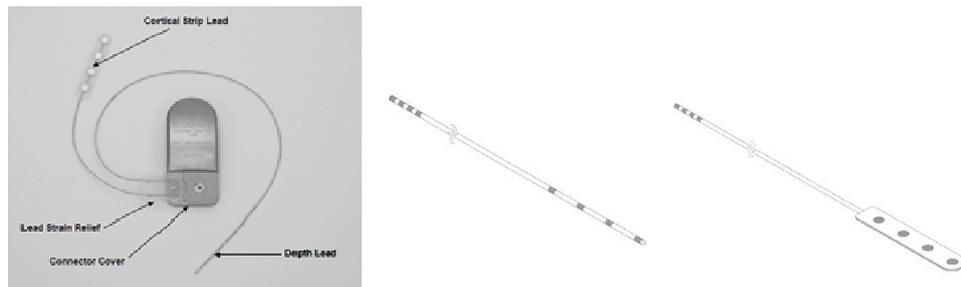
事前に診断されたてんかん焦点に植込まれた電極(硬膜下・深部、予備的留置を含む最大 4 本の電極が留置可能、脳波記録・刺激装置に接続されるのは 2 本まで)を通じて異常な脳波の発生の有無をモニタリングする(センシング機能)。異常な脳波の発生を検知し脳波を記録し(検知・脳波記録機能)、検知した異常な脳波所見に対応してプログラムされた電気刺激を行い異常な脳波の解消を実現する(レスポンス刺激機能)。レスポンス刺激実施中の 0.1~0.2 秒間を除き脳波が記録される。

週に 1 度の頻度で患者はワンド及び患者用リモートモニターを用いてインターネット回線を通じ、システムに記録された自身の脳波・刺激情報を患者情報データマネジメントシステムにアップロードする。医師は定期的な外来でのフォローアップ時に脳波・刺激記録を参照し、システムのセンシング・記録・検知・刺激のプログラムを調整する。

過去、てんかん焦点部位そのものを対象に脳波記録・検知・レスポンス部刺激機能(非常時刺激)を有した完全 Closed Loop 型のてんかんへの緩和治療医療機器は本邦には存在せず、世界的にも唯一無二の画期的な機能・機序を持つ医療機器であり、高い有効性が報告されている(要望品目の臨床試験成績等に関する情報参照)。

【電極】脳波測定・記録及び刺激用の電極は、硬膜下電極と深部電極の 2 種類があり、どちらも 1 本あたりの電極コンタクト数は 4 個である。硬膜下電極はリード本体の長さで 3 種類(電極コンタクト間距離 10mm, 全長 15cm, 25cm 35cm)があり、また深部電極はリード本体の長さで 2 種類(30cm, 44cm)、電極間隔で 2 種類(3.5mm、10mm 間隔)の計 4 種類がある。

電極は術前の焦点診断に従っててんかん焦点に留置される。脳表に発作焦点が疑われる場合は硬膜下電極が選択され、脳深部に発作焦点が疑われる場合は深部電極が選択される。焦点部位およびエントリーポイント(電極を留置する際の骨表位置)からの本体への距離などを勘案し、医師が適切な電極を選択する。発作焦点となる部位が広い場合や術前の焦点診断で焦点である可能性を排除しきれない場合、予備的に最大 4 本まで電極を留置する。



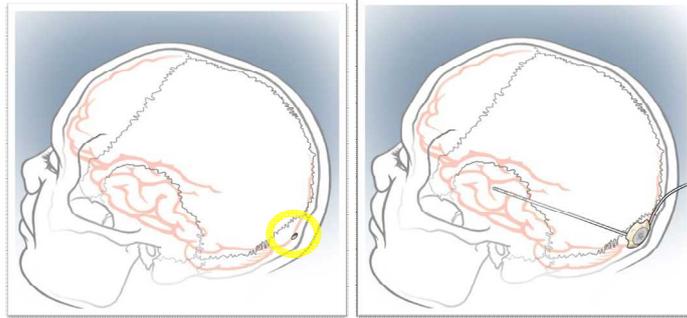
【脳波記録・刺激装置本体】本体は頭蓋骨の曲面に合わせて丸みを帯びた形状をしている。本体は非充電式であり、バッテリー寿命は 10.8 年程度である。

【手技】大まかな手技の流れは下記 1) から 5) の通りである

1) 深部電極の留置(深部焦点に対する刺激の場合)

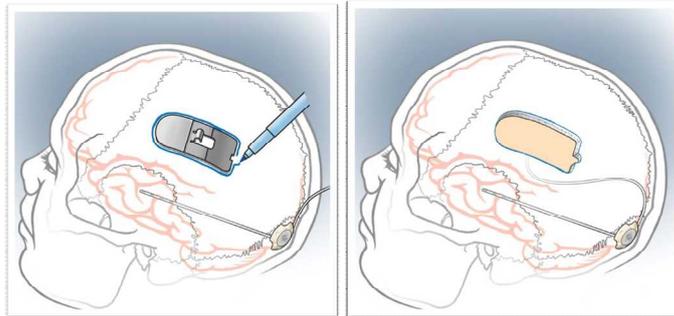
留置部位を勘案し適した骨表に 14mm のバーホールを作成し、バーホールカバーを留置する。定位装置(定位手術フレーム、定位手術ロボット)を使用し焦点に対し深部

電極を留置し、バーホールカバーで固定する。



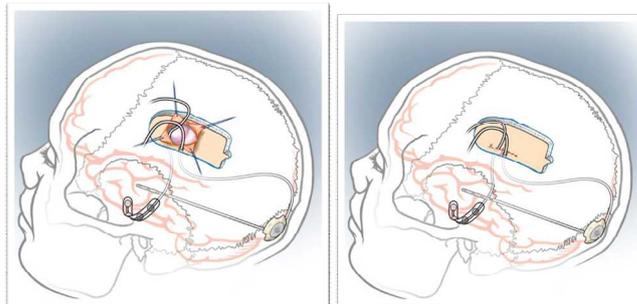
2) 刺激装置本体留置用の頭蓋骨内スペースの成形

皮膚を切開し留置位置にテンプレートを参照し、頭蓋骨をくり抜いて本体を収納するスペースを作成する。



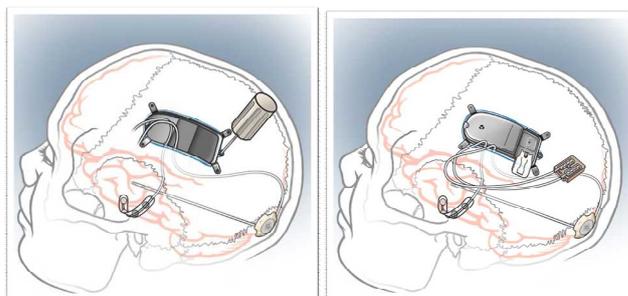
3) 硬膜下電極の留置(脳表の焦点に対する刺激の場合)

脳表の焦点部位に硬膜下電極を留置する。



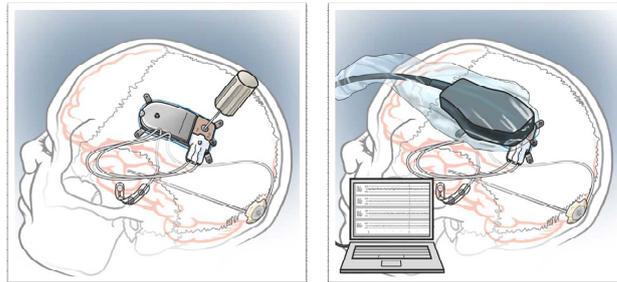
4) フェレールの留置・刺激電極との固定・刺激装置本体の収納・固定

3)で作成した頭蓋骨内スペース(硬膜上)に、専用ケース(フェレール)を埋植し固定(一般的な直径 1.5 から 1.8 mm のスクリューを使用)する。留置した電極を本体に接続し、本体をフェレールに収納し固定する。



5) コネクターカバーの接続・動作確認・皮膚縫合

コネクターカバーを取り付け、機器の固定を完了する。脳波記録を行った後、皮膚を縫合して手技完了となる(下図中の laptop PC は医師用プログラマータブレットで運用)。



【プログラミングシステム】



プログラミングの際には、プログラミング用のソフトウェアが搭載された医師用プログラマータブレットが使用される。本体に記録された脳波データ、検知・刺激時の脳波記録をワンドと患者用リモートモニタータブレットを通じて PDMS (Patient Data Management System) にアップロードした上で分析し、医師用プログラマータブレットにて異常脳波の検知条件や刺激条件の調整をプログラミングする(PDMS 上で検知・刺激プログラミング調整を設定し、医師用プログラマータブレット上で刺激データをダウンロードする運用も可能)。

