

審査報告書

平成 21 年 12 月 8 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、以下の通りである。

記

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
- [一般的名称] : 抗発作用迷走神経電気刺激装置
- [販売名] : 迷走神経刺激装置 VNS システム
- [申請者] : 日本光電工業株式会社
- [申請年月日] : 平成 20 年 11 月 11 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 21 年 12 月 8 日

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 抗発作用迷走神経電気刺激装置
[販売名] : 迷走神経刺激装置 VNS システム
[申請者] : 日本光電工業株式会社
[申請年月日] : 平成 20 年 11 月 11 日

審査結果

本品は、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者の発作頻度を軽減する補助療法として、迷走神経を刺激する電気刺激装置であり、前胸部にパルスジェネレータを埋め込み、皮下を埋植したリードを通して電極を左迷走神経に取り付けることにより、電気刺激を行うことができる。

臨床試験として、海外で実施された 7 つの臨床試験（うち 2 試験は探索的臨床試験、2 試験は長期追跡調査のみ行う試験）の成績が提出された。海外ピボタル試験（E03 試験、E05 試験）は、12 歳以上の難治性部分てんかん患者（E03 試験 115 例、E05 試験 199 例）に留置され、評価が行われた。有効性については、埋植 12 週間後の平均発作減少率は E03 試験 23.5%、E05 試験 27.9%であり、50%以上の発作減少を示した患者の割合は E03 試験 29.8%、E05 試験 23.4%であった。安全性については、迷走神経刺激特有の有害事象（声の変化、咳、等）が認められたが、発生頻度及び重篤度からみて許容範囲であると判断した。E04 試験では 12 歳未満の患者並びに全般発作患者を含む 124 例に埋植され、評価が行われた。有効性については、12 歳未満 16 例に対する平均発作減少率は 17.9%、全般発作患者 25 例については 46.6%であり、50%以上の発作減少を示した患者の割合はそれぞれ 31.3%、44.0%であった。安全性については、本品との関連性が示唆された有害事象は、海外ピボタル試験（E03 試験、E05 試験）で報告されていた事象に包含されており、12 歳未満並びに全般発作患者特有の有害事象は認められなかった。さらに、長期フォローアップにおける長期的有効性は、植え込み後 1、2、3 年経過時点での発作頻度減少率がそれぞれ 38%、45%、49%であり、5 年では 68%であり、安全性に関しても特筆すべき有害事象は認められなかった。

非臨床試験の評価資料として、パルスジェネレータ、リード及び構成品の安定性及び耐久性に関する資料、電気的安全性、生物学的安全性、刺激パラメータ設定等を含む性能に関する資料等が提出されており、特段の問題は認められなかった。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

迷走神経刺激装置 VNS システムは、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者（開頭手術が奏功する症例を除く。）の発作頻度を軽減する補助療法として、迷走神経を刺激する電気刺激装置である。

承認条件

1. 再審査期間中は、一定症例数（小児は全例）を対象に使用成績調査を行うと共に、登録症例について長期予後を観察し、その解析結果を報告すること。
2. てんかん治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、トレーニングプログラム等の受講により、手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。

以上

審査報告

平成 21 年 12 月 8 日

1. 審議品目

[類 別]	機械器具 12 理学診療用器具
[一 般 的 名 称]	抗発作用迷走神経電気刺激装置
[販 売 名]	迷走神経刺激装置 VNS システム
[申 請 者]	日本光電工業株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 20 年 11 月 11 日
[申請時の使用目的]	抗発作用迷走神経電気刺激装置はてんかん発作のコントロールを目的とし、てんかん発作を消失もしくは頻度を低下させるため、迷走神経を断続的に刺激する電気神経刺激装置である。前胸壁に植え込むパルスジェネレータと、皮下に配置し左迷走神経周囲に植え込まれた電極と接続するリードから構成され、植え込み後に体外よりプログラミングワンドによりプログラムすることができる。

