

令和5年6月12日
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

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] メドトロニック Percept PC
[申請者] 日本メドトロニック株式会社
[申請日] 令和4年10月17日

【審議結果】

令和5年6月12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。

本承認事項一部変更承認申請については、使用成績評価の対象としては指定せず、承認することが適当である。

なお、これまでと同様の条件を付すことが適当である。

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。

審査報告書

令和5年5月23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]: メドトロニック Percept PC
- [申請者]: 日本メドトロニック株式会社
- [申請年月日]: 令和4年10月17日
(医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [特記事項]: 優先審査
- [審査担当部]: 医療機器審査第二部

審査結果

令和5年5月23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]: メドトロニック Percept PC

[申請者]: 日本メドトロニック株式会社

[申請年月日]: 令和4年10月17日

(医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)

審査結果

「メドトロニック Percept PC」(以下「本品」という。)は、脳深部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(以下「DBS」という。)に使用する植込み型電気刺激装置である。本申請は、電極リードの留置部位として視床前核(以下「ANT」という。)を新たに加えることで、薬剤抵抗性てんかんにおける焦点性てんかん発作の軽減を使用目的に追加するための医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請である。

本申請に当たり、本品による電気刺激部位にANTが加えられるが、本品の設計や構成、搭載する機能等には変更はないため、本品に関する非臨床試験成績の添付は省略された。

本品の有効性及び安全性に関する臨床評価として、薬剤抵抗性の焦点性てんかん患者を対象としてDBSが実施された海外臨床試験(以下「SANTE試験」という。)及び公表文献に基づく臨床評価報告書が提出された。

有効性について、SANTE試験の主要評価項目「総てんかん発作頻度の減少」は、対照群に比較して治療群の優越性が示され、主要評価項目が検証された。DBSによる発作頻度の減少効果が認められ、装置の植込み後7年目まで継続することも確認された。SANTE試験以外の臨床試験に関する文献においてもSANTE試験と同様の結果が確認された。また、本品と同じ臨床的位置づけとなる既存療法である迷走神経刺激療法(以下「VNS」という。)と比べても遜色ない治療成績であった。

安全性について、SANTE試験及び提出された文献において未知の有害事象の報告はなく、確認された有害事象は、本品の既承認適応である振戦やジストニア等における有害事象と同様であった。SANTE試験において、うつ病及び記憶障害の発現が対照群に比べ治療群に有意に多く確認された。ANT刺激によるものと考えられたが、いずれも軽度又は中等度であり、刺激の調整により回復した例も認められた。本品の対象は、治療に難渋する薬剤抵抗性焦点性てんかんであることを踏まえると、当該リスクについては、注意喚起をした上で、

適切な患者選択を行うことにより臨床的に許容可能と判断した。

本品の対象は、薬物療法が奏功せず、治療に難渋する焦点性てんかん患者であることを踏まえると、本品を用いた DBS 治療のベネフィットはそのリスクを上回り、新たな治療選択肢としての有用性は高いと判断した。

なお、DBS は本邦で既に承認されている医療機器であるため、植込み手術や長期埋植に関して十分な使用実績がある。加えて、薬剤抵抗性焦点性てんかんに対しては、本品と同じ臨床的位置づけで使用される VNS による治療が国内で確立しており、適応の判断を含め、本品を適切に国内に導入するための医療体制は既に整備されていると考える。ANT を電気刺激する機器は国内初となるが、脳の構造・機能に人種差、民族差はなく、提出された臨床評価報告書及び海外使用実績より評価可能と考えられることから、本適応の追加に当たり使用成績調査は不要と判断した。

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、これまでと同様の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品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。本申請にて追加となる使用目的を下線にて示す。

<使用目的>

- 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の軽減に使用する。
 - ・ 振戦
 - ・ パーキンソン病の運動障害
 - ・ ジストニア
- 脳深部（視床前核）に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焦点性てんかん発作（開頭手術が奏功する症例を除く）の軽減に使用する。

<承認条件>

ジストニアに対する使用には、ジストニアの治療に関する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

以上

審査報告

令和5年5月23日

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]: メドトロニック Percept PC
[申請者]: 日本メドトロニック株式会社
[申請年月日]: 令和4年10月17日
(医療機器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
(下線部追加) 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いる。
・振戦
・パーキンソン病の運動障害
・ジストニア
また、脳深部（視床前核）に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焦点性てんかん発作（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）の軽減に使用することを目的としている。
[特記事項]: 優先審査

[目次]

1. 審議品目の概要	6
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要	6
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	7
ロ. 設計及び開発に関する資料	10
ハ. 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	10
ニ. リスクマネジメントに関する資料	11
ホ. 製造方法に関する資料	11
ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料	11
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	42
チ. 法第63条の2第1項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	42
3. 総合評価	43

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
ANT	Anterior nucleus of thalamus	視床前核
CAP	Continued therapy access phase	連続治療アクセス期間
DBS	Deep brain stimulation	脳深部刺激療法
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
EOS	End of service	刺激装置の使用終了
ERI	Elective replacement indicator	刺激装置の交換指標
GEE	Generalized estimating equation	一般化推定方程式
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
LTFU	Long term follow-up	長期フォローアップ期間
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国のガイドライン
PMA	Premarket approval	米国における市販前承認
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy	てんかん患者の予期せぬ突然死
VNS	Vagus nerve stimulation	迷走神経刺激療法

1. 審議品目の概要

「メドトロニック Percept PC」(以下「本品」という。)は、脳深部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(以下「DBS」という。)に使用する植込み型電気刺激装置である。刺激装置、患者用プログラマ、コミュニケータ及び附属品(トルクレンチ及びコネクタプラグ)から構成されている(図1)。本品は、薬物療法で十分に効果が得られない振戦、パーキンソン病又はジストニアの症状の軽減を目的として令和2年5月21日に承認されている(承認番号30200BZX00163000)。本医療機器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、電極リードの留置部位として視床前核(以下「ANT」という。)を新たに加えることで、薬剤抵抗性てんかんにおける焦点性てんかん発作の軽減を使用目的に追加することを目的とする申請である。本一変申請に当たり、本品による電気刺激部位にANTが加えられるが、本品の設計や構成部品、搭載する機能等に変更はない。



図1 本品の外観図

2. 提出された資料の概略及び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及び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要は、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日付け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. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

てんかんは、脳を原因とする慢性的な疾患で、乳児から高齢者まで幅広い年齢層に認められ、人口の約 1%に発生するとされている。てんかんの症状は、脳内発作の発生部位により様々であり、本人の意思とは無関係に手、足、顔等が勝手に動く、意識がなくなり動かなくなる、不自然な動作をする、意識がなくなって倒れて全身が硬直、けいれんする等の症状がある。

てんかんの分類は、本邦では国際抗てんかん連盟（ILAE）の基準を用いた分類が採用されており、焦点発作及び全般発作の 2 つに大別される。焦点発作は、脳内の局所又は片側に異常興奮が発生することで起きる発作である。脳細胞の一部に異常な興奮が発生することでその組織の担う機能に異常が生じるため、意識障害の有無も含め、興奮発生部位に基づき体や動作、感覚の一部などに多様な症状がみられる。また、脳内の一部で発生した興奮をきっかけに、興奮が脳全体に伝わり、意識を失いけいれんする等の症状に発展する場合もある（二次性全般化発作）。全般発作は、脳の全体に一斉に異常興奮が発生することで起きる発作である。全般発作では、全身の硬直（強直発作）やけいれん（間代発作）等がみられる。通常では 2～3 分で発作は終息するが、連続して発作が発生し長時間に渡る（てんかん重積）と、重篤な後遺症が残る場合がある。また、てんかんは、発生原因によっても分類され、脳内にある何らかの障害や病変が発端となる「症候性てんかん」と原因が不明な「特発性てんかん」の 2 種類に分けられる。てんかんに対する治療方針は、これらの分類や症状に基づき検討される。

てんかんの治療の第一選択は、焦点発作、全般発作ともに薬物療法である。1 種類の薬剤では奏功しない場合や副作用がある場合には、2～3 種類の薬剤を組み合わせるが、約 30%の患者では薬剤が効きにくい、副作用が強い等の理由で症状のコントロールが困難な場合がある。「てんかん診療ガイドライン 2018」（一般社団法人日本神経学会監修）¹では、このような状態が一定期間続く場合、「薬剤抵抗性てんかん」と呼ばれ、外科的治療が検討される。外科的治療には、焦点性てんかんの発作源である脳の一部を切除する外科手術（焦点切除術等）、迷走神経を電気刺激する迷走神経刺激療法（以下「VNS」という。）がある。焦点切除術は、根治治療の可能性があるので第一選択として検討されるが、脳の発作の起始部位を特定できない場合や脳組織の切除による言語障害、記憶障害等のリスクが懸念される場合には、VNS による治療が検討される。VNS は、左頸部迷走神経の電気刺激により、てんかん発作を軽減する緩和的治療法で、焦点発作だけでなく全般発作の患者に対しても有効とされている。

てんかんに対する DBS 治療については、1980 年代に Cooper らにより、脳深部の視床、小脳、ANT 等に電気刺激を与えることで、てんかん発作の緩和効果が得られることが報告された^{2~4}。その後、小脳、尾状核頭部、視床下核、視床正中中心核、ANT 等を候補として

最適化を目的とした検証が進められた。その中でも ANT への刺激は、動物試験にて抗けいれん効果が認められ^{5,6}、ヒトにおいてもてんかんへの有効性が複数報告されるなど⁷⁻⁹、作用機序は未解明な部分があるが、治療効果を示すエビデンスが蓄積されてきた。申請者の海外製造元（米国 Medtronic 社）は、2003 年から ANT を刺激部位とした、てんかんへの DBS の有効性及び安全性を検証するため臨床試験（SANTE 試験）を実施し、本品の前世代品（アクティバ PC）は欧州で 2010 年に CE マークを、2018 年には米国で PMA 承認をそれぞれ取得し、本品は 2020 年にその後継機種として許認可を取得した。

なお、本品については、一般社団法人日本てんかん学会より、てんかんに適応拡大する要望が挙がり、2021 年 11 月「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」において医療ニーズの高い医療機器として選定されている。

(2) 国内外における使用状況

外国における承認取得状況を表 1 に示す。また、2023 年 3 月時点における米国及び欧州を合わせた、てんかんへの使用を目的とした出荷数は 1 台であった。

表 1 外国における許認可の状況

使用目的	医療機器名	国名	許可年月日
薬剤抵抗性（3 剤以上）の焦点性てんかん（二次性全般化発作含む）と診断された 18 歳以上の患者に対し、ANT を両側刺激し発作頻度を減らすことを目的とする。	Percept PC	米国	2020 年 6 月 24 日
		EU	2020 年 1 月 2 日

国内において、本品は、薬物療法で十分に効果が得られない振戦等に対する DBS 治療機器として承認を取得しており、当該適応において 2020 年 7 月の発売開始から 2023 年 3 月までに 1 台販売されている。

(3) 国内外における不具合の発生状況

2023 年 3 月時点までのてんかんに使用した際の欧州及び米国で報告された不具合及び有害事象は 1 件であり、重篤度別の内訳は死亡 0 件、重篤 1 件、非重篤 1 件及び重篤度不明 0 件であった。出荷数に対する事象の内訳及び発現率は表 2 のとおりである。

死亡 0 例のうち、0 例は本品との関連性が否定されたが、0 例は原因不明であり、てんかん患者の予期せぬ突然死（以下「SUDEP」という。）の可能性があるとされた。てんかん発作が 4.96%認められ、ANT 刺激との関連が疑われる症状として、認知の変化 1.88%、うつ病及び記憶喪失が各 0.60%、不安 0.50%、意識の喪失及び混乱／失見当識が各 0.20%認められた。また、てんかん発作による運動機能への影響により生じた可能性のある事象として転倒が 1.09%、骨折が 0.20%認められた。

表 2 外国における死亡又は重篤な有害事象等の発生状況

事象名	発生件数	%
死亡		
死亡		0.10%
死亡、機器の関連なし		0.20%
重篤		
てんかん発作 *		4.96%
バッテリーの消耗又は EOS		1.98%
認知の変化 *		1.88%
治療効果減弱		1.09%
転倒 *		1.09%
治療効果なし		1.09%
感染		0.99%
刺激装置の移動		0.89%
疼痛		0.89%
うつ病 *		0.60%
記憶喪失 *		0.60%
睡眠障害		0.60%
低インピーダンス又は短絡		0.50%
不安 *		0.50%
過敏症		0.30%
刺激感		0.30%
視覚障害		0.30%
出力エラー		0.30%
髄膜炎		0.30%
熱		0.30%
ERI 又はローバッテリーステータス		0.20%
プログラミング不具合		0.20%
意識の喪失 *		0.20%
炎症		0.20%
過剰な刺激		0.20%
規制外/設定不能		0.20%
血腫		0.20%
倦怠感		0.20%
骨折 *		0.20%
混乱/失見当識 *		0.20%
振戦		0.20%
神経学的欠損/機能障害		0.20%
早期の ERI		0.20%
頭痛		0.20%
不全失語症		0.20%
歩行困難		0.20%
麻痺		0.20%
不明		1.59%
その他		3.97%
重篤度不明		
侵食		0.10%
感染		0.10%
併用機器の不具合		2.58%
総計		31.45%

* てんかんの疾患に関連する可能性がある重篤な有害事象

国内において、既承認の適応に対する使用における 2023 年 4 月までに報告された不具合は●件であり、抵抗値異常●件（0.60%）、電池の早期消耗●件（0.20%）、予期しない EOS●件（0.10%）、通信不良●件（0.10%）及びリードの固定不良●件（0.10%）であった。

<総合機構における審査の概要>

いずれの事象も既知事象であり、てんかんの疾患に関連する可能性がある事象又は DBS による刺激に伴う事象と考えられることから、後述のへ項で併せて評価する。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本品の性能及び安全性に関する規格について、本一変申請に伴う変更はなく、従前の仕様が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の設計に変更がなく、追加する適応に関する使用方法に大きな変更はないことから、従前の仕様とすることは妥当と判断した。

(2) 物理的、化学的特性、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性等に関する資料

<提出された資料の概略>

本一変申請において、本品の設計に変更はなく、追加で実施した検証等はないことから、物理的、化学的特性、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、安定性、耐久性、性能及び使用方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の設計に変更がなく、使用方法も従来の方法と同等であることから、各資料を省略することは妥当と判断した。

ハ. 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

<提出された資料の概略>

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（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の基本要件への適合性について審査した。

注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による利用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）について定めた第 17 条への適合性については、後述のへ項「臨床試験

成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」の「総合機構における審査の概要」で述べるように、使用者が本品のリスクを理解した上で、適切な患者選択を行うことが重要であるため、注意事項等情報等で情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

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」に準じ、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。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、前述の八項「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」の「総合機構における審査の概要」で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

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

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の製造方法に関する資料を省略することは妥当と判断した。

ヘ. 臨床試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

＜提出された資料の概略＞

本申請における臨床評価に関する資料として、米国において実施された薬剤抵抗性の焦点性てんかんに対して本品の有効性及び安全性を評価した臨床試験「SANTE試験」並びに公表文献を基に作成された臨床評価報告書が提出された。