通常、装置植え込み後 1 か月間の観察期間をおき、個々の患者における発作時脳波パターンを特定、装置本体に記憶させる。そのうえで発作時脳波を検知、電気刺激がなされるようにプログラミングし発作を抑制する。

The RNS System は長期間記録され続ける脳波データを解析することにより脳波の検知・刺激を個々の患者に最適化することで、てんかん発作の更なる軽減・消失を追求しうる他、併用する薬剤を変更した際(例えばより副作用の少ない薬剤への変更等)の影響などを評価すること、また発作のバイオマーカーとしての活用(患者個々に発作を誘発する可能性のある行為の特定)、通常の侵襲的脳波検査では両側・片側性を見極めることのできない患者に対し、長期脳波の解析を通じて根治術である切除術の適応可能性を提供しうる等、直接的な発作抑制効果以外にも患者の QOL 改善に資する効果が報告<sup>4</sup>されている。

【患者用リモートモニタータブレット】

当医療機器の対象になる患者は相当程度の発作回数が想定され、脳波データの本体から

の取得は通院のみでは困難なため、患者が在宅時に Web 上の PDMS にアップロードすることができる。このリモートモニターシステムは、患者自身もしくは介護者が脳波データを送信する際に使用されるもので、少なくとも1週間に1度の頻度での送信が望ましいとされている。



有     無

【類似医療機器の概要】(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。)

製品名	VNS (迷走神経刺激装置)
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>RNS と VNS との主要な違いについて下に記載する。</p> <p>VNS は頸部にて脳神経の一つである迷走神経を持続的に刺激し、活動電位を脳に送ることによって発作抑制を図る。つまり個々の発作を検知してこれを抑制するものではなく、間接的に、大脳ネットワークの非特異的な抑制系を賦活して、発作を軽減させるものである。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。近年 VNS にも心拍変動から発作検知を行い発作に対応した刺激を加えるモードが追加され<sup>5</sup>、一定の有効性を示しているが、体動など発作以外の頻拍による誤検出が多く、脳波上の発作活動を刺激トリガーとしていない限界がある<sup>6,7</sup>また、VNS は過去の刺激入力の記録のみが行われ、発作時・安静時の異常な脳波情報の記録・分析は不可能である。</p> <p>RNS は脳波検知・記録・刺激用電極を頭蓋内にてんかん発作の起点・要因となる発作焦点部位に直接植込む。てんかん焦点からの脳波から個々の発作を検出し、それに応答する形でてんかん発作焦点に対して刺激を行い、発作の抑制を実現するものである。てんかん焦点から、発作起始時の早期の異常脳波を検知し刺激を行うことが可能であ</p>

国内における  
類似医療機器

	<p>り、発作回数の減少並びに発作の重症度の減少に寄与する。</p> <p>さらに RNS の優れた機能として、てんかん焦点部位における脳波の記録と分析が可能であり、正確にてんかん発作を捕捉できることが挙げられる。これまで患者の自覚的捕捉や家族や周囲の認知に依存していた発作記録が、客観的で正確に行えるようになる。また、ベースラインの異常脳波、発作時脳波及び刺激情報及び発作抑制の記録を総合的に分析することで、個々の患者に合わせて調整(機器のみならず、より副作用の少ない薬剤の選択、てんかん発作を安定させる生活の提案)等を実施可能となる。</p> <p>RNS と VNS 植込みの効果はいずれも発作頻度の減少であるが、両デバイスともに一定の患者において一定期間の発作消失が報告されている。VNS では 5%-8%程度にとどまるものの<sup>8</sup>、RNS では市販度多施設共同研究による最終フォローアップ時で 18%の患者が臨床的に発作消失を得ている。<sup>9</sup></p> <p>発作頻度の軽減において、最近のメタアナリシス<sup>10</sup>で短期的に RNS が VNS と比較し有意に良好なてんかん抑制効果を示している事が報告されている。このメタアナリシスでは、術後 1 年、2 年、3 年での発作減少率が、RNS では、66.3%、56.0%、68.4%、VNS では 32.9%、44.4%、53.5% (DBS では DBS- 58.4%、57.5%、63.8%)であり、RNS は VNS に対して、植込み 1 年時点での評価で有意差を持って良好な発作軽減率を示した。RNS 市販後の多施設共同研究<sup>9</sup>においては、平均発作減少率が 1 年時点で 67%、2 年時点で 75%、3 年時点で 82%とされており RNS の早期かつ優れた臨床効果が注目されている。</p> <p>なお、VNS が無効であった患者でも RNS の付加的使用による発作抑制が得られる<sup>9</sup>。</p> <p>長期的な刺激による副作用の報告として、VNS では嗄声や変声が指摘されているが、RNS では長期的な刺激による声や変声副作用の報告はない。</p> <p>刺激装置のバッテリー寿命は刺激強度の設定等によるものも多いが、平均的にはおおよそ 5~6 年とされ、RNS の現行モデルでは 10.8 年程度が期待できるとされている。</p>
製品名	The DBS system (脳深部刺激装置)
承認番号	Percept PC(30200BZX00163000)
企業名	日本メドトロニック株式会社

	<p>要望品目との違い</p>	<p>RNS と DBS との主要な違いについて下に記載する。</p> <p>RNS、DBS ともてんかんの発作頻度や減少し、発作軽減を実現するデバイスである点、頭蓋内に刺激用電極を植込む設計である点は共通している。DBS では刺激部位は視床前核である。RNS では発作部位に合わせて深部電極、硬膜下電極、もしくはその両方を使用する。</p> <p>薬剤抵抗性てんかんに対する DBS では複数の刺激部位が研究されているが、現在までに焦点性てんかんを対象としたランダム化比較試験で有効性が示されたものは視床前核刺激のみである。Papez 回路で視床前核と連絡する海馬など辺縁系の活動を調整して作用する機序が推定されている。</p> <p>視床前核DBSは現在、国内でのてんかんへの適応拡大に向けた手続が進行中である。現在国内でパーキンソン病など不随意運動に対して承認されているDBSには、予めスケジュールされた頻度や強度に基づき刺激をするOpen Loop型刺激装置と、センシングによって得られた局所フィールド電位(LFP)の変化に応じて刺激の出力を設定した範囲内で自動調整するSemi-Closed Loop型の2種類があるが、欧米でてんかんに対するRCTで評価されたDBSはOpen Loop型刺激装置である。</p> <p>RNS は完全な Closed Loop 型刺激装置であり、脳波検知・記録用電極、刺激用電極の部位を個々の患者に応じて選択する。個々の発作を検出し、それに応答する形で電気刺激を加えて発作の抑制を実現するものである。センシング・脳波記録においては、電極 8 コンタクト全てで実施可能であり、発作・刺激毎最大 6 分間、1~125Hz の範囲において 0.4 秒間隔の詳細な脳波情報を記録することが可能である。</p> <p>臨床試験による刺激設定をもとに算出される想定刺激時間は DBS では 240 分/日であるのに対し、RNS は平均 1 日あたり 600~2000 回程度の発作を検知するとして、総刺激時間は 6 分/日程度である。バッテリー寿命は DBS では Open Loop 型で 4.3 年から Semi-Closed Loop 型で 5 年程度、RNS では現行モデルで 10.8 年程度とされている。</p> <p>有効性については、異なる患者群の比較である点には注意が必要だが、臨床試験の長期フォローアップでは、DBS で7年時平均発作減少率75%、レスポonder率(発作が50%以下に減少した患者の割合)74%であった<sup>11</sup>。同様にRNSでは9年時平均発作減少率が73%、レスポonder率が75%で</p>
--	-----------------	---