2. 審議品目の概要

本品は、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者の発作頻度を軽減する補助療法として、迷走神経を刺激する電気刺激装置である。パルスジェネレータ（図 1）、リード（図 2）、プログラミングワンド（図 3）、マグネット（図 4）、トネラ、試験抵抗器（デュアルピンタイプ、シングルピンタイプ）、トルクレンチ、タイダウン、ソフトウェアの付属品から構成されている。頸部から前胸部ジェネレータ埋め込み用ポケットまで皮下を通してリードを留置し、左頸動脈鞘を開いて露出させた左迷走神経に電極を取り付けた後、リードをパルスジェネレータに接続する。電気刺激設定については、プログラミングワンドによるシステム診断を経て、出力電流（振幅）、パルス幅、出力周波数、オンタイム、オフタイムの 5 つのパラメータを設定することにより行う。通常は設定されたパラメータに基づき継続的に刺激を行うが、これに加え患者がてんかん発作の前兆を感じた際に、パルスジェネレータ付近に専用のマグネットを近づけることにより、任意のタイミングで刺激を行うことも可能である。

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成 20 年 12 月 25 日付「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」(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。

図 1 パルスジェネレータ (左 : Model 103, 右 : Model 104)

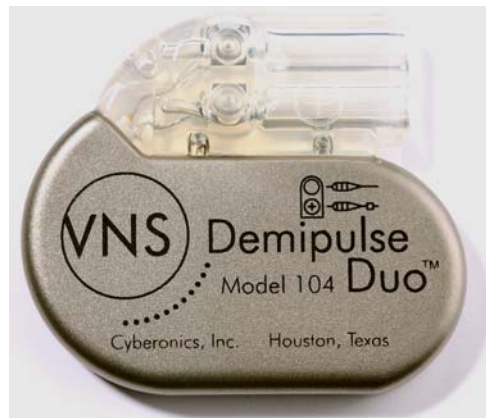
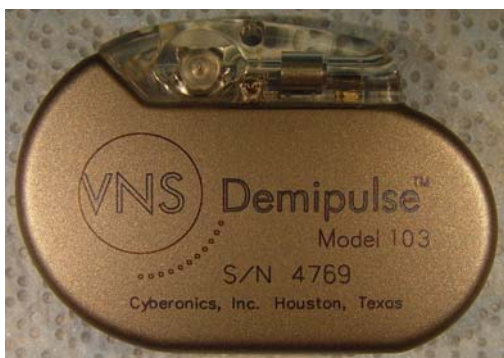


図 2 リード (左 : Model 302, 右 : Model 303)

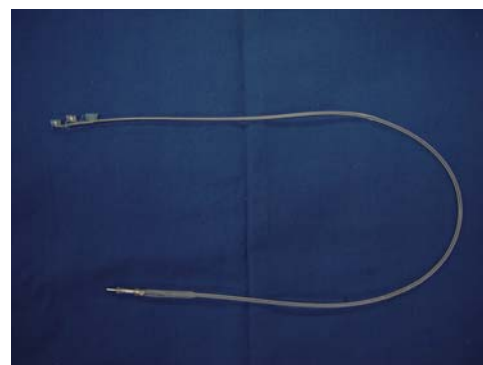


図 3 プログラミングワンド
(Model 201)



図 4 マグネット (付属品)



イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

迷走神経の刺激による脳波の変化、てんかん性異常波の減少については、かなり古くから研究、発表がなされているが、1980年代前半に米国の生理学者 Zebra 博士による動物実験¹⁾により、迷走神経刺激によるてんかん治療の可能性が示唆された。その後 19[]年に米国で Cyberonics 社の刺激装置を使った最初の臨床応用が開始され、19[]年代前半に欧米にて実施された大規模臨床試験を経て、1994 年に CE マークを取得し、1997 年に難治性てんかんに対する治療機器として FDA により承認された。本品は、Cyberonics 社の Model 100A の基本性能は保持しつつ、小型・軽量化し、省電力化、記憶容量の増大及び軽微な付加機能追加を行ったものである。現在、米国神経学会が定めるてんかん治療ガイドラインにおいて、薬物療法が奏功しない難治性てんかん患者に対する治療の選択肢のひとつとして推奨されている迷走神経刺激に用いられている。