(1) SANTE試験（実施期間2003年～2018年）

SANTE試験は、成人の薬剤抵抗性焦点性てんかん（二次性全般化発作を含む。）と診断された患者に対する補助療法として、DBSを用いたANTへの両側刺激の有効性及び安全性を評価する目的で、米国の17施設で多施設共同前向き無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された。本臨床試験の主な選択基準及び除外基準は表3のとおりである。

表3 SANTE 試験の主な選択基準及び除外基準

<p>主な選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 二次性全般化発作の有無に関わらず焦点発作がある。てんかんの臨床的記述と少なくとも1つの事象を確認したビデオ/臨床脳波検査 (EEG) を含む過去の検査診断に基づく治験責任医師の最終判断。 2) ベースライン期間中、月平均6回以上の焦点発作 (二次性全般化発作の有無に関わらない) がある。 3) 抗てんかん薬への薬剤抵抗性 (少なくとも3種類以上の薬剤が不適応) がある。 4) 1~4種類の抗てんかん薬を服薬している。 5) 18~65歳 (リード植込み時点)
<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 解剖学的に発作起始部位が複数 (3か所以上) ある。 2) 症候性全般化発作がある。 3) ベースライン評価前30日以内での抗てんかん薬の服用中止・開始がある、又はベースライン評価前14日以内での抗てんかん薬の変更 (例: 1日総投与量や配合) がある。フェノバルビタール、プリミドン、ゾニサミドを服用している被験者にベースライン評価前30日以内での変更があった場合は除外する。 4) ベースライン評価前3か月以内に48時間以内でのレスキュー薬 (例: 急性ベンゾジアゼピン) を3回又はそれ以上の服薬がある。 5) ベースライン評価前3か月以前に1日平均10回以上の複雑焦点発作がある。 6) ベースライン評価前12か月以内にけいれんを伴うてんかん重積状態がある。 7) 心因性/非てんかん発作の診断歴がある。 8) 側頭葉部分切除術又は病巣切除術の外科治療候補があり、その手術を受ける意思がある。 9) ベースライン評価前5年以内に進行可能性のある脳神経状態 (進行可能性が高い脳腫瘍、活動性脳炎、活動性髄膜炎又は膿瘍、動静脈奇形又は海綿体血管腫など) を示すMRI画像がある。 10) 脳に影響を与える進行性又は変性性神経障害の診断がある。 11) 体内に電気刺激による医療機器 (心臓ペースメーカー、脊髄刺激装置など)、又は頭部に金属製インプラント (動脈瘤クリップ、人工内耳など) が植え込まれている。なお、ベースライン評価前最低30日間は迷走神経刺激 (VNS) をオフとし、被験機器植込み時又は植込み前にVNS除去に同意した被験者は除外しない。

本臨床試験において157例の患者が登録され、12週間のベースライン期間を経て、植込み基準を満たした患者110例に対して刺激装置及び電極リードが植え込まれた (表4)。刺激装置は、本品の前世代品である米国Medtronic社の「7426型 Solettra」 (本邦既承認品「アイトレルII」 (承認番号21100BZY00563000))、「7428型 Kinetra」 (本邦未承認)、「37601型 アクティバPC」 (本邦既承認品「アクティバ PC」 (承認番号22800BZX00343000)) 又は「37612型 アクティバRC」 (本邦既承認品「アクティバ RC」 (承認番号22300BZX00412000)) のいずれかが使用された。

表 4 各群の患者背景

	治療群		対照群		p 値
	例数	%	例数	%	
性別					
男	25	46.3%	30	54.5%	0.389
女	29	53.7%	25	45.5%	
てんかん治療薬使用数					
1	6	11.1%	6	10.9%	0.287
2	25	46.3%	28	50.9%	
3	23	42.6%	18	32.7%	
4	0	0.0%	3	5.5%	
てんかん治療歴					
VNS 植込み	21	38.9%	28	50.9%	0.389
焦点切除術	11	20.4%	16	29.1%	0.292
発作タイプ*					
複雑部分	51	94.4%	50	92.6%	0.716
二次性全般化	38	70.4%	46	85.2%	0.115
単純部分	37	68.5%	36	66.7%	0.839
全般化	3	5.6%	2	3.7%	0.679
その他	0	0.0%	1	1.9%	1.000
発作起源**					
側頭葉	35	64.8%	30	54.5%	0.331
前頭葉	15	27.8%	15	27.3%	1.000
広汎/多焦点	5	9.3%	5	9.1%	1.000
頭頂葉	5	9.3%	5	9.1%	1.000
後頭葉	2	3.7%	3	5.5%	1.000

* 被験者は1つ以上の発作タイプを経験している。

** 被験者は1つ以上の発作起源を有している。

刺激装置及び電極リードの植込みから 4 週間後、治療群（刺激ありⁱ）と対照群（刺激なしⁱⁱ）に 1 : 1 の比率で無作為化割付けが行われ、12 週間の盲検化期間（植込みから 16 週間後）として治療群及び対照群の有効性及び安全性が検証された。その後、対照群も刺激を開始し、36 週間の非盲検化期間（植込みから 52 週間後）として有効性及び安全性が評価された。さらに、長期フォローアップ期間（以下「LTFU」という。）及び連続治療アクセス期間（以下「CAP」という。）として長期的な有効性及び安全性に関する情報が収集された。LTFU は、米国 PMA 申請に必要なデータの収集が整う時点までのフォローアップ期間、CAP は、これが整った後のフォローアップ期間であり、各期間における被験者数の推移は図 2 のとおりである。

ⁱ 刺激出力：5 V、周波数：145 Hz、パルス幅：90 μs、サイクリング：オン 1 分・オフ 5 分

ⁱⁱ 刺激ありの設定パラメータのうち、刺激出力を 0 V とした。

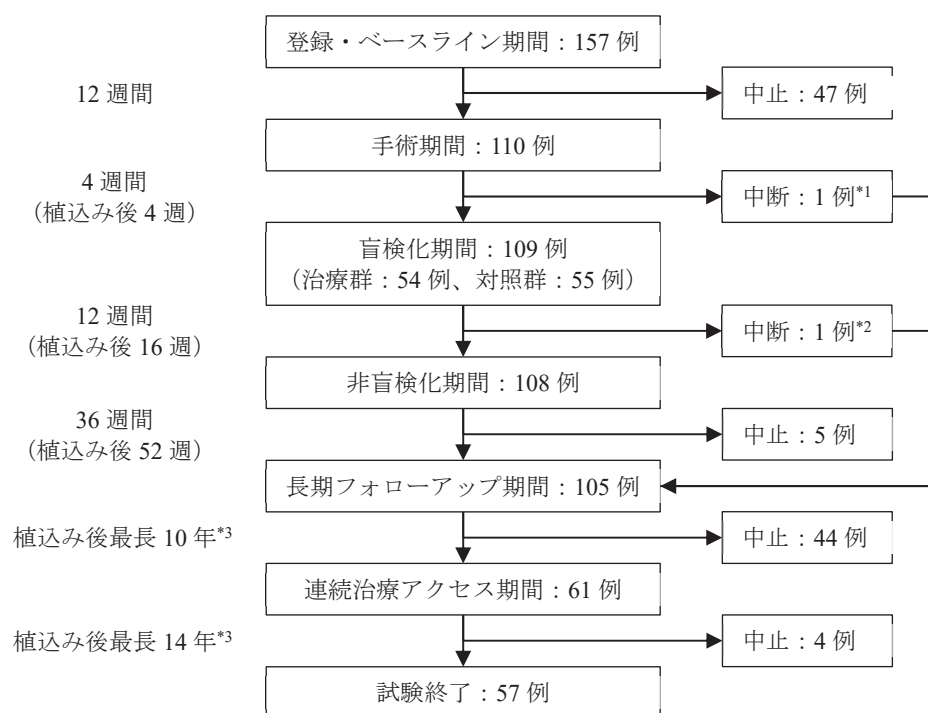


図 2 観察期間ごとの被験者数

- *1 術後感染により機器を摘出。感染症の回復後、長期フォローアップ期間（植込み後 13 か月）から刺激を開始した。
- *2 盲検化期間中に感染症が進展し機器を摘出。感染症の回復後、長期フォローアップ期間（植込み後 13 か月）から観察を再開した。
- *3 被験者のフォローアップは米国承認又は試験終了までと規定していたため、長期フォローアップ期間及び連続治療アクセス期間での観察期間は被験者ごとに異なる。

1) 有効性の評価について

本試験の主要評価項目は、ベースライン期間に対する総てんかん発作頻度が対照群と比較して減少することとされ、副次評価項目としてレスポンス率、てんかん発作の非発生日数及び非発生間隔、並びに治療失敗率が設定された。

① 主要評価項目：総てんかん発作頻度の減少

主要評価項目として設定された、ベースライン期間に対する総てんかん発作頻度について、一般化推定方程式 (GEE) モデルを用いた解析の結果、1 月当たりの発作回数は治療群が 17.5 回/月であったのに対して、対照群は 21.1 回/月で、全盲検化期間での対照群に対する治療群の総てんかん発作頻度は 17.0%減少し、対照群に対する治療群の優越性が検証された (Wald 検定に基づく p 値 0.045)。また、ベースライン期間に対する総てんかん発作頻度の中央値について、盲検化までの期間では両群ともに初期に改善がみられた後、対照群では盲検化期間を通じて継続的な改善はなかったが、治療群では盲検化期間を通じて継続的な改善が認められた。盲検化期間終了時点では対照群が 14.5%減少であったのに対し、治療群は 40.4%減少であった (図 3)。

術後 1 年の総てんかん発作頻度 (中央値) 及び術後 7 年までの総てんかん発作頻度 (中央値) の減少率については、図 4 及び図 5 のとおりである。

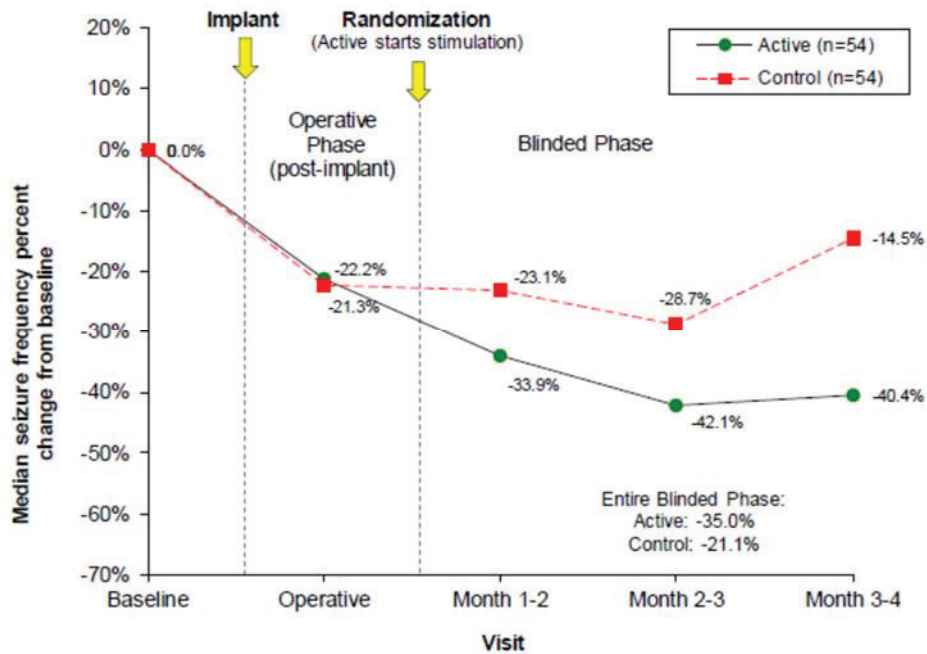
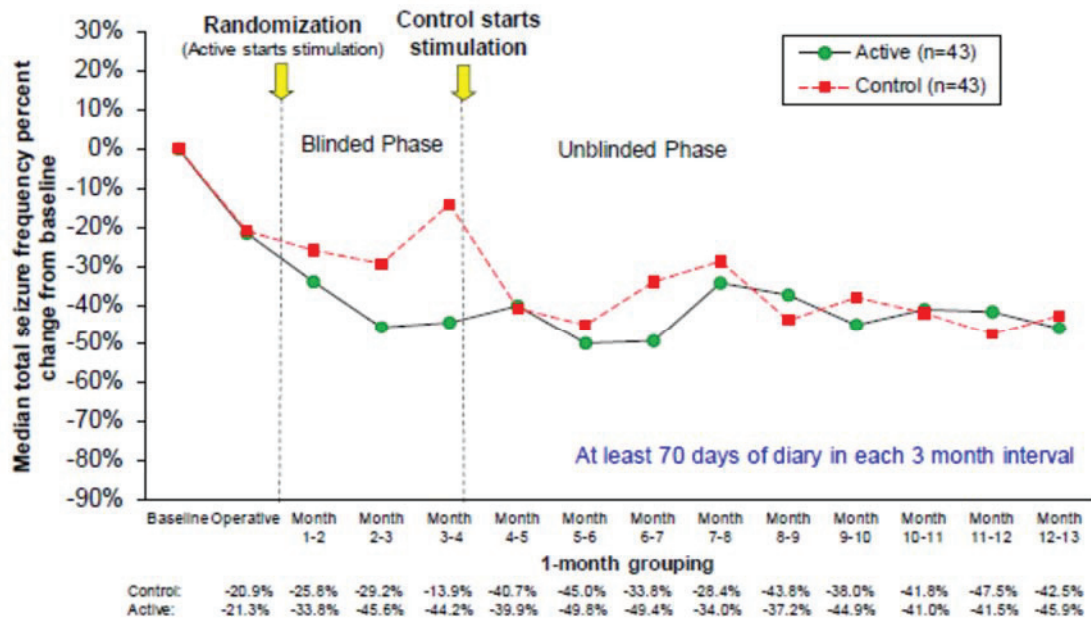


図3 ベースライン期間に対する総てんかん発作頻度（中央値）の変化（盲検化期間）



Negative values indicate a seizure frequency reduction compared with baseline.