	<p>あった<sup>12</sup>。</p> <p>市販後の成績においては、DBSのMORE Registry<sup>13</sup>では2年時点の平均発作減少率が33%、レスポonder率が32%、5年時点での平均発作減少率が55%、レスポonder率が53%であった。RNSの市販後多施設共同医師主導研究<sup>9</sup>においては2年時点の平均発作減少率が75%、レスポonder率が77%、3年時点の平均発作減少率が82%、レスポonderレートが84%であった。最近発表されたメタアナリシス(2021年11月までに発表された文献を対象)では、両デバイスの平均発作減少率は、1年、2年、3年時点でRNS: 66.3%, 56.0%, 68.4%であり、DBSでは 58.4%, 57.5%, 63.8%であり、有意差はなかった<sup>10</sup>。</p> <p>安全性については、DBS は臨床試験で感染 9-10%、血腫・出血 4.5%、盲検期間中に鬱症状 12.8%、記憶障害 13%が報告されており<sup>14</sup>、客観的評価及び長期的な追跡では、鬱や記憶障害の悪化は伴わなかったとされたものの、モニタリングとアセスメントの実施が推奨されている<sup>15</sup>。RNS は臨床試験では感染 5.2%、出血 4.7%、鬱症状 3.1%、記憶障害 4.2%が報告されている。<sup>16</sup></p> <p>システマティックレビュー<sup>17</sup>では、DBS について自己申告による抑うつ状態や主観的な記憶障害、不安や錯乱状態などの副作用が指摘されたものの、RNS について副作用が少なく忍容性が高いことが示されている。</p>
	<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>
<b>2-3. 海外での承認状況</b>	
<input checked="" type="checkbox"/> 米国	
承認年月日	2013年11月14日
PMA / 510K / HDE Number	PMA P100026
承認されている適応の内容	<p>(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。)</p> <p>18歳以上の患者で、月に3回以上の頻度で起こる、薬物治療が奏功しない局在関連てんかん。発作焦点が2箇所以下で、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とする。本装置の目的は、頭蓋内に留置した電極からの脳波データをもとに発作時脳波を特定し、それが出現した時に電氣的に刺激することで発作抑制もしくは軽</p>

(別添様式1)

	減することにある。
<input type="checkbox"/> 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。)
<input type="checkbox"/> 欧米未承認	
<input type="checkbox"/> ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの	
<input type="checkbox"/> ② 医師主導治験を実施中または終了したもの	
<input type="checkbox"/> 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	
承認番号	
製造販売業者	
承認されている適応の内容	(要望品目の添付文書等に記載されている「使用目的又は効果」の内容を転記してください。)

### 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>
対象は12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。
<b>3-2. 治療対象患者数</b>
導入初期10年は約30-50人/年間
<b>【推定方法】</b>
外科治療には開頭焦点切除術、開頭脳梁離断術、迷走神経刺激が存在し、今後DBSが加わる予定でてんかんの状態に応じて手術が選択される。米国におけるてんかん手術総件数は約9000件、内VNSが2667件、RNSが566例(2019年米国てんかんセンターデータ <sup>18</sup> 、DBS200件(メドトロニック社推計値)を含まず)である。
難治てんかんの有病率に対する年間手術件数(手術率)では、日本では米国のおおよそ半数である(0.47倍) <sup>19</sup> 。手術率と人口比(0.37=日本1.26億人/米国3.38億)を考えると、本邦でのてんかん手術件数は米国の約1/6~1/7(0.174倍)と計算される。
日本におけるてんかん外科の年間実施数は、2019年には1,200例/年で、そのうち400例はVNSであり、米国におけるVNSの件数は2012年2732件、2019年に2667件であり、約2700件である。これを基準とした場合、日本のVNSの件数は470件(2700*0.174)であるが、本邦におけるVNSの件数は400件に留まり、本邦ではVNSの導入から13年以上が経過しているが、植込み機器の浸透の遅れが確認できる。
2019年米国では566件のRNS植込みが確認されている為、その1/6-1/7が日本の予測件数の最大値になるが、上記植込み医療機器の浸透に差異などから、30-50例/年と推定する。
<b>3-3. 既存の治療方法</b>
抗てんかん発作薬以外のてんかんの治療法としては以下のものがあげられる
1) 開頭手術(焦点切除術、脳梁離断術など)
2) VNS迷走神経刺激療法
3) 食事療法
4) DBS(脳深部刺激装置植込術：2023年保険適応済)
薬剤抵抗性てんかんに対してはまずてんかん外科が考慮される。外科治療には根治的な焦点切除術あるいは緩和的な脳梁離断術などがある。てんかん焦点が切除可能であれば根治的な焦点切除術の適応となるが、そのような患者の割合は高々10~20%程度と推定される <sup>20</sup> 。根治術により発作消失が得られる患者の割合は60~70%程度であり、その他の患者は術後も発作が残存する <sup>21</sup> 。根治術の対象とならない患者には、緩和的

に脳梁離断術か迷走神経刺激療法、または両者併用が行われる。脳深部刺激療法(DBS)が2022年6月にてんかん治療に対して薬事承認、2023年12月に保険適応を取得した。これらの緩和的治療では発作の完全消失は得られない。

RNSの位置付けは、DBS、VNSとほぼ同様であり、互いに補完する。併用においては、RNSとDBSの併用は現状禁忌であり、RNSとVNSは併用されることもある<sup>22</sup>。これらデバイスの適応についての順位付けは今のところ明確ではない。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。

### 3-4. 既存の治療方法の問題点

1) 焦点切除術は、60-70%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<sup>21, 23</sup>。また焦点切除術の成績も対象となる脳の部位によって異なるがRNSでは両側側頭葉やEloquent Areaに焦点が疑われる薬剤抵抗性てんかん患者へも治療が可能となる<sup>24</sup>。RNSのFeasibility StudyやPivotal Study、そして多施設共同研究にて全患者群の33%~34%<sup>9, 16</sup>がRNSの治療を開始する前にてんかん手術を受けたが効果不十分であったためにRNSを追加施行されている。

2) 既存の迷走神経刺激療法(VNS)との比較において、申請したRNSの有効性(術後1年、2年、3年での発作減少率)は先述のメタアナリシス<sup>10</sup>では、RNSでは、66.3%, 56.0%, 68.4%、VNSでは32.9%, 44.4%, 53.5%であった。1年時点の評価においてRNSはVNSよりも有意に良好な発作減少率を示している。本邦における部分発作(焦点性てんかん)患者に対する、3年時点のVNSのレスポンス率(発作回数が50%以下に減少した患者の割合)は58.0%であったが<sup>25</sup>、RNSでは18歳以上を対象とした多施設共同研究にて3年時点のレスポンス率が84%であった<sup>9</sup>。

現在VNSは小児てんかんへも適応されている。本邦における12歳以下の患者群に対するVNSの治療成績は、1, 2, 3年時点でレスポンス率がそれぞれ48%, 57.1%, 60%である<sup>25</sup>。RNSによる小児てんかんへの治療成績は、小児てんかんセンター12施設、平均年齢14.9歳の56症例において、レスポンス率は1年時点で64.71%であった<sup>2</sup>。また18歳未満を対象としたメタアナリシスでは、植込み後22カ月でのレスポンス率が12歳以下群において87%、12歳-18歳群において77.8%であった<sup>3</sup>。

RNSのFeasibility StudyやPivotal Study、そして現在の多施設共同研究においては、VNSの治療経験があるもの十分な発作減少が得られずRNSの植込みを行った患者が多く含まれる(RNS植込み患者の32%程度は過去にVNSの植込みを経験している<sup>9, 16</sup>)

3) 脳梁離断術は失立発作(脱力して転倒する発作)に対してきわめて有効だが、その他の発作型に対する効果については予測し難い<sup>26</sup>。

4) 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<sup>27</sup>。

5) DBSは一定程度の発作軽減を抑制する脳深部刺激療法であるが、刺激による鬱症状や記憶障害、睡眠障害等の副作用が報告されている。また最近発表された市販後実臨床成績(MORE registry: 2年~5年

(別添様式1)

フォローアップ)では、同一患者群ではない研究内容を比較することには課題があるものの、発作減少率において臨床試験結果と差があり、患者選択(患者 IQ、焦点部位)や施設における DBS 手術の経験が臨床成績に影響しうる可能性が指摘されている<sup>13</sup>。機能面においても、バッテリー寿命が 4-5 年であり刺激装置植込みの為の再手術回数が増えること、発作毎の脳波記録が行われず脳波の活用が限定的であることなどに課題がある。

#### 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

- ・ RNS System, Summary of Safety and Effectiveness, **P100026**. U S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.

Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100026>

Accessed 2023, Jan 29th. (参照文献16・36・12・28)

治験機器	RNS System (NeuroPace, Mountain View, CA, USA) 要望品目と同一
治験実施国	米国
治験実施期間	以下の 3 期間に分かれるが承認申請に重要な結果は 2) の Pivotal Study から得られている。 1) Feasibility Study: 2004 年 1 月～2007 年 12 月 <sup>16</sup> 2) Pivotal Study: 2005 年 12 月～2009 年 10 月 <sup>36</sup> 3) Long-term Treatment Study : 2007 年 4 月～ <sup>12 28</sup>
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>対象は 18 歳以上で部分発作を有する患者で以下 3 項目も満たす症例。過去に 2 剤以上の抗てんかん発作薬で発作抑制が困難。月に平均 3 回以上の生活に支障を来すレベルの発作を有する。標準的な検査を終えておりてんかん原性(焦点)のある箇所が 1 或いは 2 箇所。</p> <p>最初に Feasibility Study として予備的に安全性と有効性を確認する試験が実施された。全体で 65 症例であるが、非盲検 42 例・盲検 23 例と非盲検が多かった。16 週で全例が非盲検に移行。この試験の結果や知見が Pivotal Study に反映された。</p> <p>Pivotal Study は米国内 32 施設において 240 症例が登録された。結果的に 31 施設で 191 名の患者に RNS System が植込まれ、その有効性と安全性が検討された。191 例の手術を受けた患者は、最初の 4 週間は大脳皮質脳波の記録だけを実施した。その後以下の 2 群に無作為に分けられた。刺激群は刺激開始後 4 週間は刺激条件の最適化の期間に当てられ、その後も刺激を継続した。偽刺激群はデバイスを植込まれたのみで刺激は行われず、盲検期間の 12 週間を過ぎた。植え込み術後 20 週を過ぎてから、非盲検となり全例で刺激を開始。84 週間を超えて観察を行った。</p>

	<p>発作頻度の変化と安全性に関して評価を実施した。</p> <p>Long-term Treatment Study には Feasibility Study か Pivotal Study を終えた患者が 230 名登録となった。発作のデータと副作用については 6 ヶ月毎、生活の質に関するデータは 1 年毎に記録された。</p>
治験成績の概要	<p>Pivotal Study の結果として、盲検期間に刺激群 (n=97) で発作は 37.9% 減少、偽刺激群 (n=94) では 17.3%の減少に止まり、有意差を認めた (p=0.012)。非盲検期間では刺激群では発作抑制の効果は持続し、偽刺激群では刺激開始後、有意に発作の減少が確認された。更に発作頻度の減少は 1 年で 44%、2 年で 53%であり経過と共に有意な発作抑制を認めた (p&lt;0.0001)。Class I のエビデンスが得られている。</p> <p>安全性については、初期の 28 日間の重篤な合併症・副作用は 12%(デバイス関連、デバイス非関連の両方を含む)であり、主なものとして頭蓋内血種 3.6%(永続的な神経障害は報告されなかった)、留置部位の感染 5.2%(すべての感染で骨や脳実質の感染は報告されなかった)、てんかんの突然死(SUDEP) 2.1%、リンパ腫での死亡(0.5%)、RNS 植込前か鬱の既往がある患者の自殺(0.5%)が報告されている。安全性の観点では、頭蓋内電極植込み術 (15%) と比較しても差は無かった。同様に術後 84 日間では、重篤な合併症・副作用の発現は 18.3%であり、パーキンソン病に対する脳深部刺激 (DBS) が 36%であるのと比較して低い傾向であった。生活の質は有意に向上し (p&lt;0.02)、気分や精神症状の悪化も認められなかった。</p> <p>Long-term Treatment Study では、9 年時点の発作頻度減少率が 75%、レスポonderレート(発作が 50%以下に減少)が 73%、35%がスーパーレスポonder(発作が 10%以下に減少)、18.4%が 1 年以上の発作消失を経験した。発作抑制に加えて、生活の質 QoL)が有意に改善し、てんかん突然死の発生率も有意に低いことを示した(Class IV エビデンス)。</p>

## 4-2. 公表論文としての報告状況

## 【検索方法】

データベース	PubMed
検索日	2023 年 4 月 19 日
検索式	Epilepsy x RNS
検索結果	304 論文

※ 304 論文の内、上記の治験について報告された論文 (12, 16・28・36) を含む以下の論文を引用する公表論文とする。

- ・ Morrell M.J.et al., Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy, Neurology, 2011;77;1295; 16

- Heck C.N.et al., Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: Final results of the RNS system pivotal trial, *Epilepsia*, 55(3):432–441, 2014 <sup>36</sup>
- Bergey G.K.et al., Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 84(8): 810-817, 2015 <sup>28</sup>
- Nair D.R.et al., Nine-year prospective efficacy and safety of brain responsive neurostimulation for focal epilepsy, *Neurology*, 2020;95:e1244-e1256 <sup>12</sup>
- Geller E.B.et al., Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 58(6): 994-1004, 2017 <sup>29</sup>
- Jobst B.J.et al., Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas, *Epilepsia*, 58(6):1005–1014, 2017 <sup>24</sup>
- Sun F.T. et al., The RNS System: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Expert Rev. Med. Devices* 11(6): 563-572, 2014 <sup>30</sup>
- Loring D.W.et al., Differential neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for partial-onset epilepsy. *Epilepsia* 56(11): 1836-1844, 2015<sup>31</sup>
- Quigg M et al., Interrater reliability in interpretation of electrocorticographic seizure detections of the responsive neurostimulator. *Epilepsia* 56(6): 968-971, 2015 <sup>32</sup>
- King-Stephens D.et al., Lateralization of mesial temporal lobe epilepsy with chronic ambulatory electrocorticography. *Epilepsia* 56(6): 959-967, 2015 <sup>33</sup>
- Meador K.J.et al., Quality of life and mood in patients with medically intractable epilepsy treated with targeted responsive neurostimulation, *Epilepsy Behav.* 2015 Apr:45:242-7. <sup>4</sup>
- Razavi B.et al., Real-world experience with direct brain-responsive neurostimulation for focal onset seizures, *Epilepsia*. 2020;61:1749–1757 <sup>9</sup>
- Singh R.K.et al., Responsive neurostimulation in drug resistant pediatric epilepsy: findings from the epilepsy surgery subgroup of the pediatric epilepsy research consortium, *Pediatr Neurol.* 2023 Jun:143:106-112. <sup>2</sup>
- Kerezoudis P.et al., Safety and efficacy of responsive neurostimulation in the pediatric population: Evidence from institutional review and patient-level meta-analysis, *Epilepsy Behav.* 2022 Apr:129:10864 <sup>3</sup>
- Nagahama Y.et al., Real-World Preliminary Experience With Responsive Neurostimulation in Pediatric Epilepsy: A Multicenter Retrospective Observational Study *Neurosurgery* 89:997–1004, 2021<sup>1</sup>
- M Sprengers M.et al., Deep brain and cortical stimulation for epilepsy, *The Cochrane database of systematic reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD008497..<sup>17</sup>

□海外における臨床試験等

(参照文献 29)

書誌事項	Geller E.B. et al.: <i>Epilepsia</i> 58(6): 994-1004, 2017 <sup>29</sup>
試験・研究デザイン	RNS システムの前向き研究による治験内で治療された内側側頭葉てんかん (MTLE) 患者が選定された。RNS 埋め込み後の発作減少率は 2～6 年にわたり、術前ベースライン期間の発作頻度と比較してデータを算出。安全性

(別添様式 1)

	については報告された有害事象を基に評価した。
対象	治験内で治療された 111 例の MTLE の患者。
目的	MTLE は難治症例の中では最も頻度が高い。側頭葉海馬切除術の対象でない症例や既にその手術を受けていて発作抑制が十分でなかった症例について RNS System の有効性を調査した。
結果	72%は両側性、28%は片側性の MTLE であった。フォローアップ期間は平均 6.1±2.2 年。発作抑制の中間値は 70%と有効性を見出した。海馬硬化、両側性の発作起始、側頭葉切除術の既往、VNS の有無については明らかな関連性は認めなかった。

(参照文献 24)

書誌事項	Jobst B. C. et al. : Epilepsia 58(6) : 1005-1014, 2017 <sup>24</sup>
試験・研究デザイン	RNS の前向き臨床試験から対象となる大脳新皮質に発作焦点を伴う部分発作の患者はを選定し分析した。RNS 留置後 2~6 年間にわたる発作の減少は術前のベースラインと比較して発作頻度を評価してデータを算出した。安全性は報告された有害事象に基づいて評価された
対象	126 例の新皮質てんかんの患者。
目的	新皮質てんかんは場所によっては切除が困難であり、non-lesional (画像上焦点部位が同定できない) では更に術後成績は低下する。そのような症例に対する RNS System の有効性を調査した。
結果	平均フォローアップ期間は 6.1 年。前頭葉及び頭頂葉新皮質起始の症例では発作頻度減少の中間値は 70%であった。側頭葉新皮質で 58%、多脳葉性で 51%と、安全性・有効性の面からも RNS System は推奨される治療選択肢と考えられた。