Cyberonics 社における迷走神経刺激装置の開発の流れを表 1-1～3 に示す。

表 1-1 パルスジェネレータの製品改良の流れ

開発時期	モデル名	改良の内容	備考
19[]年	Model 100A		臨床試験で使用
19[]年[]月	Model 100B	省電力化、刺激設定値の設定範囲を追加	1997 年 FDA より PMA 承認
19[]年[]月	Model 100C	[]及び[]の省電力化	
19[]年[]月	Model 101	100C を小型化・軽量化	
20[]年[]月	Model 101 v2	ヘッダ部（リードコネクタ）のデザインを変更	
19[]年[]月	Model 102	[]・[]の[]	
20[]年[]月	Model 102 Modified Model 102R	ヘッダ部を一部変更したモデルの追加、及びヘッダ部をデュアルピンに対応	
20[]年[]月	Model 103 Model 104	[]、[]、[]等の変更、付加機能の増強、小型化、軽量化、省電力化	本品のパルスジェネレータ

表 1-2 リードの製品改良の流れ

開発時期	モデル名	改良の内容	備考
19[]年	Model 300		臨床試験で使用
19[]年[]月	Model 300 v2	コネクタ部の形状を改良（操作性の向上）	

開発時期	モデル名	改良の内容	備考
20██年██月	Model 300 v3	生産性の向上のためのマイナーチェンジ	
20██年██月	Model 302 v1	コネクタ形状の変更 (In-Line バイポーラへ)	
20██年██月	Model 302 v1.1	コネクタ部の改良 (生産性の向上)	本品のリード
20██年██月	Model 303	生産性の向上を目的とした材料変更	

表 1-3 プログラミングワンドの製品改良の流れ

開発時期	モデル名	改良の内容	備考
19██年██月	Model 200		
19██年██月	Model 201	軽量化 (操作性向上)。省電力化。	本品のプログラミングワンド

なお、本品のパルスジェネレータには Model 103 及び Model 104、リードには Model 302 及び Model 303 が含まれる。パルスジェネレータの Model 103 及び Model 104 とでは、接続するリードの形状が異なっている。Model 103 は本品のリード Model 302 及び Model 303 を接続して使用可能なパルスジェネレータである。Model 104 はリードコネクタ部を 2 つ有するリード Model 300 (本品に含まず。) が接続可能なパルスジェネレータであり、外国で Model 102R 又は Model 104 が植え込まれた患者、過去日本国内での治験実施時に Model 102R 又は Model 104 が植え込まれた患者、及び医師の個人輸入で Model 102R 又は Model 104 が植え込まれた患者のパルスジェネレータが電池寿命を迎えた場合の植え替え用である。

【外国における使用状況】

本品のパルスジェネレータの前機種である Model 100B は、欧州では「抗てんかん薬抵抗性部分発作あるいは全般発作を伴うてんかん患者の発作頻度を軽減するための補助療法」を使用目的として 1994 年 5 月 1 日に CE マークを取得し、米国では「抗てんかん薬難治性部分発作を発病した 12 歳以上の子供及び成人を対象とした患者の発作頻度を軽減するための補助療法」を使用目的として 1997 年 6 月 16 日に承認を得ている。20██年██月██日現在、諸外国 (計 64 カ国) において当初モデルからの累計として █████ 台以上出荷され使用されている。

【不具合発生状況】

19██年██月██日から 20██年██月██日までに MDR に報告された報告件数は合計で █████ 件であった。これらの不具合情報のうち、傾向としては同様であったため 20██年██月██日から 20██年██月██日までの 4 年間に患者に発生した副作用、及び装置の不具合を以下に示す。

20 年 月 日から 20 年 月 日に患者に発生した主な副作用について表 2 に示す。

表 2 患者に発生した主な副作用（副作用総数に対する割合として 1.0%以上）

	件数	副作用総数に対する割合	パルスジェネレータ出荷数に対する割合*
発作		27.1%	3.2%
感染		12.6%	1.5%
死亡（SUDEP以外）		4.4%	0.5%
疼痛		3.8%	0.4%
刺激による痛み		3.7%	0.4%
声帯麻痺		3.3%	0.4%
SUDEP(突然死)		3.2%	0.4%
刺激が感知されない		2.9%	0.3%
効果が不十分		2.5%	0.3%
パルスジェネレータの移動		2.4%	0.3%
発作強度の増加		1.5%	0.2%
創傷離開		1.4%	0.2%
うつ病		1.3%	0.2%
パルスジェネレータの露出		1.2%	0.1%
術後の徐脈		1.1%	0.1%
新たな種類の発作の出現		1.0%	0.1%