図4 ベースライン期間に対する総てんかん発作頻度（中央値）の変化（術後1年）

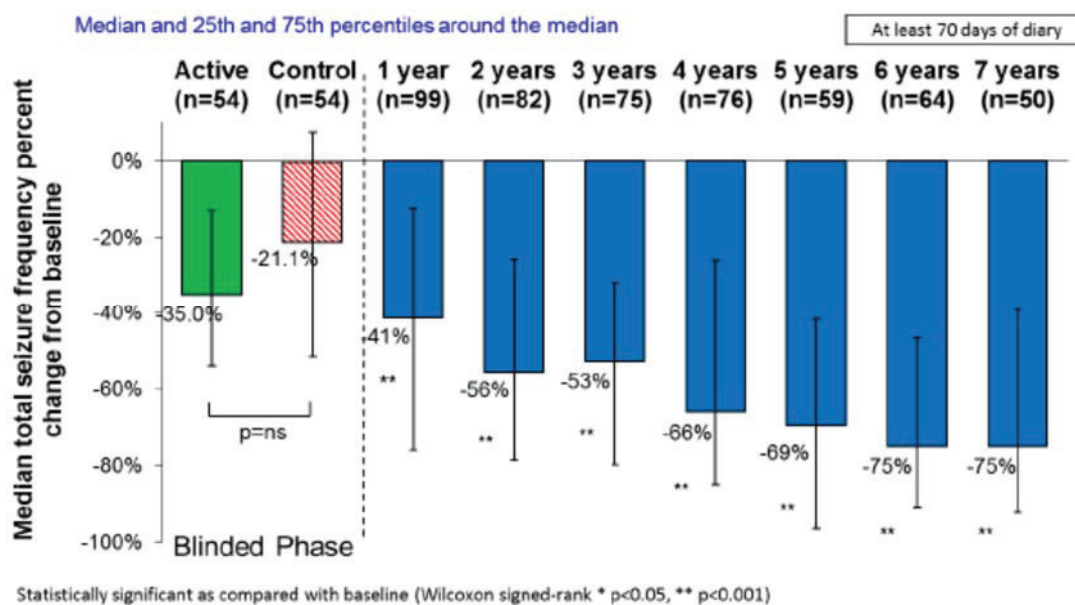


図5 ベースライン期間に対する総てんかん発作頻度（中央値）の変化（術後7年）

② 副次評価項目：レスポonder率

本試験における「レスポonder」は、ベースライン期間と比較して発作頻度が50%以上減少した被験者と定義された。盲検化期間における治療群のレスポonder率は29.6%、対照群は25.9%であり、両群間で統計学的な有意差はみられなかったが（Fisherの正確確率検定に基づくp値0.830）、LTFUでのレスポonder率は、術後1年目で43%、術後7年目では74%と増加した（図6）。

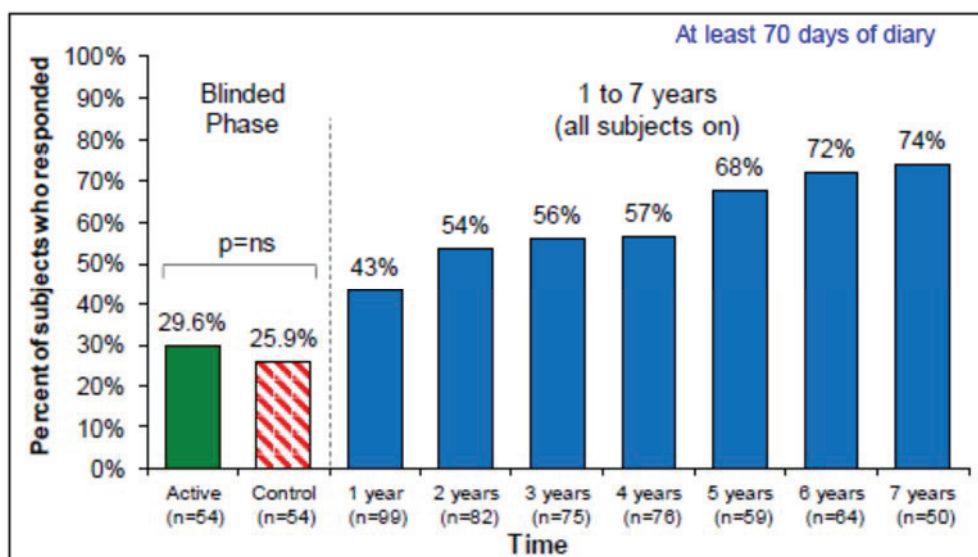


図6 レスポonder率

③ 副次評価項目：盲検化期間中における発作の非発生日数及び発作の非発生間隔

盲検化期間中における発作の非発生日数及び発作の非発生間隔については、表5のとおりであった。また、治療群と対照群の結果を比較した結果、統計学的な有意差はみられな

かった。なお、植込み被験者の 18% (20/110 例) に 6 か月以上の発作の非発生間隔がみられ、うち 9 例では 2 年以上の非発生間隔であった。

表 5 発作の非発生日数及び発作の非発生間隔

群	症例数	ベースライン	盲検化期間	変化率	変化率 (中央値)	p 値*
盲検化期間中での発作の非発生日数 (日)						
治療群	50	46.8 ± 20.9	57.2 ± 20.0	124.5% ± 446.1%	15.3%	0.112
対照群	50	44.5 ± 23.5	51.7 ± 24.6	60.0% ± 208.5%	8.8%	
盲検化期間中での発作の非発生間隔 (日)						
治療群	54	8.0 ± 4.5	11.8 ± 9.0	59.8% ± 98.2%	35.0%	0.768
対照群	54	8.7 ± 6.2	13.4 ± 14.1	63.9% ± 121.7%	25.0%	

* Wilcoxon の順位和検定

④ 副次評価項目：治療失敗率

本試験における「治療の失敗」は、①盲検化期間中、48 時間以内に 3 回以上のレスキュー薬の服薬、②盲検化期間中、てんかん性けいれんのエピソード 3 回、のいずれかに該当した被験者と定義された。治療群、対照群ともに、治療の失敗はなかった。

⑤ その他の評価：VNS 治療歴のある被験者に対する有効性評価

薬剤抵抗性てんかんに使用される VNS の治療歴を有する被験者 (49 例) における本品の有効性について評価された。なお、DBS システム植込みの手術時に全例で VNS の刺激装置の抜去及び VNS リードの絶縁等の処置が行われた。

症例数も限られるため、VNS の治療歴の有無に関わらず、治療群と対照群間の発作頻度に有意差は示されなかったが (治療歴あり; p 値 0.158、治療歴なし; p 値 0.516)、いずれも術後 7 年まで発作頻度は減少し、ベースラインとの統計学的な有意差が認められた (図 7、8)。

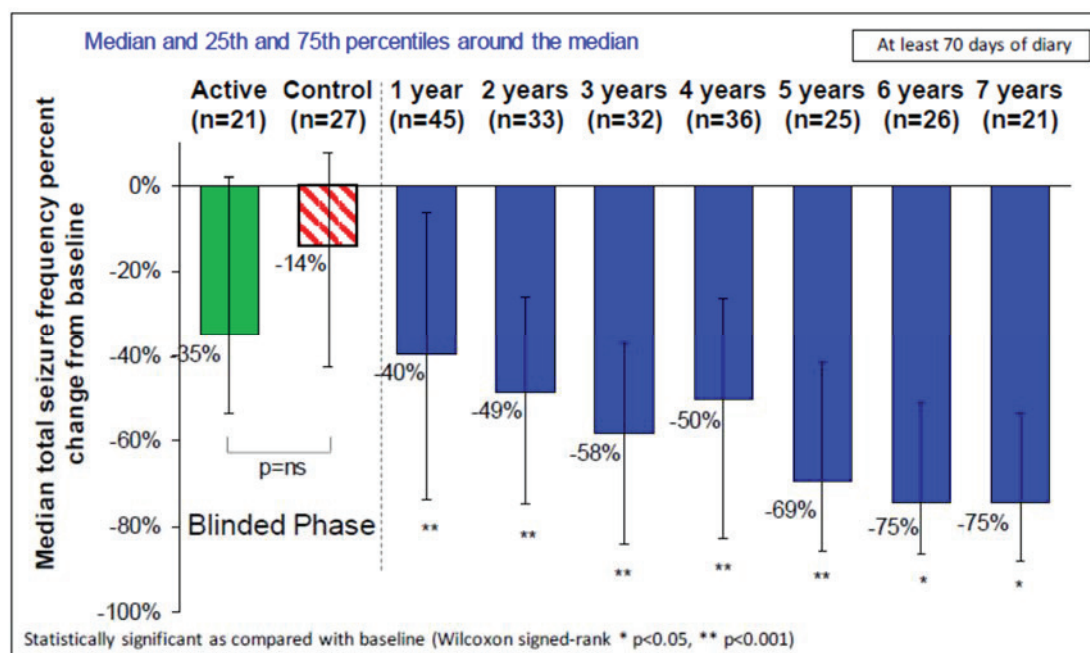


図 7 VNS 治療歴ありの発作頻度 (中央値) の変化

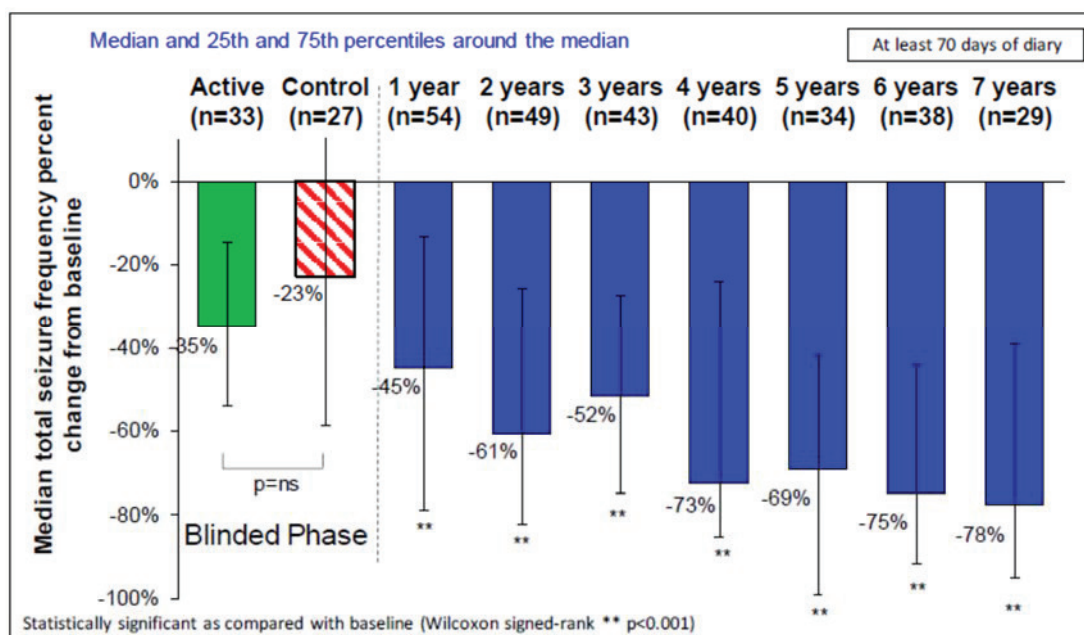


図 8 VNS 治療歴なしの発作頻度（中央値）の変化

2) 安全性の評価について

① 盲検化期間中に発現した有害事象及び重篤な有害事象

盲検化期間中に 5%以上発現した有害事象は、表 6 のとおりであった。うつ病及び記憶障害の発現率に関して、対照群に対して治療群に統計学的な有意差が認められた（Fisher の正確確率検定に基づく p 値 0.05 未満）。これらの事象については④及び⑤において後述する。

表 6 盲検化期間中に発現した有害事象（発現率 5%以上）

事象 (MedDRA PT)	治療群 (n = 54)		対照群 (n = 55)		差*	p 値**
	例数	%	例数	%		
うつ病	8	14.8%	1	1.8%	13.0%	0.016
記憶障害	7	13.0%	1	1.8%	11.1%	0.032
不安	5	9.3%	1	1.8%	7.4%	0.113
錯乱状態	4	7.4%	0	0.0%	7.4%	0.057
錯感覚	5	9.3%	2	3.6%	5.6%	0.271
インフルエンザ	3	5.6%	0	0.0%	5.6%	0.118
二次性全般化を伴う部分発作	5	9.3%	3	5.5%	3.8%	0.489
単純部分発作	3	5.6%	1	1.8%	3.7%	0.363
複雑部分発作	5	9.3%	4	7.3%	2.0%	0.742
埋込み部位疼痛	3	5.6%	3	5.5%	0.1%	1.000
抗けいれん剤毒性	3	5.6%	4	7.3%	-1.7%	1.000
浮動性めまい	3	5.6%	4	7.3%	-1.7%	1.000
頭痛	2	3.7%	3	5.5%	-1.8%	1.000
擦過傷	1	1.9%	3	5.5%	-3.6%	0.618
挫傷	1	1.9%	4	7.3%	-5.4%	0.363
上咽頭炎	1	1.9%	5	9.1%	-7.2%	0.206
上気道感染症	0	0.0%	4	7.3%	-7.3%	0.118
損傷	1	1.9%	7	12.7%	-10.9%	0.060

* 治療群に高い頻度が正数、対照群に高い頻度が負数。

** Fisher の正確確率検定

また、てんかん患者は創傷、擦り傷、挫傷等の偶発的な損傷の発現リスクが高いことが知られている。盲検化期間中、てんかん発作に起因して生じた事象は、表7のとおりである。治療群が7.4%（4/54例）に対し、対照群が25.5%（14/55例）で統計学的な有意差が認められた（Fisherの正確確率検定に基づくp値0.019）。

表7 盲検化期間中に発現した損傷又は多発性外傷

事象 (MedDRA PT)	治療群 (%) (n = 54)	対照群 (%) (n = 55)	p 値*
損傷	1 (1.9%)	6 (10.9%)	
挫傷	1 (1.9%)	4 (7.3%)	
擦過傷	0.0%	2 (3.6%)	
裂傷	1 (1.9%)	0.0%	
口腔内損傷	1 (1.9%)	0.0%	
尾骨痛	0.0%	1 (1.8%)	
顔面損傷	0.0%	1 (1.8%)	
頭部損傷	0.0%	1 (1.8%)	
関節捻挫	0.0%	1 (1.8%)	
浮腫	0.0%	1 (1.8%)	
眼窩周囲血腫	0.0%	1 (1.8%)	
総計	4 (7.4%)	14 (25.5%)	

* Fisherの正確確率検定

重篤な有害事象については、表8のとおりである。盲検化期間中に8例8件（治療群2件、対照群6件）報告され、重篤度は中等度から重度で、入院にて治療された。対照群の方が高い発現率であったが、治療群と対照群に発現した重篤な有害事象に統計学的な有意差は認められなかった。

表8 盲検化期間中に発現した重篤な有害事象

事象 (MedDRA PT)	治療群		対照群	
	例数 (%)	重篤度	例数 (%)	重篤度
植込み部位感染	—	—	2 (3.6%)	重度及び中等度
複雑部分発作	—	—	1 (1.8%)	重度
うつ病	1 (1.9%)	中等度	—	—
二次性全般化を伴う部分発作	—	—	1 (1.8%)	重度
不安	—	—	1 (1.8%)	中等度
不随意性筋収縮	—	—	1 (1.8%)	中等度
てんかん重積状態	1 (1.9%)	重度	—	—
総計	2 (3.7%)	—	6 (10.9%)	—