(参照文献 30)

書誌事項	Sun FT et al. : Expert Rev. Med. Devices 11(6) : 563-572, 2014 <sup>30</sup>
試験・研究デザイン	臨床試験の内容から、2 カ所以下のてんかん焦点を有する 18 歳以上の薬剤抵抗性てんかん患者に対し RNS システムの留置が緩和治療として FDA 承認された。これらのエビデンスを基にしたエキスパートによる RNS のレビュー。
対象	2 カ所以下のてんかん焦点を有する 18 歳以上の薬剤抵抗性てんかん患者に対し RNS システムを植え込んだ患者
目的	RNS System に関する最新の知見をまとめた。
結果	このシステムは 2 本までの深部或いは硬膜下電極から持続的に皮質脳波を記録し続け、異常な電気活動を感知した時にその植え込まれた電極から電気刺激を送る仕組みである。2013 年に FDA は薬剤抵抗性の部分発作で、既に診断的検査が実施され発作焦点が 2 カ所以下の患者に対する緩和治療として認可した。

(別添様式1)

(参照文献 31)	
書誌事項	Loring D.W. et al.: Epilepsia 56(11): 1836-1844, 2015 <sup>31</sup>
試験・研究デザイン	Pivotal Study の患者で RNS 治療実施前、1 年後、2 年後で評価する。Boston Naming Test 及び Rey Auditory Verbal Learning Test を用いた。神経心理学的データは、RNS システムによる刺激のランダム化対照試験の非盲検群に参加した被験者から収集。主な認知結果は Boston Naming Test 及び Rey Auditory Verbal Learning Test にて評価。神経心理学的パフォーマンスはベースラインで評価し、RNS 治療開始の 1 年後と 2 年後に再評価した。フォローアップ分析は内側側頭葉または大脳新皮質のいずれかに発作起始を有する患者に限定して実施された。
対象	Pivotal 試験にて RNS 埋め込み術を施行した 191 名の内、本研究の分析対象となった被験者はベースライン及び 1 年目、2 年目またはいずれも認知評価スコア取得が可能であった計 175 名。
目的	RNS System で治療を受けているてんかん患者の神経心理学的な評価を実施するため。
結果	RNS 治療 2 年間で認知機能が低下することは無かった。新皮質てんかんでは Naming (呼称機能) が改善し、内側側頭葉てんかんでは言語性学習の中程度の改善が認められた。
(参照文献 32)	
書誌事項	Quigg M. et al.: Epilepsia 56(6): 968-971, 2015 <sup>32</sup>
試験・研究デザイン	RNS システムの安全性と有効性に関するランダム化対照試験に参加した医学的に薬剤抵抗性焦点発作を有する 128 患者から得られた 7221 件の皮質脳波記録を、5 名の専門家からなる 5 組が独自に分類しそれぞれの評価を比較した。評価者間の一致率とカッパ係数の信頼性は、皮質脳波サンプル全体からの評価者ペア間、また個人の皮質脳波記録の中央値を超える個々の患者内でデータ算出された。
対象	RNS システムの安全性と効果に関するランダム化対照試験に参加した成人の薬剤抵抗性焦点性てんかん患者 128 名
目的	RNS System で記録される皮質脳波の評価者間の信頼性についての研究。
結果	評価者間の一致は 79%で信頼性は $\kappa=0.57$ と中程度であったが、50%の患者では一致率は 94%かそれ以上であった。また多くの患者では脳波上の発作性発射や発作間欠期てんかん性活動についてもデバイスは感知しており高い信頼性があると考えられた。
(参照文献 33)	
書誌事項	King-Stephens D. et al.: Epilepsia 56(6): 959-967, 2015 <sup>33</sup>
試験・研究デザイン	RNS のランダム化対照試験に参加した薬剤抵抗性てんかん患者群の内、両側性の内側側頭葉てんかんが疑われる患者を対象に検討。被験者には両側の内側側頭葉に電極及び、異常な発作間欠期と発作時の皮質脳波活動を検

	<p>出するようプログラムされた脳刺激装置の頭蓋骨への埋め込みを実施。神経刺激装置によって保存された皮質脳波データを評価し脳波上の発作の側性の確定と、独立した両側性の内側側頭葉の脳波上発作の時間間隔が記録された。</p>
対象	<p>抗てんかん薬2剤以上に抵抗性を示す焦点起始発作を有し、1~2カ所の病巣から生じる発作を伴う18歳以上の患者で、標準的な焦点局在化アセスメントにて特定された82患者(男性43名、女性39名)</p>
目的	<p>通常はビデオ脳波モニタリングで頭皮或いは頭蓋内電極を植え込んで検討を行うが、RNS Systemを植え込んで慢性的に記録している場合には、何らかの付加的な情報が得られるかどうかを検討した。</p>
結果	<p>1/3の患者では反対側にも発作波が出現するまで1カ月以上を要した。ある患者では両側性と考えられていたが、片側だけの側頭葉てんかんであった。自然に近い状態で記録が行えるRNS Systemは補足的なデータが得られる。頭皮或いは頭蓋内電極留置によるビデオ脳波モニタリングは院内リソースの制限があり、頭蓋内留置では感染リスクが伴うため1~2週間が限度である。しかし一部の内側側頭葉起始の患者は発作起始部位や側性、発作ネットワークの確定診断に要する期間が数週間では不十分であることが示唆される。本研究のデータにて両側性発作を有する患者の発作記録が取得できるまでの平均期間は41.6日であった。また1/3の患者では対側にも発作波が出現するまで1カ月以上を要し、ある患者では両側性と考えられていたが、片側だけの側頭葉てんかんであった。更に、電極留置後の発作記録、薬剤中断後の発作は患者にとって臨床的または脳波記録上典型的でない可能性がある。RNSシステムにては患者の日常の自然な状態での発作記録が長期的かつ抗てんかん薬を減薬することなくモニタリングすることができる為、この脳波記録の情報が治療方針決定に貢献する可能性がある。</p>
(参照文献4)	
書誌事項	<p>Meador K. J. et al: Epilepsy &amp; Behavior 45: 242-247, 2015<sup>4</sup></p>
試験・研究デザイン	<p>薬剤抵抗性焦点てんかん患者におけるRNSの多施設ランダム化対照二重盲検試験。RNS留置後4か月間の盲検期間中、被験者は刺激または偽刺激を受けるように無作為に割り当てられ、その後全患者が2年間の非盲検試験にてRNS治療を受けた。QOLと気分の調査は、ベースライン期間中、盲検期間の終了時、非盲検期間の1年目と2年目に実施された。QOLはQOLIE-89で、気分の評価についてはBeck Depression Inventory and the Profile of Mood Statesスケールが使用された。</p>
対象	<p>薬剤抵抗性焦点てんかん患者191人(18歳~70歳)。被験者は平均月に3回以上の単純部分運動発作、複雑部分または二次性全般化硬直間代発作を有しており、少なくとも2剤の抗てんかん薬での発作改善が得られず、一カ所または二カ所の病巣から生じる発作が焦点特定のための標準アセス</p>