* 副作用件数を、20 年 月 日～20 年 月 日のパルスジェネレータの出荷数 台で除した値

20 年 月 日から 20 年 月 日までの 4 年間に患者に発生した副作用は合計で 件であった。最も多かったのはてんかん発作であり、植込み前より発作頻度が増加した際に副作用として集計され、件数として 件、出荷数全体の 3.2%であった。次に多かったのは感染で 件であり、死亡 件、疼痛 件、刺激による痛み 件、声帯麻痺 件、SUDEP（突然死） 件、と続いている。

患者に発生した副作用のうち、発作は最も多く認められたが、刺激電流の抑制及び停止により改善することが知られているため、添付文書で情報提供がなされている。感染は、 件認められているが、すべて装置の植え込みに起因するものであり、一般的な植え込み機器と比較して発生頻度は同等であった。疼痛（ 件）、刺激による痛み（ 件）については、リード破損状態での使用、過度の電気刺激等により痛みを発生することから、添付文書で注意喚起がなされている。

20 年 月 日から 20 年 月 日までに発生した本品の不具合報告は合計で 件であった。最も多かったのはリードの高インピーダンス／リード線の断線で 件であり、出荷数全体の 6.3%であった。次にプログラミングワンドによる制御等不能 件（出荷数全体の 1.1%）、リード線の腐食 件、パルスジェネレータのプログラム不良 件と続いている。

本品の不具合のうち「リードの高インピーダンス／断線」は植え込み手技に起因して発生する可能性があるため、正しい取り扱い方法を添付文書に記載し、リード Model 303 に対する製品疲労対策、本体及びヘリックス部の改良により是正措置がなされている。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の性能に関する品目仕様として、パルスジェネレータについては出力電流、出力周波数、パルス幅、オンタイム、オフタイム、物理的要求事項（EN 45502-1:1998: § 16.2, 20.2, 26.2、EN 45502-2-1:2003: § 23.2, 23.7）が設定されており、リードについてはコネクタリング～電極（+）間のインピーダンス、コネクタピン～電極（-）間のインピーダンス、物理的要求事項（EN 45502-2-1:2003: § 23.3, 23.5）が設定されており、プログラミングワンドについては通信距離に関する特性、低電源電圧時の動作、内部発振器の出力周波数、受信可能な電磁誘導信号、内部発振器の動作、電源自動 OFF、消費電流、RF 信号の受信、送受信可能回数、リセット可能回数が設定されており、各設定が妥当であることを説明する資料が提出されている。

また、安全性に関する品目仕様として、生物学的安全性（ISO10993-1:2003）、無菌性保証水準（SAL:10⁻⁶。ISO14937:2000）、残留過酸化水素濃度の限度値（ μg/g）、電気的安全性（パルスジェネレータ：EN 45502-1:1998 §.16.2, 20.2、プログラミングワンド：IEC 60601-1:1988+A1:1991+A2:1995、IEC 60601-1-1:2000）及び電磁両立性（パルスジェネレータ：prEN 45502-2-1(1998) §.27、プログラミングワンド：IEC60601-1-2:1993）、を設定し、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

総合機構は、仕様の設定に関する資料について審査した結果、後述の性能に関する資料も踏まえこれを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品の構成品のうち、滅菌して供給されるパルスジェネレータ、リード及び滅菌を必要とする付属品について、滅菌後、実時間で 年経過した検体が、無菌性を満たすことを確認した試験成績が提出された。

総合機構は、滅菌後有効期間が経過した検体の原材料安定性及び耐久性に関する評価がなされていなかったため、申請者に対して説明を求め、以下の回答を得た。

本品にて使用している原材料については、植込み型心臓ペースメーカ等で使用実績のある原材料を選択して使用していることから、安定性、耐久性に対して大きな問題はな

いと考えるが、当該滅菌方法と同じ滅菌を行った承認前例を有していない原材料が含まれているため、本品の保存検体を用いた安定性試験を実施した成績を追加提出した。追加提出した試験成績により、滅菌後、設定した有効期間において本品の安定性は担保可能と考える。

総合機構は、本品に使用された原材料の当該滅菌に対する安定性に関する情報、及び追加提出された安定性に関する資料を評価した結果、有効期間をパルスジェネレータ 2 年、リード 3 年 1 ヶ月とする申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