② SANTE 試験全体で確認された有害事象について

刺激装置及び電極リードが植え込まれた患者において、植込み後7年までに発現した有害事象（発現率5%以上）は表9のとおりであった。

表9 植込み後7年までに発現した有害事象（発現率5%以上）

事象名 (MedDRA PT)	手術期 (1 か月) n = 110		植込み後1年 n = 110		植込み後7年 n = 110		合計* n = 110	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
抗けいれん剤毒性	5	4.5%	20	18.2%	62	56.4%	66	60.0%
上咽頭炎	2	1.8%	22	20.0%	46	41.8%	49	44.5%
損傷	2	1.8%	20	18.2%	46	41.8%	48	43.6%
うつ病	2	1.8%	22	20.0%	41	37.3%	43	39.1%
頭痛	7	6.4%	23	20.9%	38	34.5%	39	35.5%
複雑部分発作	1	0.9%	15	13.6%	37	33.6%	38	34.5%
埋込み部位疼痛	8	7.3%	21	19.1%	34	30.9%	35	31.8%
上気道感染	-	-	15	13.6%	34	30.9%	35	31.8%
記憶障害	2	1.8%	23	20.9%	33	30.0%	34	30.9%
二次性全般化を伴う部分発作	1	0.9%	18	16.4%	32	29.1%	34	30.9%
単純部分発作	3	2.7%	14	12.7%	31	28.2%	31	28.2%
皮膚裂傷	1	0.9%	7	6.4%	30	27.3%	31	28.2%
挫傷	3	2.7%	15	13.6%	27	24.5%	31	28.2%
錯感覚	2	1.8%	21	19.1%	27	24.5%	27	24.5%
背部痛	-	-	7	6.4%	25	22.7%	27	24.5%
副鼻腔炎	1	0.9%	8	7.3%	23	20.9%	23	20.9%
尿路感染	-	-	4	3.6%	21	19.1%	23	20.9%
薬物毒性	3	2.7%	7	6.4%	17	15.5%	22	20.0%
不安	1	0.9%	8	7.3%	20	18.2%	21	19.1%
四肢痛	2	1.8%	3	2.7%	16	14.5%	20	18.2%
頭部損傷	4	3.6%	9	8.2%	18	16.4%	19	17.3%
擦過傷	2	1.8%	8	7.3%	17	15.5%	18	16.4%
裂傷	1	0.9%	6	5.5%	16	14.5%	18	16.4%
浮動性めまい	1	0.9%	10	9.1%	17	15.5%	17	15.5%
インフルエンザ	1	0.9%	7	6.4%	17	15.5%	17	15.5%
不眠症	1	0.9%	5	4.5%	16	14.5%	17	15.5%
埋込み部位感染	5	4.5%	10	9.1%	15	13.6%	16	14.5%
関節痛	1	0.9%	4	3.6%	15	13.6%	16	14.5%
疼痛	-	-	3	2.7%	14	12.7%	16	14.5%
治療用製品無効	-	-	-	-	14	12.7%	16	14.5%
関節捻挫	-	-	3	2.7%	13	11.8%	15	13.6%
気管支炎	-	-	5	4.5%	12	10.9%	15	13.6%
便秘	1	0.9%	2	1.8%	14	12.7%	14	12.7%
下痢	-	-	-	-	12	10.9%	14	12.7%
感覚障害	1	0.9%	9	8.2%	13	11.8%	13	11.8%
投与薬に対する記録された過敏症	2	1.8%	5	4.5%	12	10.9%	13	11.8%
咽喉頭疼痛	1	0.9%	5	4.5%	12	10.9%	12	10.9%
振戦	2	1.8%	4	3.6%	11	10.0%	12	10.9%
高血圧	-	-	3	2.7%	11	10.0%	12	10.9%
発疹	-	-	-	-	11	10.0%	12	10.9%
蜂巣炎	-	-	1	0.9%	10	9.1%	11	10.0%
けいれん	-	-	2	1.8%	9	8.2%	11	10.0%
肩痛	1	0.9%	5	4.5%	10	9.1%	10	9.1%
胃食道逆流性疾患	-	-	2	1.8%	10	9.1%	10	9.1%
四肢損傷	-	-	2	1.8%	10	9.1%	10	9.1%
ウイルス性胃腸炎	1	0.9%	1	0.9%	10	9.1%	10	9.1%
感覚鈍麻	3	2.7%	6	5.5%	9	8.2%	10	9.1%
痔核	-	-	1	0.9%	9	8.2%	10	9.1%
耳感染	-	-	-	-	9	8.2%	10	9.1%

転倒	-	-	-	-	7	6.4%	10	9.1%
リードが標的部位にない	9	8.2%	9	8.2%	9	8.2%	9	8.2%
埋込み部位炎症	2	1.8%	5	4.5%	8	7.3%	9	8.2%
熱傷	1	0.9%	5	4.5%	8	7.3%	8	7.3%
嘔吐	3	2.7%	4	3.6%	8	7.3%	8	7.3%
悪心	1	0.9%	4	3.6%	8	7.3%	8	7.3%
季節性アレルギー	1	0.9%	3	2.7%	8	7.3%	8	7.3%
過敏症	-	-	3	2.7%	8	7.3%	8	7.3%
接触皮膚炎	2	1.8%	4	3.6%	7	6.4%	8	7.3%
腔真菌症	-	-	2	1.8%	7	6.4%	8	7.3%
片頭痛	-	-	-	-	7	6.4%	8	7.3%
処置後痛	7	6.4%	7	6.4%	7	6.4%	7	6.4%
てんかん重積状態	2	1.8%	4	3.6%	7	6.4%	7	6.4%
低ナトリウム血症	1	0.9%	3	2.7%	7	6.4%	7	6.4%
歯感染	-	-	3	2.7%	7	6.4%	7	6.4%
疲労	1	0.9%	2	1.8%	7	6.4%	7	6.4%
胸痛	-	-	2	1.8%	7	6.4%	7	6.4%
口腔内損傷	-	-	3	2.7%	6	5.5%	7	6.4%
胃腸炎	-	-	2	1.8%	6	5.5%	7	6.4%
自殺念慮	-	-	1	0.9%	6	5.5%	7	6.4%
てんかん	-	-	-	-	6	5.5%	7	6.4%
レンサ球菌性咽頭炎	-	-	-	-	6	5.5%	7	6.4%
錯乱状態	-	-	5	4.5%	6	5.5%	6	5.5%
中耳炎	-	-	4	3.6%	6	5.5%	6	5.5%
ざ瘡	-	-	3	2.7%	6	5.5%	6	5.5%
神経刺激器の移動	-	-	3	2.7%	6	5.5%	6	5.5%
皮膚乳頭腫	-	-	3	2.7%	6	5.5%	6	5.5%
傾眠	-	-	3	2.7%	6	5.5%	6	5.5%
腹痛	-	-	2	1.8%	6	5.5%	6	5.5%
筋攣縮	-	-	1	0.9%	6	5.5%	6	5.5%
睡眠時無呼吸症候群	-	-	1	0.9%	6	5.5%	6	5.5%
低カリウム血症	-	-	-	-	6	5.5%	6	5.5%
歯牙破折	-	-	-	-	6	5.5%	6	5.5%

*「合計」は植込みから7年以降、観察終了までのデータの積算を示す。

時期ごとに区分すると、手術期間（植込み後1か月）では83例に175件発現し、頻度が高かった事象は、リードが標的部位にない8.2%（9/110例）、埋込み部位疼痛7.3%（8/110例）、頭痛6.4%（7/110例）及び処置後痛6.4%（7/11例）であった。植込み後から1年までの期間では、109例に822件発現し、頻度が高かった事象は、頭痛20.9%（23/110例）、記憶障害20.9%（23/110例）、上咽頭炎20.0%（22/110例）及びうつ病20.0%（22/110例）であった。植込み後から7年までの期間では、110例に2,566件発現し、頻度が高かった事象は、抗けいれん剤毒性56.4%（62/110例）、上咽頭炎41.8%（46/110例）、損傷41.8%（46/110例）及びうつ病37.3%（41/110例）であった。

確認された有害事象のうち、重篤な有害事象は植込み後から1年までに6.8%（56/822件）、植込み後7年までに6.2%（158/2,566件）であった。植込み後7年までの期間で、頻度が高かった事象は、埋込み部位感染10.9%（12/110例）、二次性全般化を伴う部分発作10.0%（11/110例）及びリードが標的部位にない8.2%（9/110例）であった。また、埋込み部位感染により7.3%（8/110例）の患者において一部又は全システムが抜去され、4.5%（5例）でシステム

を交換せず、2.7%（3例）でシステムが交換された。

機器に関連があると判断された有害事象は、手術期間（植込み後1か月）での発現率が最も高かった。植込み後1年までに発現した事象は、84.5%（93/110例）だった。頻度が高かった事象は、植込み部位疼痛19.1%（21/110例）、錯感覚（パレステジア）19.1%（21/110例）、植込み部位の感染9.1%（10/110例）及びリードが標的部位にない8.2%（9/110例）であった。そのうち重篤な有害事象は4.1%（34/822件）であった。植込み後7年までに発現した機器に関連があると判断された有害事象は、90.9%（100/110例）で、頻度が高かった事象は、植込み部位疼痛30.9%（34/110例）、錯感覚（パレステジア）23.6%（26/110例）、植込み部位感染12.7%（14/110例）、治療用製品無効12.7%（14/110例）であった。そのうち重篤な有害事象は1.7%（44/2,566件）であった。

機器に関連があると判断された重篤な有害事象は、表10のとおりであった。植込み後7年までの期間で110例中36例（32.7%）に機器に関連がある重篤な有害事象が認められた。頻度が高かった事象は、植込み部位感染10.0%（11/110例）、次いでリードが標的部位にない8.2%（9/110例）であった。いずれの事象も既承認の適応におけるDBSと比較し同程度であった。

また、PMA申請以降、試験終了までの観察期間で、有害事象の発現率の悪化傾向は認められなかった。

表10 機器に関連のある重篤な有害事象

事象名 (MedDRA PT)	手術期 (1か月) n = 110		植込みから1年 n = 110		植込みから7年 n = 110		合計* n = 110	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
埋込み部位感染	4	3.6%	8	7.3%	11	10.0%	12	10.9%
リードが標的部位にない	9	8.2%	9	8.2%	9	8.2%	9	8.2%
処置後痛	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%
術後発熱	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%
嘔吐	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%	2	1.8%
治療用製品無効	-	-	-	-	2	1.8%	2	1.8%
発熱	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%
セットスクリュー固定不良	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%
創部ドレナージ	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%
不随意性筋収縮	-	-	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%
二次性全般化を伴う部分発作	-	-	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%
てんかん重積状態	-	-	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%
緊張	-	-	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%
言語刺激無反応	-	-	1	0.9%	1	0.9%	1	0.9%
けいれん	-	-	-	-	1	0.9%	1	0.9%
医療機器エクステンション破損	-	-	-	-	1	0.9%	1	0.9%
埋込み部位炎症	-	-	-	-	1	0.9%	1	0.9%
埋込み部位疼痛	-	-	-	-	1	0.9%	1	0.9%
埋込み部位びらん	-	-	-	-	-	-	1	0.9%
切開部位合併症	-	-	-	-	-	-	1	0.9%
総計	22	20.0%	28	25.5%	36	32.7%	38	34.5%

*「合計」は植込みから7年以降、観察終了までのデータの積算を示す。

③ 死亡と原因不明の突然死 (SUDEP)

植込み後 7 年までに死亡例が 7 例あった。機器の植込み前に 1 例、機器の植込み後の非盲検化期間に 1 例、LTFU に 5 例であった。3 例が SUDEP (うち 1 例は機器植込み前)、1 例が自殺既遂、1 例が悪性新生物 (肝臓がん)、1 例が心肺停止、1 例が溺死 (SUDEP の可能性あり) と判断された (表 11)。いずれも機器又は治療との関連はないと判断された。

表 11 植込み後 7 年までの死亡例

No.	死亡時期 (最終評価時点)	事象名 (MedDRA PT)	死亡の概要	剖検 実施	SUDEP (DMC 判定)	死亡時の 刺激 ON
1	ベースライン時期 (Week -4)	てんかんにおける 原因不明の突然死	被験者がベッドの隣で死亡 しているのが確認された。	No	おそらく SUDEP	NA
2	非盲検化期間 (Month 7)	てんかんにおける 原因不明の突然死	被験者がベッドで無反応で あることが確認され、心肺 蘇生にも反応しなかった。	Yes	明確に SUDEP	Yes
3	LTFU (Month 20)	溺死	被験者はバスタブで死亡し ているのが確認された。	No	SUDEP の可能性 あり	Yes
4	LTFU (Month 46)	自殺既遂	被験者は銃弾で自殺した。	No	SUDEP でない	No
5	LTFU (Month 59)	てんかんにおける 原因不明の突然死	被験者がベッドで死亡して いるのが確認された。	Yes	明確に SUDEP	No
6	LTFU (Month 72)	心肺停止	被験者は無反応であること が確認された。3 回的心肺停 止;生命維持装置の抜去。	No	SUDEP でない	Yes
7	LTFU (Month 74)	悪性新生物	発作による転倒後に転移性 肝がんの偶発的に確認され た。転倒 11 日後に死亡。	No	SUDEP でない	Yes

本試験とパイロット試験において確認された SUDEP 数は表 12 のとおりである。本試験 (ベースライン期間での発現を除く) における SUDEP 発現率は 2.8/1,000 人年 (信頼区間 0.34~10.13) で、パイロット試験の結果及び「SUDEP 可能性あり」と判定された 1 件を含めても 3.8/1,000 人年 (信頼区間 0.78~11.11) であり、てんかんへの外科的手術候補患者に観察された文献報告¹⁰9.3/1,000 人年と比べても少なかった。また、PMA 申請以降、てんかん重積状態による死亡が 1 例あったが、治験責任医師より SUDEP ではないと判断されている。CAP も含めた合計 SUDEP 発現率は 2.0/1,000 人年であり、SUDEP の発現率の増加傾向は認められなかった。

表 12 SUDEP 発現率

情報源	SUDEP 数	機器使用年数	1,000 人年当 たりの SUDEP 発現率	95%ポアソン 信頼区間
SANTE 試験	2	713 年	2.8/1,000 人年	[0.34, 10.13]
(SUDEP の可能性ありを含む)	3	713 年	4.2/1,000 人年	[0.87, 12.30]
Pilot Follow-up	0	76 年	0/1,000 人年	[0, 48.54]
合計	2	789 年	2.5/1,000 人年	[0.31, 9.16]
(SUDEP の可能性ありを含む)	3	789 年	3.8/1,000 人年	[0.78, 11.11]

④ うつ病が発現した症例の詳細

盲検化期間において、対照群に対して治療群に有意差が認められた「うつ病」9例（治療群：8例、対照群：1例）の詳細は表13のとおりである。発現した9例のうち6例にうつ病の既往があり、盲検化期間中の悪化として報告され、残る3例は割り付け後に新規に発症した。新規に発症した症例のうち1例は、刺激に関連すると報告され、刺激設定を調整することで回復した。9例全てが軽度又は中等度で、中等度の1例が重篤な有害事象に該当し、治療のため2回の入院を要した。うつ病が発現した9例中4例は回復し、残る5例は最終転帰確認日（植込み後1～6年）において未回復であった。うつ病により試験中止となった症例はなかった。