	メントにて特定された。前年度に精神病性障害、不安定性大うつ障害、自殺念慮を伴う患者は除外されたが、これらの既往があるも安定したうつ病性障害の患者は対象となった。
目的	RNS System 植え込み後の QOL と mood の変化を調べた。
結果	刺激群、偽刺激群共に盲検期間の最後と1年、2年の段階で QOL は改善を認めた。2年経過で44%は有意な QOL の改善があり、16%で低下。Mood に関しては悪化することは無かった。
(参照文献9)	
書誌事項	Razavi B. et al. : Epilepsia 2020;61:1749-1757 <sup>9</sup>
試験・研究デザイン	2013年～2018年にRNSシステムで治療を受けた患者の遡及的診療記録レビューを8施設のてんかんセンターが実施。使用の適応に従ってRNSシステムで少なくとも1年間は治療を受けた患者が対象。データには機器関連の重篤な有害事象と、治療開始1年、2年、3年目および最新フォローアップ時におけるベースラインからの発作頻度の変化率中央値のデータが分析された。
対象	155例の薬剤抵抗性てんかんの患者。 過去にRNSシステムにて治療を受け最低1年間のフォローアップを実施した薬剤抵抗性てんかん患者150名が対象。被験者の基本情報や病状・処置・経過は全て診療記録より取得された。RNS埋め込み時の平均年齢39歳、平均有病期間は20年、ベースラインにおける発作頻度には幅があり日常生活に支障をきたす発作の中央値は7.7回/月であった。患者のてんかんの原因については様々であり最も一般的であったのは病因不明であった。82%の患者において頭蓋内モニタリング施行歴があった。
目的	実臨床(Real World)において、RNSシステムの適応に従って施行されたRNS植込みの安全性・有効性を評価すること
結果	(有効性)平均発作軽減率は、1年時点で67%、2年時点で75%、3年時点で82%であった。レスポンド率(発作が術前の50%以下に低下した患者)の割合は1年時点で66%、2年時点で77%、3年時点で84%であった。 最終フォローアップ時点で全体の35%の患者がスーパーレスポンド(術前と比較し発作が10%以下に軽減された患者)であり、全体の18%では発作消失となった。RNSによる発作軽減効果は、患者の年齢、てんかん発症の年齢、発症から治療までの期間、てんかん焦点の場所(内側vs外側・新皮質)、病変の有無、RNS植込み前の侵襲的検査の有無、てんかん手術歴、VNS治療歴の有無等に有意に影響を受けなかった。施設医師によるClinical Global Impression Scale (CGIS)による評価では、全体の75%の患者が、非常によく改善(very much improved)もしくはとても改善(much improved)とされた。 (安全性)11.3%の患者でデバイス関連合併症が確認され、主なものは感染(4%、内植込み時のものが2.9%)でありこれらは長期的な神経学的障害を残

	<p>さなかった)、硬膜下血種(2%)、電極リード再建(2.7%:感染・硬膜下血種に対応するためのものも含む)等であった。</p> <p>(検討)実臨床におけるRNSは、治験と同様に経時的に発作減少率を向上させていくことが確認できた。治療の対象となった患者背景は治験時とほぼ同様のものであったにも関わらず、また全体として電気刺激強度は治験時より低く、かつ刺激持続時間は他のOpen Loop Deviceと比較しても低い値であったにも関わらず、実臨床における植込み後1-3年の発作消失率は、治験時の留置後6-9年時点の発作軽減率と同等であり、治験と比較してより早期かつより良好な臨床転機を実現した。</p> <p>これは実臨床の積み重ねによる良好なプランニング設定(臨床症状であるてんかん発作に進展する前に、脳内に発生する典型的なてんかん性棘波や振幅やリズムの変化異常脳波を刺激対象としてプログラミングすることによる貢献である可能性がある。</p>
(参考文献2)	
書誌事項	Singh R. K. et al: Pediatric Neurology Volume 143, June 2023, Pages 106-112 <sup>2</sup>
試験・研究デザイン	<p>多施設小児てんかん研究コンソーシアム手術レジストリから RNS を留置した 18 歳以下の患者を抽出し分析した前向き・後向き複合研究</p> <p>RNS 埋め込みを受けた 18 歳以下の患者を対象とした前向き研究と後ろ向き研究を組み合わせた複合研究。クライテリアを満たす患者は全員分析対象となった。被験者は多施設小児てんかん研究コンソーシアム手術レジストリ(米國小児てんかんセンター22施設)から特定され、2018年～2021年の4年間に渡りデータ分析された。この研究に関連する追加データ(RNS施行理由、術前～術後経過詳細、発作転帰など)が遡及的に収集および分析された。</p>
対象	<p>RNS 植込み時点で 18 歳未満であった 56 症例の薬剤抵抗性てんかんの若年患者。</p> <p>本研究期間中に対象施設にて RNS 治療を受けた全ての 18 歳未満の薬剤抵抗性てんかん患者 56 名が対象。埋め込み術時の平均年齢は 14.9 歳、てんかん有病期間は 8.1 年、過去に試した抗てんかん薬は平均 4.2 剤であった。5 名が過去に食事療法を試み、19 名に外科治療歴があった。70%の患者は RNS 埋め込み前に侵襲的頭蓋内脳波モニタリングにて評価を受けた。</p>
目的	18 歳未満における RNS システムの有効性・安全性を評価すること
結果	<p>56 症例(平均年齢 14.9 歳)に植込みを行い、平均フォローアップ 11.77 カ月時点で 65%の患者がレスポナー(発作が植込み前の 50%以下に軽減した群)となり、10%は発作消失に至った。RNS の効果は、MRI 病変の有無、電極植込数、植込み部位(側頭葉、側頭葉外、両方)、電極の種類(深部電極、脳表電極)に有意に左右されることはなかった。</p> <p>デバイス関連合併症は 1.7%(電極留置位置の修正が必要となったもの)であった。ハードウェアの故障、術後感染、ハードウェアの抜去の必要性な</p>

(別添様式1)

	<p>ど、RNSの他の既知の副作用は確認されなかった。</p> <p>外科的切除の候補とならない焦点性薬剤抵抗性てんかんの若年患者には神経刺激装置の植込みを考慮すべきである。この多施設共同研究は、RNSが小児の焦点性薬剤抵抗性てんかんに対して安全かつ効果的な緩和手段であることを示唆している。</p>
(参照文献3)	
書誌事項	Kerezoudis P. et al.: Epilepsy & Behavior 129 (2022) 108646 <sup>3</sup>
試験・研究デザイン	<p>包括的な文献調査結果に自施設症例を加えた、小児てんかん(18歳未満)に対するRNS植込みについて、発作頻度の減少を対象としたメタ・アナリシス</p> <p>18歳未満の小児てんかん患者に対するRNSに関連する研究について包括的な文献検索(Pubmed/Medline、Scopus、Cochrane)を実施。最終的にクライテリアを満たした、2018年～2021年に掲載された計8件の先行研究(全て米国)より45患者、また著者の施設内での4症例を加えた計49患者が分析された。RNS電極留置部位、発作転帰、術後合併症をデータ分析した。</p>
対象	<p>RNS植込み時点で18歳未満であった56症例の薬剤抵抗性てんかんの若年患者。</p> <p>RNS埋め込み時点で18歳未満であった49症例の小児の薬剤抵抗性てんかん患者。埋め込み時の年齢中央値は15歳で、16名(63%)が男性であった。14名(64%)でMRI病変が認められ、大多数の44名(90%)では事前に侵襲的脳波検査が行われており、最も一般的な方法はSEEGで25名(57%)だった。</p>
目的	18歳未満におけるRNSシステムの有効性・安全性を評価すること
結果	<p>8研究49症例(年齢中央値15歳)におけるRNS植込みでは、フォローアップ期間(中央値22カ月)の時点で、発作頻度減少率が75%(中央値)、レスポンド率(発作回数が50%以下に減少したもの)の割合は80%であった。</p> <p>合併症として感染が4症例(8%)報告されたが、血種や術後の神経障害の報告はなかった。現在の臨床エビデンスは、難治性小児てんかんに対するRNSの有望な安全性と有効性を支持するものであるとされた。</p>
(参照文献1)	
書誌事項	Nagahama Y. et al: Neurosurgery 89:997-1004, 2021 <sup>1</sup>
試験・研究デザイン	<p>包括的な文献調査結果に自施設症例を加えた、小児てんかん(18歳未満)に対するRNS植込みについて、発作頻度の減少を対象とした多施設共同研究</p> <p>小児におけるRNS治療に関する文献には限りがある。本研究でRNSにより治療を受けた小児期発症の薬剤耐性てんかん患者を5施設の米國小児科センターで遡及的に特定。日常生活に支障を引き起こす発作と合併症の軽減が18歳未満の小児および18歳以上の若年成人を対象に評価し、成人患</p>