平成 17 年厚生労働省告示第 122 号「法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準」（以下、「基本要件」という。）、平成 16 年厚生労働省令第 169 号「医療機器の製造管理及び品質管理規則」への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【電気的安全性】

パルスジェネレータの電気的安全性並びに電磁両立性については、ペースメーカーに準じ EN 45502-1:1998、prEN 45502-2-1:1998 に基づく試験成績が提出され、規格に適合していることが示された。また、プログラミングワンドの電気的安全性については IEC 60601-1 1988+A1:1991+A2:1995、IEC 60601-1-1:2000、電磁両立性については IEC60601-1-2:1993 に基づく試験成績が提出され、規格に適合することが示されている。

パルスジェネレータについては Model 103、リードについては Model 302 を試験検体として試験が実施され、Model 104 に関する評価は省略されているが、Model 104 は Model 103 と電気的設計が同等であるため Model 103 の試験結果で Model 104 の評価も可能であると説明されている。

総合機構は、Model 103 及び Model 104 の電気的設計の同等性に関する説明、及び電気的安全性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【生物学的安全性】

本品の構成品のうち、長期的に組織に接触（皮下埋植）するパルスジェネレータ Model 101、及びリード Model 300 に関して、ISO10993 に基づく細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験、発熱性試験、埋植試験、慢性毒性試験が実施され、一時的に組織に接触するトネラに関して、ISO10993 に基づく細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験が実施され、いずれも生物学的安全性について問題ないとする成績が提出された。

生物学的安全性試験の検体に、本申請に含まれない型式の製品が用いられていたことから、総合機構は、本品の生物学的安全性が担保されるのか説明を求めたところ、申請者から以下の回答を得た。

生物学的安全性試験は、パルスジェネレータについては Model 101 を、リードについては Model 300 を検体として実施した。本品のパルスジェネレータ Model 103 及び Model 104 の体液接触部の原材料は Model 101 と同一であるが、リード Model 302 及び Model 303 では、Model 300 で使用されている [REDACTED] ([REDACTED]、 [REDACTED]) とは異なる [REDACTED] ([REDACTED]) が用いられている。 [REDACTED] の [REDACTED] に関する生物学的安全性の評価を補うため、Model 303 を検体として実施した生物学的安全性の試験報告書が追加提出された。

総合機構は、当初提出された生物学的安全性の試験報告書に加え、リード Model 303 に関する生物学的安全性の試験報告書を合わせて評価し、特段の問題は認められなかったことから、本品の生物学的安全性が評価可能とする申請者の見解を妥当と判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、生物学的安全性に関する資料について了承した。

【機械的安全性】

機械的安全性については、EN45502-2-1:2003 及び IEC60601-1:1988+A1:1991+A2:1995 に基づく試験成績が電気的安全性の項で提出され、規格に適合することが示されているため、本項では当該項目を省略している。

総合機構は、機械的安全性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能に関する品目仕様として設定された項目について、試験が実施され、いずれも規格に適合することが示された。なお、パルスジェネレータについては Model 103 と Model 104 の電氣的設計の同一性から、リードについては Model 302 と Model 303 の構造的設計の同一性から評価は可能であるとして、パルスジェネレータについては Model 103 を、リードについては Model 302 を試験検体とした性能評価成績が提出された。

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【動物を用いた性能試験（参考資料）】

動物試験の試験成績については、参考資料として文献が提出されている。迷走神経刺激によるてんかん発作の抑制効果については、多くの研究機関による文献報告から、その有効性及び安全性が検証されており、提出された文献報告¹⁸⁾⁻²⁰⁾では、ラット、ネコ、イヌ、サルへの化学的・電氣的に発生させた発作に対する抑制効果が論じられており、

発作を防止又は抑制する可能性を示唆する結果が得られている。

へ．リスク分析に関する資料

ISO 14971:2007「Medical Devices-Application of Risk Management to Medical Devices」及び JIS T 14971:2003「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、滅菌工程については ISO14937：2000 に基づく滅菌バリデーションが実施され、 10^{-6} の無菌性保証水準（SAL）が確認されている。

総合機構は、提出された無菌性保証水準、残留過酸化水素濃度試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ．臨床試験成績に関する資料