また、神経心理学的検査の一つとして実施された Profile of Mood States (POMS) のうち、「うつ病：Depression」に関するスコア評価 (POMS-D) について、植込み後4か月時点のスコア (平均変化量) は、治療群 (0.7 ± 9.3) 及び対照群 (-0.5 ± 7.4) に統計学的な有意差はなかった (Wilcoxon の順位和検定に基づく p 値 0.396)。さらに、植込み後1年時点では 0.5 ± 10.9 、7年時点では 0.1 ± 11.6 であり、抑うつのスコアが悪化していくような傾向はなく、いずれも平均変化量が1標準偏差より小さいことから、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

なお、非盲検化期間以降の発現率は表14のとおりで、いずれも植込み後の期間が経過することによる大きな発現率の変化はみられなかった。

表13 うつ病が発現した症例の詳細

ID 割付群	うつ 病歴	事象分類	重篤/ 非重篤	重篤度	処置	事象発現 時期	転帰	てんかん 発作頻度
0111 治療群	なし	新規疾患	非重篤	軽度	カウンセリング、薬物療法	植込み後 6週	未回復	-84.3%
0202 治療群	あり	既往症	非重篤	中等度	なし	植込み後 6週	回復 (15日後)	8.5%
0302 治療群	あり	既往症	重篤 (入院2 回)	中等度	薬物療法	植込み後 2か月	未回復	-35.1%
0510 治療群	あり	既往症	非重篤	軽度	薬物療法	植込み後 6週	未回復	-8.8%
0605 治療群	あり	既往症	非重篤	軽度	なし	植込み後 2か月	回復 (128日後)	-59.6%
0703 治療群	あり	既往症	非重篤	中等度	なし	植込み後 6週	回復 (14日後)	-53.9%
0707 治療群	あり	既往症	非重篤	中等度	薬物療法	植込み後 2か月	未回復	-67.7%
1206 治療群	なし	プログラミング/刺激	非重篤	中等度	カウンセリング、再調整	植込み後 4週	回復 (145日後)	-0.8%
1215 対照群	なし	新規疾患	非重篤	中等度	精神科医を紹介、薬物療法	植込み後 2か月	未回復	13.6%

表 14 非盲検化期間以降のうつ病及び記憶障害の発現率

観察期間		全例数 (n)	事象名			
			うつ病		記憶障害	
			例数	%	例数	%
非盲検化期間		108	11	10.2	13	12.0
LTFU	1～2年	105	7	6.7	3	2.9
	2～3年	102	4	3.9	1	1.0
	3～4年	98	3	3.1	3	3.1
	4～5年	92	2	2.2	2	2.2
	5～6年	83	4	4.8	3	3.6
	6～7年	80	1	1.3	-	-
	7～8年	73	-	-	1	1.4
	8～9年	69	2	2.9	2	2.9
LTFU/CAP	9～10年	66	2	3.0	-	-
	10～11年	62	-	-	-	-
	11～12年	53	-	-	-	-
	12～13年	32	-	-	-	-
	13～14年	24	-	-	-	-
	14～15年	5	-	-	-	-
総数		110	36	32.7	27	24.5

⑤ 記憶障害が発現した症例の詳細

盲検化期間において、対照群に対して治療群に有意差が認められた「記憶障害」8例（治療群：7例、対照群：1例）の詳細は表15のとおりである。発現した8例のうち2例に記憶障害の既往があり、盲検化期間中の悪化として報告された。8例全てが軽度又は中等度であり、重篤な有害事象に該当するものはなかった。いずれの症例においても処置なく又は刺激設定の調整により回復し、記憶障害により試験中止となった症例はなかった。

また、神経心理学的検査の一つとして実施された言語記憶及び視覚的記憶の評価について、植込み後4か月時点のスコア（平均変化量）は、表16のとおりであり、植込み後4か月時点で治療群及び対照群に統計学的な有意差はなかった（言語記憶：それぞれ p 値 0.537、p 値 0.232、視覚的記憶：それぞれ p 値 0.317、p 値 0.156。いずれも Wilcoxon の順位和検定に基づく。）。植込み後1年及び7年の結果から、言語記憶及び視覚的記憶のスコアが悪化していくような傾向はなく、いずれも平均変化量が1標準偏差より小さいことから、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

なお、非盲検化期間以降の発現率は表14のとおりで、いずれも植込み後の期間が経過することによる大きな発現率の変化は認められなかった。

表 15 記憶障害が発現した症例の詳細

ID 割付群	記憶障害病歴 (外科治療歴)	事象分類	重篤/ 非重篤	重篤度	処置	事象発現 時期	転帰
0202 治療群	あり (後頭葉切除2回)	既往症	非重篤	軽度	なし	植込み後 4週	回復 (15日後)
0403 治療群	なし (右頭頂葉切除)	プログラミング/ 刺激	非重篤	中等度	なし	植込み後 4週	回復 (12日後)

0517 治療群	なし (なし)	プログラミング/ 刺激	非重篤	軽度	なし	植込み後 4週	回復 (61日後)
0609 治療群	なし (なし)	新規疾患	非重篤	軽度	なし	植込み後 4週	回復 (126日後)
0707 治療群	あり (なし)	既往症	非重篤	中等度	再調整 (2/6/06・ 2/21/06)	植込み後 4週	回復 (476日後)
1209 治療群	なし (なし)	新規疾患	非重篤	軽度	なし	植込み後 6週	回復 (14日後)
1302 治療群	なし (なし)	プログラミング/ 刺激	非重篤	中等度	再調整 (8/17/06)	植込み後 4週	回復 (17日後)
0604 対照群	なし (なし)	新規疾患	非重篤	軽度	なし	植込み後 2か月	回復 (147日後)

表 16 神経心理学的検査（言語記憶及び視覚的記憶）

	植込み後 4 か月		植込み後 1 年 (n = 105)	植込み後 7 年 (n = 66)
	治療群 (n = 54)	対照群 (n = 46)		
	平均変化量±SD	平均変化量±SD	平均変化量±SD	平均変化量±SD
言語記憶 (CVLT)				
Trial 1-5 Total (T)	-0.2 ± 8.6	-1.3 ± 9.2	0.8 ± 10.4	0.2 ± 10.9
Long Delay Free Recall (z)	-0.1 ± 0.9	0.1 ± 1.2	0.2 ± 1.1	0.2 ± 1.2
視覚的記憶 (BVMt-R)				
Total Recall (T)	-0.2 ± 11.0	1.9 ± 11.4	1.7 ± 10.4	2.9 ± 10.1
Delayed Recall (T)	-1.3 ± 14.1	2.4 ± 13.7	0.7 ± 11.5	0.4 ± 12.3

SD：標準偏差

⑥ VNS 治療歴のある患者に対する安全性

植込み後 7 年目までの重篤な有害事象の発現率は、VNS 治療歴ありで 49 例 75 件、治療歴なし 61 例 83 件であった。発現率 2%以上の重篤な有害事象を表 17 に示す。頻度が高かった事象は、植込み部位感染、二次性全般化を伴う部分発作、リードが標的部位にないで VNS 治療歴の有無で大きな違いはなかった。

表 17 VNS 治療歴別の重篤な有害事象（植込み後 7 年目、発現率 2%以上）

事象名 (MedDRA PT)	VNS 治療歴あり (n = 49)		VNS 治療歴なし (n = 61)		合計 (n = 110)	
	例数	%	例数	%	例数	%
植込み部位感染	7	14.3%	5	8.2%	12	10.9%
二次性全般化を伴う部分発作	6	12.2%	5	8.2%	11	10.0%
リードが標的部位にない	3	6.1%	6	9.8%	9	8.2%
てんかん重積状態	4	8.2%	2	3.3%	6	5.5%
複雑部分発作	4	8.2%	2	3.3%	6	5.5%
発熱	2	4.1%	1	1.6%	3	2.7%
てんかん	2	4.1%	1	1.6%	3	2.7%
けいれん	1	2.0%	2	3.3%	3	2.7%
転換性障害	2	4.1%	1	1.6%	3	2.7%
抗けいれん剤毒性	2	4.1%	1	1.6%	3	2.7%
単純部分発作	0	0.0%	3	4.9%	3	2.7%
精神病性障害	1	2.0%	2	3.3%	3	2.7%

(2) 文献による有効性及び安全性の評価

申請者が行った文献検索方法の概要を以下に示す。データベースとして PubMed を用い、治療法名である「DBS」、疾患名である「Epilepsy」、刺激標的部位である「ANT」をキーワードとして、出版期間を制限せず検索した（表 18）。

表 18 文献検索の抽出方法

データベース	PubMed
検索キーワード	((dbs) OR (deep brain stimulation)) AND (epilepsy) AND ((ant) OR (anterior nucleus of thalamus))
文献の絞り込み	<ul style="list-style-type: none"> ●フィルタリングによる絞り込み <ul style="list-style-type: none"> 条件 1：Clinical Study, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial 条件 2：Systematic Review ●文献内容を踏まえた絞り込み <ul style="list-style-type: none"> ・重複 SANTE 試験の報告は除外した。 ・観察期間 DBS は、植込み初期にリード留置により細胞に微小破壊効果が発生し、一時的に刺激によらず症状改善効果が認められる場合があるため、観察期間 3 か月以上の報告を対象とした。 ・使用目的外 ANT 以外を対象とする試験又は小児のみを対象とするレビューは除外した。 ・臨床試験以外の報告（条件 1 のみ） 臨床試験ではない報告は除外した。 ●文献の出版期間 出版期間は絞らなかった。 ●フォローアップ文献の追加 絞り込み後の文献について、フォローアップの文献が報告されている場合にはその文献を対象に追加した。

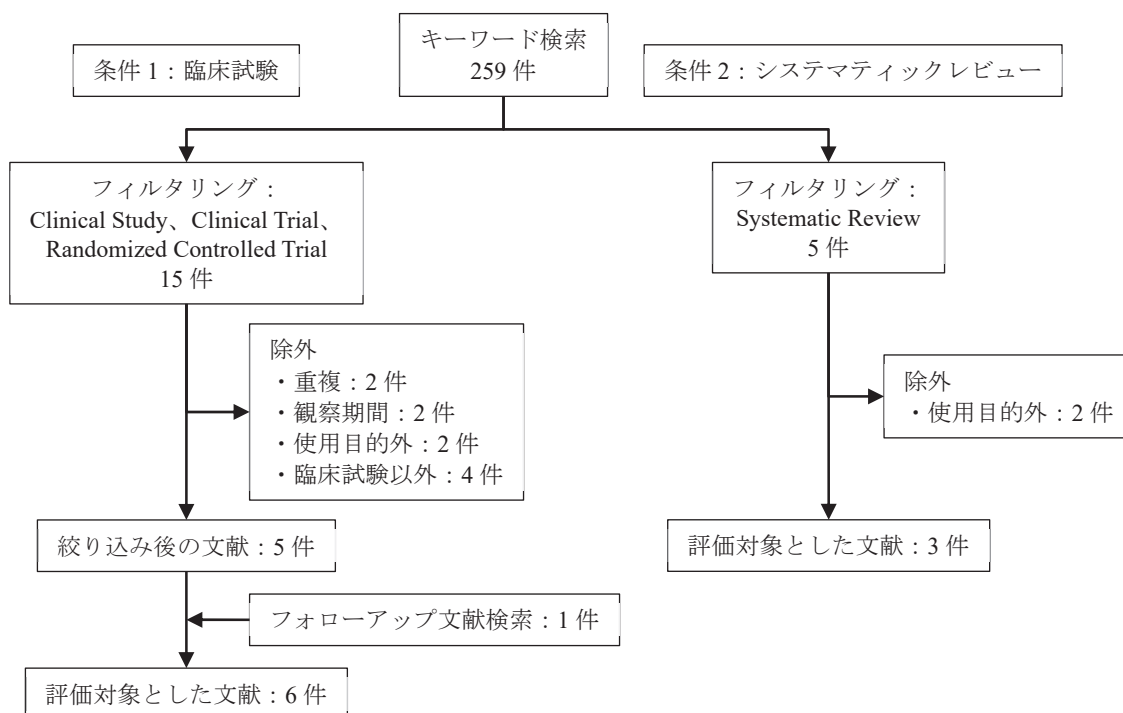


図 9 評価対象文献の抽出フロー

表 19 抽出された評価対象の文献一覧 (条件 1 : 臨床試験)

No.	著者	概要	評価項目	症例数	観察期間	有効性	安全性	重み付け
1	Herrman, H. <i>et al.</i> ¹¹	ANT への DBS によるてんかん発作への有効性及び安全性について評価する。 デザイン: 前向き、ランダム化、二重盲検試験 結果: 6 か月時点で、治療前に比べ治療群で 20% の発作回数の減少がみられ、対照群では変化がなかった。12 か月時点では両群に変化はなかった。 安全性: 左顔面神経の中核不全麻痺 1 例 (2-3 日で解消)、その他、重篤な有害事象、SUDEP なし。	<ul style="list-style-type: none"> 発作減少率 有害事象 SUDEP 	18 例	12 か月	○	○	A
2	Heminghyt, E. <i>et al.</i> ¹²	ANT への DBS による認知機能への影響の調査。 デザイン: 前向き、ランダム化、二重盲検試験 結果: 運動速度及び持続的注意に変化があった。12 か月の観察時では高次機能障害の減少が確認された。また、発作頻度の改善した症例は、言語学習でも良好なパフォーマンスを示した。ANT への DBS が認知機能に及ぼす影響は限られ、実行機能に良好な影響を与える可能性がある。	<ul style="list-style-type: none"> 運動機能 認知機能 	18 例	12 か月	○	—	A
3	Lee, K. J. <i>et al.</i> ¹³	ANT への DBS によるてんかん発作への有効性及び安全性について評価する。 患者: 薬剤抵抗性焦点性てんかん患者 15 例 結果: 治療前に比べ、発作回数は平均 70.4% 減少した。 安全性: 感染 1 例、その他、重篤な有害事象、SUDEP なし。	<ul style="list-style-type: none"> 発作減少率 有害事象 SUDEP 	15 例	27 か月	○	○	B

No.	著者	概要	評価項目	症例数	観察期間	有効性	安全性	重み付け
4	Oh, Y. S. <i>et al.</i> ¹⁴	ANT への DBS による認知機能に関する転帰調査。 結果：平均発作減少率 57.9%、認知機能言語の流暢さ及び言語記憶が改善、IQ、情報処理及び実行機能では変化なし。1 年後の観察にて、認知機能低下はなかった。	・発作減少率 ・認知機能	9 例	12 か月	○	—	B
5	Lehtimäki, K. <i>et al.</i> ¹⁵	刺激部位と効果の関連性について評価する。 結果：ANT 解剖とレスポonderとの関連性を解析した結果、前後軸上の刺激により抗てんかん効果が表れる可能性があることが示された。 レスポonder率は 67% (10/15 例)。	・刺激部位 ・レスポonder率	15 例	18 か月	○	—	B
9	Kim, S. H. <i>et al.</i> ¹⁶	Lee, K. J.らの報告の 11 年間のフォローアップ。 ANT への DBS によるてんかん発作への有効性及び安全性について評価する。 患者：薬剤抵抗性焦点性てんかん患者 29 例 結果：全期間にて 70% (中央値) 以上のてんかん発作の減少率が確認された。 安全性：頭蓋内出血 1 例、感染 1 例、SUDEP 1 例。	・発作減少率 ・有害事象	29 例	11 年	○	○	B