	者に関する先行文献と比較分析した。
対象	RNS 植込み時点で 18 歳未満であった 56 症例の薬剤抵抗性てんかんの若年患者。 小児期発症の薬剤抵抗性てんかんを有し、2020 年 4 月以前に RNS 埋め込み術を受けたすべての患者が特定され、計 35 名が対象となった。以前にてんかん手術歴がある患者、また推測されるてんかん領域の部分切除を同時に受けた患者も本研究に含まれた。被験者の 17 名は RNS 埋め込み時に 18 歳未満(最年少 3 歳)、18 名は若年成人であり平均手術時年齢は 16.6 歳、34%は女性であった。平均有病期間は 9.9 年、RNS 前の手術介入の内訳は 10 名(28.6%)で焦点切除、4 名(11.4%)で VNS 埋め込みであった。全ての患者で RNS 前に侵襲的頭蓋内モニタリングを施行した。
目的	18 歳未満における RNS システムの有効性・安全性を評価すること
結果	8 研究 49 症例(年齢中央値 15 歳)における RNS 植込みでは、フォローアップ期間(中央値 22 カ月)の時点で、発作頻度減少率が 75%(中央値)、レスポンド率(発作回数が 50%以下に減少した患者の割合)は 80%であった。 合併症として感染が 4 症例(8%)報告されたが、血種や術後の神経障害の報告はなかった。 現在の臨床エビデンスは、難治性小児てんかんに対する成人同等の RNS の有望な安全性と有効性を示唆するものである
(参照文献 17)	
書誌事項	Sprengers M. et al. : Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul; 2017(7) : CD008497. 17
試験・研究デザイン	てんかんにおける脳深部・脳表刺激装置に関する治験データを中心としたシステマティックレビュー 以下の電子データベース(Cochrane Epilepsy Group Specialized Register、Cochrane Central Register of Controlled Trials、PubMed、ClinicalTrials.gov、the WHO International Clinical Trials Registry Platform)より検索を実施。刺激部位の異なる計 12 件の RCT ランダム化比較試験(質的統合)が特定され、そのうち 11 件では 1~3 ヶ月間の頭蓋内神経刺激と偽刺激を比較。研究包含基準を満たしかつ適切なデータ抽出可能であった計 10 研究が最終的に量的解析(メタ分析)対象となった。4 名のレビュー著者が独立して対象となる試験を選択。2 名のレビュー著者が独立して関連データを抽出し、試験の質と全体的な証拠の質を評価した。調査された結果は、発作消失、レスポンド率、発作頻度減少率、有害事象、神経心理学的転帰および QOL であった。結果は臨床的多様性を理由に異なる頭蓋内ターゲット毎に別々に分析および報告された。
対象	てんかんにおける脳深部・脳表刺激装置の RCT データ 焦点発作、全般発作、またはその両方を伴う薬剤抵抗性てんかん患者(過

	去に抗てんかん薬以外の治療（切除手術や迷走神経刺激療法など）を受けた患者も含む。）であり、薬剤抵抗性てんかん患者における脳深部または皮質刺激を調査したランダム化対照比較試験が対象となった。盲検化、非盲検化の両方が当レビューの試験対象患者基準として考慮。
目的	てんかんにおける脳深部・脳表刺激装置の有効性、安全性、忍容性を評価すること
結果	RCTデータの分析において焦点性てんかんに対するDBSによる視床前核刺激、海馬刺激、RNSは、非刺激群と比較刺激開始1-3カ月の間で有意に中程度の発作減少効果を示した。DBSによる視床前核刺激は、患者自己申告での鬱症状と主観的な記憶障害の発生率の高さに関連している。DBSによる海馬刺激、視床中部刺激、側坐核刺激については、有用性・安全性について確固たる結論を下すに十分なエビデンスが無い

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。)

<b>4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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)。</li> <li>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。</li> </ul>	
<input type="checkbox"/> 米国	
ガイドライン名	Practical considerations in epilepsy neurostimulation <sup>34</sup>
発行元	Epilepsia (国際抗てんかん連盟 ILAE 学会誌 Epilepsia 掲載)
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<p>デバイス選択に関する記載(Figure2) :</p> <p>複数の緩和治療デバイス選択のアルゴリズムでは、RNSは①18歳以上の薬剤抵抗性てんかんで、②焦点の数が2以下であり、切除/凝固術の適応候補になりうるが長期的な脳波記録が望ましいと判断される患者、もしくは切除/凝固術の適応候補にならず頭蓋内の脳波記録が望ましい患者、DBS・VNSでは効果がない患者が対象となる。</p> <p>デバイス選択に影響しうる要素に関する記載(Table5) :</p> <p>RNSは下記のような症例・患者においてその適応がFavorable(良好)とされる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>てんかんのタイプ: 2か所以下の焦点性てんかん</li> <li>焦点部位: 前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉に発作起始が疑われるもの</li> <li>併存疾患: 重度の鬱や自殺傾向のある患者、重大な心拍異常のある患者</li> <li>術者視点: 慢性的な頭蓋内記録が望ましい場合</li> <li>患者視点: 頭蓋骨内への刺激装置の留置を好む患者</li> </ol> <p>RNSは下記のような症例・患者においてその適応がLess Favorableとされる。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>てんかんのタイプ: 2か所よりも多い焦点を持つ焦点性てんかん</li> <li>焦点部位: 焦点が同定されないもの</li> <li>併存疾患: 特になし</li> <li>術者視点: 刺激調整の手間がかからないこと、患者自宅での刺激調整が可能なこと</li> <li>患者視点: リスク耐性が低い患者、胸部への刺激装置の植込みを希望する患者</li> </ol>
<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 checked="" type="checkbox"/> 日本	
ガイドライン名	てんかん診療ガイドライン 2018 <sup>35</sup>
発行元	日本神経学会
要望内容に関連する記載箇所とその概要	<p>111 ページ CQ 10-3  植込型頭蓋内刺激療法はてんかん治療に有効か  概要：本邦では未承認だが有効性が期待されている</p> <p>ガイドライン記載の内容を抜粋し、DBS については一部現状の薬事・保険の情報に更新したものを記載する。</p> <p>適切な薬剤治療や外科治療にもかかわらず、発作消失に至らない患者が多数存在する。近年、これらの患者の治療として、植込型頭蓋内刺激療法が注目されている。なお、本邦では 2023 年 12 月に薬剤抵抗性てんかん患者に対し、頭蓋内深部刺激装置(DBS)による視床前核(ANT)刺激の保険適応が承認されている。視床前核刺激は、植込型の刺激装置で両側視床前核を間欠的に刺激する。成人部分発作に対する 3 か月治療で発作減少率の中間値は 40%である。効果は 5 年間持続する可能性がある。有害事象には自覚的なうつ症状や記憶障害などがある。</p> <p>反応性発作起始領域刺激(RNS)は現在本邦では承認されていない。1~2 か所のてんかん発作焦点に深部または硬膜下電極を植え込み、発作起始を検知して自動的に刺激を加える。成人部分発作に対する 3 か月治療で平均発作減少率は 38%である。効果は 5 年間持続する可能性がある。有害事象には頭蓋内出血、創部感染などがある。</p>
ガイドライン名	てんかん専門医ガイドブック改定第 2 版 <sup>26</sup>
発行元	日本てんかん学会
要望内容に関連する記載箇所とその概要	II 各論 第 6 章外科治療・特殊治療 7 その他の植込型電気刺激療法(P333-335)

	<p>ポイント</p> <p>脳を直接刺激する植込型電気刺激療法としては、Closed-Loop system である応答性神経刺激療法(RNS)と Open-loop system であるの深部刺激療法(DBS)がある。RNS は発作を感知して直接てんかん焦点を刺激する。内側側頭葉てんかん、新皮質てんかんいずれに対しても5年以上の長期的な効果が確認されている。</p> <p>RNS の適応</p> <p>18歳以上で1から2個の焦点をもつ薬剤抵抗性の焦点てんかん患者が対象とされているが、実際には小児症例や、3個以上の焦点を持つ症例にも施行されている。焦点切除を行ったが発作が残存した症例、焦点が eloquent area にある症例、両側性内側側頭葉てんかんなどが良い適応と考えられる。現在は VNS との併用も可能になっている。</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 30-50 人/年)、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 万人が抗てんかん発作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<sup>26</sup>。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10~20%であり<sup>20</sup>、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状である。

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、迷走神経刺激療法と頭蓋内深部刺激療法しか存在しない。迷走神経刺激療法による発作消失率は数%であり、約 50-60%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<sup>6,25</sup>。また頭蓋内深部刺激療法(DBS)については、刺激による鬱症状や記憶障害、睡眠障害等の副作用が報告されている。また最近発表された市販後実臨床成績(MORE registry : 2年~5年フォローアップ)では、同一患者群ではない研究内容を比較することには課題があるものの、発作減少率において臨床試験結果と差があり、患者選択(患者 IQ、焦点部位)や施設における DBS 手術の経験が臨床成績に影響しうる可能性が指摘されている<sup>13</sup>。機能面においても、バッテリー寿命が 4-5 年であり刺激装置植込みの為の再手術回数が多くなること、発作毎の脳波記録が行われず脳波の活用が限定的であることなどに課題がある