表 20 抽出された評価対象の文献一覧 (条件 2 : システマティックレビュー)

No.	著者	概要	評価項目	文献数	有効性	安全性	重み付け
6	Chang, B. <i>et al.</i> ¹⁷	DBS の効果の予測因子を特定することを目的としたメタアナリシス。 発作減少率は 59% 側方性脳波異常又は発作側の治療歴のある患者に DBS が有効である。 ANT と海馬をターゲットとしていて、統合した結果を対象とする。	・発作減少率 ・安全性	8 件	○	○	—

No.	著者	概要	評価項目	文献数	有効性	安全性	重み付け
7	Zhou, J. J. <i>et al.</i> ¹⁸	てんかんへの DBS の有効性に関するシステマティックレビュー。 発作減少率は 44~100% エビデンスレベル I の報告から、ANT 及び海馬への DBS の有効性が裏付けられた。	・発作減少率 ・安全性	19 件	○	○	—
8	Vetkas, A. <i>et al.</i> ¹⁹	てんかんへの DBS の有効性に関するシステマティックレビュー。 発作減少率は 60.8% ANT への DBS には RCT 及び大規模な臨床試験結果が良好なエビデンスとして存在する。	・発作減少率 ・安全性	23 件	○	○	—

1) 文献検索結果 1 : 臨床試験

Herrman, H.らは、18 例の薬剤抵抗性焦点性てんかん患者（最も重篤なてんかん症状を有し、抗てんかん薬の使用数：2~3 種類、年齢：18 歳以上、平均罹患期間：24 年）を対象に、12 か月の観察結果を含む比較試験結果を報告した（文献 1）。ブラインド期間は 6 か月であり、刺激強度は一切変更しないデザインであった。ブラインド期間終了時（6 か月時点）で治療群ではコントロール群に比べ、20%の発作減少率が得られ、SANTE 試験と同等の結果が得られた。しかしながら、12 か月の観察時で発作減少率に変化が見られず、想定されたものより効果が乏しいため、当初 40 例を予定していた試験を 18 例で打ち切っている。これに対して著者らは対象となった患者の症状がより重かったために十分な効果が得られなかったのではないかとしている。また、観察期間も短かったため十分な効果が発揮されなかった可能性があると考えしている。安全性については、左顔面神経の中樞不全麻痺が 1 例確認されたが、2~3 日で解消された。それ以外、重篤な有害事象は見られず SUDEP もなかった。

Heminghyt, E.らは、Herrman, H.らの報告した臨床試験の 18 例について認知機能への影響について報告している（文献 2）。12 か月の観察の結果、高次機能障害の減少が確認されたほか、発作頻度の改善した症例では言語学習に良好な結果を示した。この結果から、ANT への DBS が認知機能に与える影響は限られ、実行機能の改善をもたらす可能性があると考えられている。

Lee, K. J.らは、15 例の薬剤抵抗性焦点性てんかん患者（抗てんかん薬の使用数：複数、年齢：14~54 歳、平均罹患期間：17 年）を対象に、平均 27 か月間の ANT への DBS の有効性及び安全性を報告した（文献 3）。有効性について、治療前に比べ発作回数は平均 70.5%減少した。また、3 か月時点で発作の減少が見られる場合、その後のフォローアップでも同様の結果が見られていることから、短期の結果が長期の結果を反映していると考えられている。安全性については、観察期間中に感染が 1 例報告されたが、その他の重篤な有害事象又は SUDEP は確認されなかった。

Lee, K. J.らと同じ研究グループの Oh, Y. S.らは、9例の薬剤抵抗性焦点性てんかん患者（抗てんかん薬の使用数：複数、年齢：14～50歳）を対象に、ANTへのDBSを実施した後の長期での認知機能への影響について報告した（文献4）。12か月の観察が実施され、認知機能の転帰は、DBSにより言語の流ちょうさ、言語記憶が改善され、IQ、情報処理及び実行機能に変化はなかった。発作減少率については、治療前に比べ発作回数は平均57.9%減少した。

Lee, K. J.らと同じ研究グループである Kim, S. H.らは、29例の11年間のフォローアップ結果を報告し、全期間にて70%（中央値）以上のてんかん発作の減少率が確認されたことを報告した（文献9）。安全性情報に関して、治療に関連する重篤な事象としては、頭蓋内出血が1例（3.4%）、初期の感染が1例（3.3%）報告された。それ以外の有害事象は疼痛（34.4%、10例）、不快な感覚変化（27.6%、8例）、観察期間中の感染（3.4%、1例）、不具合としては、リードの位置修正（5.2%、3本/58本）、高インピーダンス（6.9%、2例）、認知機能等については、うつ（17.2%、5例中3例はうつの病歴あり）、自殺企図（6.9%、2例）、自殺（3.4%、1例：植込みから7.5年後、機器の関連性なし）、記憶障害（24.1%、7例：いずれも非重篤）、死亡は4例（SUDEP、自殺、敗血症性ショックによる心肺停止、交通事故）が報告された。著者らは、長期のフォローアップ結果にて、ANTへのDBSの有効性及び安全性が確認され、SANTE試験と比較して同等の結果が得られたことを報告している。

Lehtimäki, K.らは、15例の薬剤抵抗性焦点性てんかん患者（年齢：23～50歳）に対し、ANTへのDBSを実施し、電極の刺激部位と効果について報告した（文献5）。電極の刺激部位を変更しながら62コンタクトについて調査し、平均18.3か月の観察結果、前後軸（Anterior to posterior axis）上の刺激により抗てんかん効果が表れる可能性があることを示した。発作に対する有効性については、15例中10例（67%）がレスポナーであったと報告された。

各文献にて報告された安全性情報をまとめると、5報から計75例、観察期間のべ約223人年の報告があった。安全性の報告のあったNo.1、3及び9では、計47例、観察期間のべ約192人年の報告があり、有害事象は3件（6%）、SUDEPが1件報告された。SANTE試験にて報告された有害事象及びその発現率と比較しても同等の範囲内であると考えられた。

表 21 各文献で報告された安全性情報

No.	著者	例数	期間	のべ期間*	事象名	件数
1	Herrman, H.	18	12 か月	18 人年	中枢不全麻痺	1
3, 9	Lee, K. J. Kim, S. H.	29	11 年 (平均 6 年)	174 人年	感染 頭蓋内出血 SUDEP	1 1 1
4	Oh, Y. S.	9	12 か月	9 人年	報告なし	—
5	Lehtimäki, K.	15	18 か月	22.5 人年	報告なし	—
合計		71 (47) **		223.5 人年 (192 人年) **	重篤な有害事象 SUDEP	2 1

* のべ期間：例数に観察期間を乗じた年数

** 括弧内は安全性報告のあった文献の数値を合計したもの

2) 文献検索結果 2 : システマティックレビュー

Chang, B.らは、海馬及びANTへのDBSを報告した文献8件、61例について、効果の予測因子を特定することを目的にメタアナリシスを実施した(文献6)。その結果、発作減少率は59%であった。海馬とANTの刺激で発作減少率が同等であることを示した。また、側方性脳波異常又は発作側の治療歴のある患者にDBSが有効であると結論づけた。

Zhou, J. J.らは、てんかんへのDBSの有効性についてレビューを実施した(文献7)。2008年から2018年にPubMedに公表された文献を調査対象とした。検索の結果、条件に該当した41件の文献を調査対象とし、そのうちANTを標的とした文献は19件含まれていた。ANTへの刺激による発作減少率は44~100%であった。エビデンスレベルI(SANTE試験)では刺激2年で53%の奏功率を示した。合併症については、他のDBSについて報告した文献と同等であった。長期の観察結果も報告され、安全性の持続を裏付けている。その結果、エビデンスレベルIの報告から、ANT及び海馬へのDBSを適用することの有効性が裏付けられたと述べている。

Vetkas, A.らは、てんかんへのDBSの有効性についてレビューを実施した(文献8)。2000年から2021年にPubMedに公表された文献を調査対象とした。検索の結果、条件に該当した44件の文献を調査対象とし、そのうちANTを標的とした文献は23件、330例が含まれていた。ANTに対するDBSの発作減少率は60.8%となった。また、各文献のバイアス評価のため、ANTへのDBSの各文献で報告された発作減少率についてファンネルプロットを示している。その結果から、中央値に対して均等な分布が得られており、出版された文献のバイアスが小さいことが示唆されている。また、上述したHerrman, H.らの文献で発作減少率が低かった原因について、刺激調整が最適化されていなかったことが原因であったと推察している。各文献の結果をもとに刺激設定についても言及しており、SANTE試験のプロトコルを参照し、5V、145Hz、90 μ s、サイクリング(1分オン、5分オフ)を基本とすべきとしている。安全性については、SANTE試験で報告された範囲内の事象を挙げるに留まり、手技に伴うリスクは一般的なDBSと同等であると述べている。総括として、DBSは薬剤抵抗性焦点性てんかん患者に対して効果的で安全な治療法であり、文献報告結果からANTへのDBSは強い発作減少を示したとしている。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

- (1) 臨床的位置づけについて
- (2) 本品の臨床評価を文献等で行うことの妥当性について
- (3) 海外臨床成績の外挿可能性及び前世代品を用いた試験成績の外挿可能性について
- (4) 本品の有効性及び安全性について
- (5) 使用目的又は効果について
- (6) 製造販売後の安全対策について

(1) 臨床的位置づけについて

本邦において、薬剤抵抗性焦点性てんかん患者のうち外科的切除の対象とならない患者に対する治療の選択肢としては VNS が既に承認されている。総合機構は、当該対象患者に対して VNS 又は DBS の治療選択はどのように判断されるか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

DBS と VNS は、いずれも薬剤抵抗性の焦点性てんかん患者のうち、外科的手技が奏効しない患者や適応とならない患者を対象としている点については、適用すべき患者像は同一であると考えられる。しかしながら、DBS と VNS とでは植込み手技及び刺激部位の違いにより発現する可能性のある副作用等が異なるため、患者の既往症及び生活環境が考慮すべき事項として挙げられる。具体的には、DBS では頭蓋内出血等の脳内に起因する事象のリスク及びうつや記憶障害の発現のリスクがある。一方、VNS では嚥下障害、呼吸困難等の頸部に発現する事象のリスクがある。したがって、患者ごとに既往歴や生活環境を考慮して選択する必要があると考える。

総合機構は、既に VNS が治療法として存在する現況に対して、DBS を導入することでのような臨床的な有用性が期待されるのか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本品の対象とする疾患及び治療効果は、VNS と同等であると考えている。しかしながら、上述のとおり、植込み手技及び刺激部位が異なるため、これまで VNS では禁忌とされた頸部迷走神経切断術を受けた患者や嚥下障害、呼吸困難等のリスクにより適用できなかった患者に DBS を適用できる可能性がある。また、SANTE 試験では VNS 治療歴の有無に関わらず DBS の有効性がみられたことから、VNS では十分な治療効果が得られなかった患者に対して、DBS に切り替えることで発作を緩和できる可能性があると考えられる。これは DBS と VNS とでは治療効果を発揮する機序が異なることが要因と考えられるためであり、逆に DBS で効果の乏しかった患者に対して VNS が有効となる可能性もあると推察する。以上から、DBS は VNS と相補的に使用され、薬剤抵抗性焦点性てんかんの緩和治療の対象患者の範囲を広げることができると考える。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

「てんかん診療ガイドライン 2018」を踏まえると、現在、薬物療法で十分な効果が得られないてんかん患者に対しては、脳の発作の起始部位が特定できるのであれば、根治治療が期待される外科的切除（焦点切除術）が検討されるが、その特定が困難である等、外科的切除の適応にならない場合は、VNS が治療の選択肢として考慮される。VNS は、装置本体の胸部への埋込みと迷走神経への電極リードの留置が必要となる。一方、DBS に用いる本品は、電極の留置が脳内になる点は異なるが、VNS と同様に侵襲性の高い緩和的治療法である。加えて、背景が多様なてんかん患者に対応する上で、作用原理が異なる DBS は、治療

選択肢としての有用性は高いと考えられることから、本品の臨床的位置づけは、VNS と同等とすることが妥当と判断した。

DBS と VNS の治療上の優先順位については、提出された臨床試験成績からどちらが優先されるべきかを判断することは困難であるが、SANTE 試験やその他の文献で報告されている DBS による発作減少率は、VNS の治療成績（発作頻度減少率：刺激開始 1 年後 38.4%、3 年後 48.9%及び 5 年後 68.5%²⁰）と比較して遜色ないものと考えられる。したがって、それぞれの治療選択においては、申請者の見解のとおり、患者ごとに想定されるリスクを踏まえて、患者の病態や背景等に適した治療法を選択することが妥当と考える。

また、VNS 治療歴を有する患者が DBS を受けることも想定されるが、SANTE 試験では 49 例（登録症例 110 例に対する 44.5%）の VNS 治療歴を有する患者が登録されており、層別解析の結果、有効性及び安全性に大きな違いがないことが示されていることから（図 7、図 8 及び表 17）、VNS 治療歴を有することで DBS の有効性及び安全性が損なわれるとは考えにくいため、VNS 治療歴を有する患者が DBS を受けることに特段の問題はないと考える。

以上より、総合機構は、薬剤抵抗性焦点性てんかんにおける本品の臨床的位置づけは VNS と同等の位置づけとすることが妥当と判断した。

(2) 本品の臨床評価を文献等で行うことの妥当性について

本邦において DBS は既に承認されている医療機器であり、本一変申請に当たって本品及び電極リード等の併用する医療機器の設計に変更はない。したがって、DBS の基本的な手技や機器の埋植に係る安全性については既に多くの使用実績があるものとする。そのため、本一変申請で評価すべき事項は、ANT を刺激部位として、本品を薬剤抵抗性焦点性てんかん患者に用いた際の有効性及び安全性である。これについては、米国で承認を得た際の根拠資料として利用された SANTE 試験の試験成績に加え、他の臨床試験やシステマティックレビューに関する文献が報告されており、長期成績についても、SANTE 試験では最大 14 年、Kim, S. H.らの文献（表 19 の文献 9）では最大 11 年の評価結果が報告されている。

DBS は薬剤抵抗性焦点性てんかんに対する治療法として、英国の NICE ガイドラインにおいて「Special arrangementⁱⁱⁱ」として推奨されていることを踏まえると、薬剤抵抗性焦点性てんかんに対する DBS に関する有効性及び安全性については一定の公知性が認められると考える。また、本品は、医療ニーズの高い医療機器に指定され、国内への早期導入が求められていることも踏まえると、現時点で入手可能な SANTE 試験成績及び既存の文献を取りまとめた臨床評価報告書により、本品の有効性及び安全性を評価することは受け入れ可能と、専門協議での議論も踏まえ、総合機構は判断した。

ⁱⁱⁱ 4 段階ある推奨度のうち 2 番目。安全性及び有効性に不確かさ、また重篤な危害を及ぼすリスクがある治療法であり、実施前に患者に注意深く説明する必要がある。

(3) 海外臨床成績の外挿可能性及び前世代品を用いた試験成績の外挿可能性について

海外臨床試験成績の外挿可能性について、申請者は以下のとおり説明した。

日本と欧米の医療環境の比較について表 22 に示す。薬剤抵抗性の定義は国内外で共通しており、治療方針及び焦点性てんかん治療薬も国内外で同等である。手技について、DBS は既に日本に浸透していると考ええる。また、ANT をターゲットとした手技は従来と若干標的が異なるが、留置経路の設計は従来と同様の方法で実施可能である。さらに、DBS の刺激装置を含むシステムについて、使用方法や仕様は世界共通であり、脳組織の機能に人種差、民族差はない。以上より、海外で得られた結果を本邦に外挿することは可能と考える。

表 22 国内外の医療環境差

	日本	欧米	考察
薬剤抵抗性の定義	適切に選択された 2 種類以上の抗てんかん薬で単独あるいは併用療法が行われても、発作が継続した一定期間抑制されない場合 (てんかん診療ガイドライン 2018)	適切に選択された 2 種類以上の抗てんかん薬で単独あるいは併用療法が行われても、発作が継続した一定期間抑制されない場合 (国際抗てんかん連盟 (ILAE))	本邦のガイドラインで定める薬剤抵抗性の定義は ILAE の定義に整合されている。
治療方針	根治治療を検討、実施後、奏功しない場合の緩和的治療として、DBS 又は VNS を検討する。	根治治療を検討、実施後、奏功しない場合の緩和的治療として、DBS、VNS 又は RNS を検討する。	治療ラダー及び DBS の位置づけは同等。欧米では RNS も選択肢として挙がるが、緩和的治療の候補のなかで優先順位はない。
焦点性てんかん治療薬	第一選択薬： カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ゾニサミド、トピラマート 第二選択薬：フェニトイン、バルプロ酸、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール、ガバペンチン、ラコサミド、ベランパネル (てんかん診療ガイドライン 2018 CQ3-2)	第一選択薬： カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ゾニサミド 追加薬：カルバマゼピン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、トピラマート、ゾニサミド (NICE ガイドライン 2022, Epilepsies in children, young people and adults 5.2 Focal seizures with or without evolution to bilateral tonic-clonic seizures)	本邦のガイドライン及び NICE ガイドラインで推奨される薬剤は同等である。なお、オクスカルバゼピンは本邦の左記のガイドラインは成人を対象としているため記載がないが、小児の適応として使用されている。
医療環境	DBS システム：1999 年から導入済。 リード留置手技：視床下核、視床腹中間核、淡蒼球内節に加え、ANT を追加。 術者：脳神経外科に加え、てんかん外科を追加。	欧州 2010 年、米国 2018 年から導入済	DBS システムは既に日本に浸透していると考ええる。 ANT をターゲットとした手技は従来と若干標的が異なるが、留置経路の設計は従来と同等の方法で実施可能である。てんかん外科における DBS は比較的低侵襲な手技となるため、手技の習熟度が懸念されることはない。

前世代品を用いた試験成績の外挿可能性について、申請者は以下のとおり説明した。

SANTE 試験を始め、臨床試験に使用された刺激装置は、いずれも本品より前の世代の刺

激装置が使用されている。各文献にて使用された刺激装置の比較を表 23 に示す。それぞれの違いは、電池の仕様による刺激装置のサイズの違い又は電極リードの接続可能本数（チャンネル数）であり、一部の設定範囲に違いはあるものの臨床上の効果に影響するような差ではない。出力設定の電圧単位と電流単位の違いについては、オームの法則に基づくため、刺激設定を 5 V として患者の組織インピーダンスを 250～2,500 Ω 程度とした時、組織には 2.5～20 mA の電流が流れることになり、本品の出力範囲内となる。

なお、本品にのみ搭載される独自の機能「センシング機能」^{iv}及び「aDBS 機能」^vのてんかんへの使用に関して、「センシング機能」は治療性能や安全性に影響を与えないため、てんかん患者に使用することは妨げない。一方、「aDBS 機能」はてんかんへの有効性が未確認のため、併用する医師用プログラマ上で設定できないよう、既存の振戦及びジストニアに対する取扱いと同様に使用を制限する。

表 23 各臨床試験に使用された刺激装置と刺激パラメータの設定範囲

製品名又は販売名 (承認番号)	Kinetra (本邦未承認)	アイトレル II (21100BZY00 563000)	アクティバ PC (22800BZX00 343000)	アクティバ RC (22300BZX00 412000)	本品 (30200BZX00 163000)
出力	0～10.5 V	0～10.5 V	0～10.5 V 0～25.5 mA	0～10.5 V 0～25.5 mA	0～25.5 mA
レート	2～250 Hz	2～185 Hz	2～250 Hz	2～250 Hz	2～250 Hz
パルス幅	60～450 μA	60～450 μA	60～450 μA	60～450 μA	20～450 μA
チャンネル数	デュアル	シングル	デュアル	デュアル	デュアル
電池	非充電式	非充電式	非充電式	充電式	非充電式
その他	—	—	—	—	・センシング ・aDBS
てんかん適応 (米国)	—	—	○	—	○

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

てんかんに関する疾患の定義や治療方針、治療方法等の医療環境の違い（外因的要因）及び DBS の使用方法や効果に関する人種差、民族差（内因的要因）については、国内外で本品の評価に影響を及ぼすような大きな違いはないと考える。また、刺激装置の違いについては、本品が出力可能な刺激パラメータの設定範囲は前世代品が設定可能な範囲を包含していることから、本品であっても前世代品で達成された臨床成績と同等の結果が得られると考える。さらに、「センシング機能」及び「aDBS 機能」の取扱いについて、現時点で有効性及び安全性が未確認の「aDBS 機能」の使用を制限することは妥当であり、「センシング機能」のみの使用は有効性及び安全性に影響を与えないと考えるため、各機能の取扱いに関する申請者の見解は妥当と考える。以上より、海外で得られた臨床試験及び文献の成績を外挿して本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

^{iv} センシング機能：リード電極を介して脳内の局所フィールド電位（LFP）を測定する機能。

^v aDBS 機能：パーキンソン病の運動障害に対して、測定した LFP の変化に応じて刺激出力を自動調整する機能。

(4) 本品の有効性及び安全性について

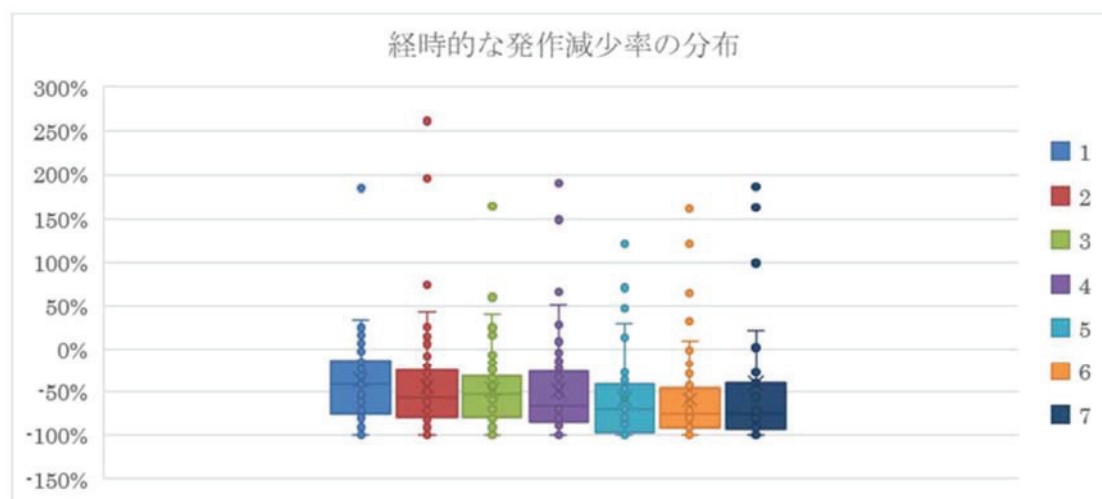
1) 有効性について

総合機構は、副次評価項目のレスポonder率について、盲検化期間中に治療群と対照群とで統計学的な有意差がみられなかった理由、及び術後 1 年以降にレスポonder率が向上する結果の解釈について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

盲検化期間中は、刺激の設定が一定であり、患者によって微調整されなかったため、最適な刺激とはなっていない可能性がある。また、DBS では一般的に、電極リード留置後に微小破壊効果 (Microlesion effect) によって一時的に治療効果が表れる場合があるため、その効果を排除するのに十分な観察期間が確保できなかったことも考えられる。これらの原因から、初期の盲検化期間では差が付きづらかったと考える。実際に、3 か月目までの評価では治療群及び対照群で発作減少率に大きな差はない一方で、3~4 か月目に対照群の発作減少率が戻っていることから、微小破壊効果がこの頃に消失したことが推察される。

術後 1 年以降のレスポonder率について、1~7 年目までの各評価時点での発作減少率の分布は図 10 のとおりであり、各時点で発作減少率の分布に大きな違いはなく、徐々に発作減少率が大きくなる傾向が伺える。また、各評価時点でのレスポonder例数は約 40 例 (37~46 例) で推移するのに対して、非レスポonder例数は術後 1 年目で 56 例、7 年目で 13 例と年々減少していたが、脱落例はレスポonder、非レスポonderのいずれにも認められていた。したがって、本試験の結果として報告しているレスポonder率は増加傾向にあると判断することは妥当と考える。



項目	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6	Year 7
例数	99	82	75	76	59	64	50
平均	-37.24%	-44.46%	-47.64%	-49.01%	-58.86%	-59.34%	-40.72%
標準偏差	56.86%	57.36%	44.24%	53.15%	45.42%	50.09%	127.21%
最大値	328.00%	261.00%	165.00%	190.00%	121.00%	162.00%	735.00%
最小値	-100.00%	-100.00%	-100.00%	-100.00%	-100.00%	-100.00%	-100.00%

図 10 術後 1 年から 7 年までの発作減少率*の分布

* 減少率は、ベースラインに対して変化した割合 (負数が減少) を示す。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

SANTE 試験の主要評価項目である「総てんかん発作頻度の減少」において、盲検期間での対照群に対する治療群の優越性が示され、主要評価項目が達成されたと考える。また、その治療効果が術後 7 年まで継続することが確認されたことから、本品の有効性は示されたと考える。副次評価項目の結果に関する申請者の考察も妥当であり、本品の有効性を否定する結果ではないと判断した。

なお、本品の治療成績と VNS の治療成績を比較すると、VNS による発作頻度減少率は刺激開始 1 年後で約 40~50%、3 年後で約 50~70%^{20,21}、レスポonder率（50%以上の発作頻度の減少）は刺激開始 3 か月で 42.7%、3 年後で 58.0%²¹であったのに対して、本品の発作頻度減少率は刺激開始 1 年後で 41%、3 年後で 53%、7 年後で 75%（図 5）、レスポonder率は刺激開始 1 年後で 43%、3 年後で 56%、7 年後で 74%（図 6）であった。

本品は、既存治療法と比較しても遜色ない成績であり、他の臨床試験に関する文献においても SANTE 試験と同様の結果が得られていることから、本品の有効性は示されたと総合機構は判断した。

2) 安全性について

総合機構は、盲検化期間において治療群に有意に認められたうつ病と記憶障害について、両群における既往歴の差及び既往を有する患者における症状の悪化のリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

うつ病の既往を有する患者は、治療群に 53.7%（29/54 例）、対照群に 40.0%（22/55 例）であり、両群間に統計的な有意差はなかった（p 値 0.181）。また、盲検化期間終了後の対照群患者への刺激開始 3 か月間（非盲検化期間の植込み後 4 か月から 7 か月まで）における、うつ病の有害事象の発現率は 5.5%（3/55 例）であり、いずれも非重篤の事象だった。この 3 例のうち、うつ病の既往を有する患者は 2 例であり、いずれも軽度で、薬物療法のみ、刺激強度を 3.5 V に下げる調整をしたことでそれぞれ回復した。もう 1 例はうつ病の既往はなく、中等度であり、薬物療法をしているが転帰未回復と報告されている。

記憶障害の既往を有する患者は、治療群に 35.2%（19/54 例）、対照群に 32.7%（18/55 例）であり、両群間に統計的な有意差はなかった（p 値 0.841）。また、盲検化期間終了後の対照群患者への刺激開始後 3 か月間（非盲検化期間の植込み後 4 か月から 7 か月まで）における、記憶障害の有害事象の発現率は 10.9%（6/55 例）であり、治療群の発現率 13.0%（7/54 例）よりわずかに低く、記憶障害の既往を有する患者は 2 例だった。この 2 例はいずれも中等度であり、処置として 1 例はてんかん薬を減量、もう 1 例は刺激調整により 185 Hz から 145 Hz に設定変更したが、いずれの症例も転帰未回復と報告されている。残る 4 例は記憶障害の既往はなかった。このうち 2 例は軽度のため処置はされておらず、1 例は回復し、もう 1 例は未回復と報告されている。残り 2 例は中等度であり、刺激調整（185 Hz から 145

Hz への設定変更)により回復した 1 例と、刺激調整により機器の刺激をオフにしたところ症状が改善され回復した症例だった。

うつ病又は記憶障害の既往のある患者の症状の悪化は報告されておらず、既往の有無に関わらず、DBS 治療に伴う装置埋植時の外科手術や DBS の刺激によるうつ病又は記憶障害の発現及び悪化のリスクは同等であると考え。経時的なうつ病又は記憶障害の発現は、表 14 に示したように減少傾向にあるため、特に植込み初期に注意を要すると思われる。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

SANTE 試験で発現した重篤な有害事象は、本品の既承認適応においても確認される事象であり、発現率も大きく異ならず、盲検化期間中において対照群と比較して統計学的な有意差はなかったことから、本適応拡大で新たに懸念されるリスクではないと考える。また、死亡例については、既知の文献で報告される外科的手術候補患者の SUDEP 発現率 (9.3/1,000 人年¹⁰⁾) と比較して低く、VNS 治療患者における SUDEP 発現率 (3~10 年で 2.10/1000 人年²²⁾) と比較して同等の結果であったことから、許容可能と考える。

うつ病と記憶障害については、両群で既往歴に差がない中で、盲検化期間で治療群に多く発現した結果を踏まえると、これらの事象は ANT 刺激起因であることが懸念されるが、いずれも症状は軽度から中等度であり試験中止となる症例はなく、刺激の調整により回復する例も認められたことから、当該リスクは臨床的に許容可能と判断した。ただし、本品の適用を検討する際には、うつ病や記憶障害の既往の有無も考慮し、うつ病や記憶障害のリスクがあることを患者や医療従事者等に対して情報提供することが重要と考える。提出された注意事項等情報 (案) において、【使用上の注意】として当該リスクに関する注意喚起が行われており、申請者の対応は適切であると考え。