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 1 年で 44%、2 年で 53%の発作頻度減少をもたらしている<sup>36</sup>。さらに近年発表された市販後の多施設共同研究<sup>9</sup>の結果では、発作軽減率は、1 年時点で 67%、2 年時点で 75%、3 年時点で 82%であり、レスポonder率(発作が術前の 50%以下に低下した患者)の割合は 1 年時点で 66%、2 年時点で 77%、3 年時点で 84%であった。治験<sup>16</sup>及び市販後の多施設共同研究において<sup>9</sup>の両方において 30%は迷走神経刺激療法を行ってきた患者である。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。

(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。)  
米国承認済みの為、該当せず

## 5-2. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)
- 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(WHO)でも 2015 年にはあらためて重点課題として取り上げられ、WHO は 2022 年 5 月 27 日の総会において、領域横断的なてんかんと神経疾患の世界的行動指針 IGAP : intersectional treatment plan on epilepsy and other neurological disorders) を採択、加盟国に対しててんかんの啓発、診療へのアクセス、てんかん診療の質の向上を求めている<sup>37</sup>。

特に、薬剤抵抗性てんかんは、現在使用可能な抗てんかん発作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発作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

(別添様式1)

めに、実際に行われる件数は本邦全体で年間 1,200 件程度に留まっている。

本装置を用いた治療の対象である「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大きい。
2. 「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研修施設の内、てんかんの治療・緩和外科手術(年間5症例以上、含む VNS 留置・交換)と頭蓋内脳波検査手術(年間5症例以上、定位的装置による深部電極での評価1症例以上を含む)を実施している施設」などが妥当と考えられる。
3. 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

(別添様式1)

なっている。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な条件や内容が設定されている。受講資格として装置の植込みを行う医師として、てんかん外科手術(切除術、離断術、頭蓋内脳波検査、VNS)の症例経験が10症例以上ある脳神経外科専門医で関連学会の認定講習会を受講した医師、機器のプログラミング・調整を行う医師として関連学会の認定講習会を受講した医師を検討している。

### 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なので、非専門医には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評価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】



(別添様式1)

治験実施中 治験計画届の提出年月日：

承認申請予定なし 理由：

### 7-3. 学会による協力

- ・ 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。

可  否

(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

ア  イ  ウ (該当しない)

疾患の重篤性

ア  イ  ウ  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】

#### 引用文献一覧

- <sup>1</sup> Nagahama Y. et al., Real-World Preliminary Experience With Responsive Neurostimulation in Pediatric Epilepsy: A Multicenter Retrospective Observational Study *Neurosurgery* 89:997-1004, 2021
- <sup>2</sup> Singh R. K. et al., Responsive neurostimulation in drug resistant pediatric epilepsy: findings from the epilepsy surgery subgroup of the pediatric epilepsy research consortium, *Pediatr Neurol.* 2023 Jun:143:106-112.
- <sup>3</sup> Kerezoudis P. et al., Safety and efficacy of responsive neurostimulation in the pediatric population: Evidence from institutional review and patient-level meta-analysis, *Epilepsy Behav.* 2022 Apr:129:10864
- <sup>4</sup> Meador K. J. et al., Quality of life and mood in patients with medically intractable epilepsy treated with targeted responsive neurostimulation, *Epilepsy Behav.* 2015 Apr:45:242-7.
- <sup>5</sup> 稲次基樹ほか, 新規抗てんかん薬時代でのてんかん外科治療 —てんかん外科への neuromodulation の導入, *脳神経外科ジャーナル*, 37 巻 7 号 2022
- <sup>6</sup> Fisher B. et al., Responsive Vagus Nerve Stimulation for Drug Resistant Epilepsy: A Review of New Features and Practical Guidance for Advanced Practice Providers, *Front Neurol.* 2021 Jan 15:11:610379
- <sup>7</sup> 迷走神経刺激装置 SenTiva 医療機器承認番号 : 30200BZI00017000 添付文書
- <sup>8</sup> Englot D. J. et al., Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy, *Neurosurgery*, 79(3): 345-353. 2016

- 
- <sup>9</sup> Razavi B. et al., Real-world experience with direct brain-responsive neurostimulation for focal onset seizures, *Epilepsia*. 2020;61:1749-1757.
- <sup>10</sup> Skrehot H. C. et al., Review neuro-stimulation in focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis, *Epilepsy Behav.* 2023 May;142:109182
- <sup>11</sup> Salanova V. et al., The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy, *Epilepsia*. 2021;62:1306-1317.
- <sup>12</sup> Nair D. R. et al., Nine-year prospective efficacy and safety of brain responsive neurostimulation for focal epilepsy, *Neurology*, 2020;95:e1244-e1256
- <sup>13</sup> Peltola J. et al., Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus in drug resistant epilepsy in the MORE multicenter patient registry, *Neurology*. 2023 May 2;100(18):e1852-e1865.
- <sup>14</sup> Alomar S. A. et al., Different modalities of invasive neurostimulation for epilepsy, *Neurological Sciences*, (2020) 41:3527-3536
- <sup>15</sup> Tröster A. I. et al, Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy, *Seizure* 45 (2017) 133-141
- <sup>16</sup> Morrell M. J. et al., Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy, *Neurology*, 2011;77:1295;
- <sup>17</sup> Sprengers M. et al., Deep brain and cortical stimulation for epilepsy, *The Cochrane database of systematic reviews* 2017, Issue 7. Art. No. : CD008497.
- <sup>18</sup> Ostendorf A. P et al., United States Epilepsy Center Characteristics: A data analysis from the national association of epilepsy centers, *Neurology*, 2022 Feb 1;98(5):e449-e458.
- <sup>19</sup> 前澤 聡ほか、てんかん外科の現状と展望 現代医学 69 巻 2 号, 公益社団法人愛知県医師会 2022
- <sup>20</sup> Dugan P. et al., Derivation and initial validation of a surgical grading scale for the preliminary evaluation of adult patients with drug - resistant focal epilepsy, *Epilepsia*, 58(5):792-800, 2017
- <sup>21</sup> Wiebe S. et al., A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy, *N Engl J Med* 2001;345:331-8
- <sup>22</sup> Brown M. G. et al., Concurrent brain-responsive and vagus nerve stimulation for treatment of drug-resistant focal epilepsy, *Epilepsy Behav.* 2022 April ; 129: 108653
- <sup>23</sup> Engel J. et al. Practice parameter temporal lobe and localized neocortical

---

resections for epilepsy. *Epilepsia*, 44(6):741-751, 2003

<sup>24</sup> Jobst B.J. et al., Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas, *Epilepsia*, 58(6):1005-1014, 2017

<sup>25</sup> Kawai K. et al., Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry, *Epileptic Disord* 2017; 19(3): 327-38

<sup>26</sup> 池田昭夫ほか、てんかん専門医ガイドブック改定第2版 診断と治療社 2020

<sup>27</sup> Kossoff E. H. et al., Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group, *Epilepsia*, 50(2):304-317, 2009

<sup>28</sup> Bergey G. K. et al., Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 84(8): 810-817, 2015

<sup>29</sup> Geller E. B. et al., Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 58(6): 994-1004, 2017

<sup>30</sup> Sun F. T. et al., The RNS System: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Expert Rev. Med. Devices* 11(6): 563-572, 2014

<sup>31</sup> Loring D. W. et al., Differential neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for partial-onset epilepsy. *Epilepsia* 56(11): 1836-1844, 2015

<sup>32</sup> Quigg M et al., Interrater reliability in interpretation of electrocorticographic seizure detections of the responsive neurostimulator. *Epilepsia* 56(6): 968-971, 2015

<sup>33</sup> King-Stephens D. et al., Lateralization of mesial temporal lobe epilepsy with chronic ambulatory electrocorticography. *Epilepsia* 56(6): 959-967, 2015

<sup>34</sup> Simpson H. D. et al., Practical considerations in epilepsy neurostimulation *Epilepsia*. 2022 October ; 63(10): 2445-2460

<sup>35</sup> 日本神経学会、てんかん診療ガイドライン 2018、 111 ページ CQ 10-3、医学書院 2018

<sup>36</sup> Heck C. N. et al., Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: Final results of the RNS system pivotal trial, *Epilepsia*, 55(3):432-441, 2014

<sup>37</sup> World Health Organization, Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders 2022-2031 ISBN 978-92-4-007662-4 (electronic version) World

(別添様式1)

---

Health Organization 2023