以上から、総合機構は本品の有効性及び安全性について、薬剤抵抗性の焦点性てんかん患者に対する既存治療法である VNS と同程度の治療効果が期待され、SANTE 試験及び公表文献より確認された有害事象は DBS の既承認適応に対する治療における事象と大きく異なることから、適切な患者選択を行うことで、期待されるベネフィットに比して想定されるリスクは臨床的に許容可能であると判断した。また、本品の対象患者は薬物療法が奏功せず治療選択肢が限られているため、既存治療とは異なる原理に基づく新たな治療選択肢としての有用性は高いと判断した。

(5) 使用目的又は効果について

総合機構は、欧米とは異なり、本品の対象患者を「18 歳以上」と使用目的において規定しない理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

DBS の効果は、脳が成人と同等まで発達している場合には同等であると考えられるため、

年齢による制限は不要と考える。DBS は、従来から年齢制限を設けておらず、年齢による有効性及び安全性に特段違いはなく、過去の実績から評価済みであると考え。また、少数例ではあるものの使用経験及びシステマティックレビューが報告されており、成人との有効性及び安全性について懸念を示す違いはない。臨床評価報告書の文献^{9¹⁶}では、18歳未満を含む患者29例（内訳は不明）に対してDBSが実施されており、年齢による有効性、安全性の懸念は示されていない。さらに、小児への使用経験について報告したシステマティックレビュー²³では、4歳から18歳の薬剤抵抗性てんかん患者にANT又は視床中心正中核を標的としたDBSを使用した21件の文献から計40例の小児への使用経験について報告している。集計の結果、DBS後にてんかん発作なしとなった患者は12.5%、てんかん発作頻度の減少が見られた患者は85%であった。40例のうち、ANTを対象とした患者は8例で、6例に37~90%の発作減少がみられたと報告されている。安全性に関しては、死亡の報告はなく、感染が1例、皮膚侵食が2例、リードの破損が1例報告された。結論として、ANT又は視床中心正中核へのDBSにより有効性がみられることを示し、小児の薬剤抵抗性てんかん患者のうち、外科的切除術の対象とならない患者への緩和的治療の選択肢となり得ると述べられている。なお、海外にて年齢が記載された背景は、SANTE試験の対象患者が18歳以上とされていたためであり、年齢による臨床的な効果等の違いによる制限を意図したのではない。以上から、18歳未満のてんかん患者への有効性及び安全性は、成人と同等であることが推察され、18歳以上に制限を設ける必要はないと考える。

小児への適用は、成長により、植込み部から脳までの距離が長くなることで電極リードが引っ張られ、位置ずれや違和感（突っ張り感）等のリスクが想定されるものの、少数例での使用経験は報告され効果が認められており、本品が使用できることのベネフィットが大きい場合もあるため、使用禁止にする必要はないと考える。小児へ適用する場合に留意すべき事項は、脳が成人と同等程度まで発達していること及び成長による電極リードの位置ずれであると考え。いずれも小児ジストニアへの適用にて注意喚起されてきた要件をてんかんにも適用可能であると考え、注意事項等情報にて注意喚起をする予定である。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

18歳未満の患者に対するDBSの効果について、脳が成人と同等まで発達している場合には同等と考えられることは、申請者が提示した文献から少数例ながら小児に対する有効性が確認されていることに加え、18歳未満も対象に含む既承認のジストニアに対する再審査の結果²⁴で特段の問題は見られなかったことから妥当と考える。本品を18歳未満に適用する際の懸念は、成長に伴う電極リードの位置ずれや不具合であることから、本品の適用の可否については、年齢ではなく、脳の成長やサイズ、手術時に必要となる頭部固定フレームに対応できる頭蓋骨の成熟度を考慮して判断することが重要と考える。したがって、18歳未満、特に小児への本品の適用に対して、既承認である本品の小児ジストニア適用時と同様の注意喚起を行うとした申請者の対応は妥当であり、本品の対象として18歳未満を適応に

含めることは可能と判断した。

総合機構は、申請者が提示した本品の使用目的又は効果については、次の2点を修正した上で、以下とすることが適切と判断した。

- 既承認の VNS 刺激装置と同様、本品の臨床的位置づけを明確とするために「開頭手術が奏功する症例を除く」旨を追記すること。
- 「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」の記載は、本品の対象患者となる薬物療法で十分に効果が得られない焦点性てんかん発作においては自明であるため、当該記載を削除すること。

【使用目的又は効果】（下線部：本一変申請の対象）

- 脳深部（視床、視床下核又は淡蒼球内節）に一侧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の軽減に使用する。
 - ・ 振戦
 - ・ パーキンソン病の運動障害
 - ・ ジストニア
- 脳深部（視床前核）に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焦点性てんかん発作（開頭手術が奏功する症例を除く）の軽減に使用する。

(6) 製造販売後の安全対策について

総合機構は、本邦への導入に当たってトレーニング、講習等の要否について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

DBS の留置手技に関しては、既存と同等の取扱いのため、新たなトレーニングや講習等は予定していない。てんかんの適応に際し、適用患者等の注意喚起の必要な事項については資料を作成し、使用者に配布・情報提供する予定である。また、本邦においててんかん診療ガイドラインの改訂又はてんかん学会、てんかん外科学会から新規ガイドラインを作成予定である。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

DBS は、本邦に導入され 20 年以上が経過しており、パーキンソン病や本態性振戦等に伴う振戦症状の軽減及びジストニアの症状の軽減に対してそれぞれ使用成績調査が完了し、その安全性が確認されている等、既に多くの使用実績が蓄積されており、DBS に係る医師の要件や実施医療機関の要件及び体制は、既に国内で確立されていると考える。てんかんへの適応拡大に当たって、従来とは電極リードを留置する部位が異なるものの、本適応の刺激部位である ANT は既存の適応に対する刺激部位と解剖学的に近い位置にある。電極リードの留置に当たっては、血管や脳組織の位置を透視画像等により確認の上、挿入経路を患者ご

とに計画して実施するため、てんかんに対する電極リードの留置は既存の使用方法与大きな差はない。したがって、本品や併用する電極リードの設計、構造、機能等に変更はなく、本品を使用する医師や実施医療機関も従来と同様となることを踏まえると、てんかん適応に特化した本品の植え込み手技に関するトレーニングは必須ではないと判断した。

また、てんかん診療ガイドライン 2018 にも記載があるとおり、VNS は、薬剤抵抗性てんかんに対する緩和的治療法として確立していることから、当該対象患者における診断及び治療、長期フォロー等を含めた医療体制も国内で構築されていると考える。電極リードの留置部位は異なるものの、本品と VNS は、臨床的位置づけが同じ電気刺激療法であり、対象患者及び治療する医師を含めた医療体制も同一となることから、「(4) 本品の有効性及び安全性について」で述べた本品の治療成績や適用患者等に関する注意喚起を行うことで、現行の国内医療環境下で本品を有効且つ安全に使用することは可能と判断した。

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

<提出された資料の概略>

本品は、既存の技術を使用し、新たな疾患治療に当てることを目的としている。類似医療機器と構造、使用方法及び性能が同一であり、脳深部を電気刺激することで性能を発揮する機序も既存の治療と根本的には同等である。また、本品の有効性及び安全性は、臨床評価報告書によって評価したとおり、海外での使用実績があり、本邦への外挿性にも問題がない。評価の結果から重大な不具合等が生じる可能性は低く、使用成績評価の対象とならないとして、製造販売後調査等の計画に関する資料は提出されなかった。

<総合機構における審査の概要>

本品は、欧州で許認可を得てから 12 年、米国では 4 年となり、その使用実績が蓄積されている。これまで、未知の重篤な有害事象等は報告されておらず、アジア圏においても SANTE 試験と同様の結果と報告^{13,14,16}されている。脳の機能や構造、てんかんの病態及び治療成績に人種差、民族差はなく、海外での使用実績やその成績、前述した本品に関連する植え込み手技や国内の医療体制にも大きな懸念はないことから、本品に関する使用成績調査を行わないとした申請者の方針は受け入れ可能と総合機構は判断した。

なお、日本てんかん学会により、本品を用いた DBS の国内の治療成績についてはデータ収集される予定となっている。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

<提出された資料の概略>

平成 26 年 11 月 20 日付け薬食発 1120 第 5 号「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、注意事項等情報（案）が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、前述のへ項の＜総合機構における審査の概要＞に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

3. 総合評価

本品は、薬剤抵抗性の焦点性てんかんの発作を軽減することを目的とする DBS に使用する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) 臨床的位置づけについて、及び (2) 本品の有効性及び安全性についてであった。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) 臨床的位置づけについて

「てんかん診療ガイドライン 2018」を踏まえると、現在、薬物療法で十分な効果が得られないてんかん患者に対しては、脳の発作の起始部位が特定できるのであれば、根治治療である外科的切除（焦点切除術）が検討されるが、その特定が困難である等、外科的切除の適応にならない場合は、VNS が治療の選択肢として考慮される。VNS は、装置本体の胸部への埋込みと迷走神経への電極リードの留置が必要となる。一方、DBS に用いる本品は、電極の留置が脳内になる点は異なるが、VNS と同様に侵襲性の高い緩和的治療法である。加えて、背景が多様なてんかん患者に対応する上で、作用原理が異なる DBS は、治療選択肢としての有用性は高いと考えられることから、本品の臨床的位置づけは、既存の VNS と同等とすることが妥当と判断した。

(2) 本品の有効性及び安全性について

SANTE 試験の主要評価項目である「総てんかん発作頻度の減少」において、盲検期間での対照群に対する治療群の優越性が示され、主要評価項目が達成された。また、その治療効果は術後 7 年まで継続することが確認された。副次評価項目に設定された「レスポンス率」については、術後 1 年で 43%、術後 7 年で 74%であり、年々増加していく傾向が確認された。加えて、他の臨床試験に関する文献においても SANTE 試験と同様の結果が得られており、既存治療法である VNS の治療成績と比べても遜色ないことから、本品の有効性は示されたと判断した。

安全性について、SANTE 試験で発現した重篤な有害事象は、本品の既承認適応においても確認され、発現率も大きく異ならず、盲検化期間において対照群と比較して統計学的な有意差はなかったことから、本適応拡大で新たに懸念されるリスクではなかった。死亡例については、既知の文献で報告される外科的手術候補患者の SUDEP 発現率と比較して低く、VNS 治療患者における SUDEP 発現率と比較して同等の結果であったことから、許容可能と判断した。盲検化期間において、治療群の発現率が有意に高く、ANT 刺激が起因と推測

されたうつ病と記憶障害については、いずれも症状は軽度から中等度であり、試験中止となる症例はなく、刺激の調整により回復する例も認められた。本品の対象は、治療に難渋する薬剤抵抗性焦点性てんかんであることを踏まえ、当該リスクを患者や医療従事者等に情報提供した上で本品の適用を検討することで、当該リスクは臨床的に許容可能と判断した。

以上から、本品を用いた DBS 治療のベネフィットはそのリスクを上回り、本品が対象とする薬物療法が奏功せず、治療に難渋するてんかん患者に対する新たな治療選択肢としての有用性は高いと判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、これまでと同様の承認条件を付した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。本一変申請にて追加となる使用目的を下線にて示す。

<使用目的>

- 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の軽減に使用する。
 - ・ 振戦
 - ・ パーキンソン病の運動障害
 - ・ ジストニア
- 脳深部（視床前核）に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焦点性てんかん発作（開頭手術が奏功する症例を除く）の軽減に使用する。

<承認条件>

ジストニアに対する使用には、ジストニアの治療に関する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

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。

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 一般社団法人日本神経学会. 「てんかん診療ガイドライン 2018」, https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_2018.html, (accessed May, 2023).
- ² Cooper, I. S. *et al.* Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Appl Neurophysiol.* 1980, **43** (3-5), 244-58.
- ³ Cooper, I. S. *et al.* Therapeutic implications of modulation of metabolism and functional activity of cerebral cortex by chronic stimulation of cerebellum and thalamus. *Biol Psychiatry.* 1985, **20** (7), 811-3.
- ⁴ Upton, A. R. *et al.* Suppression of seizures and psychosis of limbic system origin by chronic stimulation of anterior nucleus of the thalamus. *Int J Neurol.* 1985, **19-20**, 223-30.
- ⁵ Mirski, M. A. *et al.* Anticonvulsant effect of anterior thalamic high frequency electrical stimulation in the rat. *Epilepsy Res.* 1997, **28** (2), 89-100.
- ⁶ Hamani, C. *et al.* Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosurgery.* 2004, **54** (1), 191-5; discussion 195-7.
- ⁷ Kerrigan, J. *et al.* Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004, **45** (4), 346-54.
- ⁸ Sussman, N. M. *et al.* Anterior thalamic stimulation in medically intractable epilepsy. Part II. preliminary clinical results. *Epilepsia.* 1988, **29**, 677.
- ⁹ Hodaie, M. *et al.* Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2002, **43** (6), 603-8.
- ¹⁰ Dasheiff, R. M. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol.* 1991, **8** (2), 216-22.
- ¹¹ Herrman, H. *et al.* Anterior thalamic deep brain stimulation in refractory epilepsy: A randomized, double-blinded study. *Acta Neurol Scand.* 2019, **139** (3), 294-304.
- ¹² Heminghyt, E. *et al.* Cognitive change after DBS in refractory epilepsy: A randomized-controlled trial. *Acta Neurol Scand.* 2022, **145** (1), 111-118.
- ¹³ Lee, K. J. *et al.* Long-term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012, **90** (6), 379-85.
- ¹⁴ Oh, Y. S. *et al.* Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure.* 2012, **21** (3), 183-7.
- ¹⁵ Lehtimäki, K. *et al.* Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy. *Brain Stimul.* 2016, **9** (2), 268-75.
- ¹⁶ Kim, S. H. *et al.* Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: A 11-year, single center experience. *Seizure.* 2017, **52**, 154-161.
- ¹⁷ Chang, B. *et al.* Deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy: a systematic review and meta-analysis with an emphasis on alleviation of seizure frequency outcome. *Childs Nerv Syst.* 2018, **34** (2), 321-327.
- ¹⁸ Zhou, J. J. *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.* 2018, **45** (2), E5.
- ¹⁹ Vetkas, A. *et al.* Deep brain stimulation targets in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus. *Epilepsia.* 2022, **63** (3), 513-524.
- ²⁰ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書「迷走神経刺激装置 VNS システム」(承認番号 22200BZX00072000) 平成 21 年 12 月 8 日.
- ²¹ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 再審査報告書「迷走神経刺激装置 VNS システム」(承認番号 22600BZI00008000) 令和 4 年 6 月 14 日.
- ²² Ryvlin, P. *et al.* Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia.* 2018, **59** (3), 562-572.
- ²³ Han, Y. *et al.* A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood. *J Neurosurg Pediatr.* 2018, **23** (3), 274-284.
- ²⁴ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 再審査報告書「アクティバ RC」(承認番号 22300BZX00412000) 令和 2 年 1 月 28 日.