本品の有効性及び安全性を検証するために海外で実施された急性期臨床試験（E01 試験、E02 試験、E03 試験、E04 試験、E05 試験。）及び E05 試験を終了した患者に対して行われた長期フォローアップ試験（XE05 試験、E05 Long Term 試験）の成績が提出された。うち E01 試験及び E02 試験は探索的試験であり、E03 試験及び E05 試験がピボタル試験として実施されている。E04 試験は、それまでの試験で除外されていた、年齢が 12 歳未満の患者、全般てんかんの患者、及び発作頻度が月に 6 回未満の患者を対象に含めて行われた。E01～E05 試験の概要を表 3 に示す。なお、ここでは本品の有効性及び安全性評価に最も重要な E03、E05 試験を中心に記載する。

表 3 臨床試験の概要

試験	E01	E02	E04	E03	E05
試験タイプ	長期的パイロット	長期的パイロット	長期的オープン	無作為化二重盲検並行試験	無作為化二重盲検並行試験
施設数	3	3	12	17	20
参加患者数	11	4	133	126	262
植え込み患者	11	4	124	115	199
刺激患者	10	4	123	115	198
年齢	32 (20-58)	33 (18-42)	24 (3-63)	33 (13-57)	33 (13-60)
女性 (%)	4 (36%)	2 (50%)	57 (46%)	43 (37%)	104 (52%)
てんかん罹患年数	22 (13-32)	20 (5-36)	17 (0.8-48)	21 (4-47)	23 (2-52)
てんかんの種類	部分	部分	部分, 全般	部分	部分

【E01 試験, E02 試験】

本臨床試験は、迷走神経刺激療法を難治性部分てんかんの治療法としての効果を見積もるために実施された探索的臨床試験である。E01 試験では、2 種類の刺激設定パラメータが設定され、刺激 1 は出力電流 5 mA 以下、信号周波数 143 Hz、パルス幅 0.25 ms、信号オン時間 60 秒、信号オフ時間 60 分に設定され、刺激 2 は出力電流 6 mA 以下、信号周波数 50 Hz とした他は刺激 1 と同じ値に設定された。E02 試験では、刺激 1 として出力電流を最大耐用値、信号周波数 20~50Hz、パルス幅 0.25~0.5 ms、信号オン時間 30~60 秒、信号オフ時間 5~20 分、刺激 2 として出力電流 0.5~5 mA、信号周波数 10~143 Hz、パルス幅 0.13~1.0 ms、信号オン時間 30, 60, 60 秒、信号オフ時間 5~60 分が設定され、難治性部分てんかん患者に対して試験が行われた。発作回数が 50%以上減少した患者は、E01 試験では 10 例中 4 例、E02 試験では 4 例中 2 例であった。治療による現疾患の悪化は認められなかった。

有害事象として多く認められたものは一過性の嗄声又は変声であり、その他の手術合併症や迷走神経刺激による重篤な有害事象は発生せず、永続的な後遺症が発現した症例は認めなかった。また、心電図などのバイタルサインや胃酸の基礎分泌量にも臨床的に有意な影響は認められなかった。

以上より、本品は、難治性部分てんかん患者の治療として実行可能な治療方法であると考えられた。

¹

$$\text{発作減少率} = \frac{\text{刺激期間の1日あたりの発作回数} - \text{Baseline期間の1日あたりの発作回数}}{\text{Baseline期間の1日あたりの発作回数}} \times 100(\%)$$

【E03 試験】

本臨床試験は、迷走神経刺激により難治性部分てんかんの発作頻度が減少することを検証し、2 つの異なる範囲の刺激パラメータにおける治療効果の比較を行うことを目的として実施された無作為化二重盲検並行試験であり、12 歳から 60 歳の意識状態の変化を伴う難治性部分発作のてんかん患者（二次性全般発作も含む）126 例を対象として実施された。観察期間は 12 週間のベースライン期間とその後 14 週間の刺激期間であり、最後の 12 週間のデータが有効性分析に使用された。対象患者は High 群（E01 試験及び E02 試験の結果に基づいて設定された刺激を受ける群：出力電流 0.5~3.0 mA、信号周波数 20~50 Hz、パルス幅 0.5 ms、信号オン時間 30~90 秒、信号オフ時間 5~10 分）と Low 群（盲検性を確保するために必要最低限の刺激感覚を与えるように設定された群：出力電流 0.5~3.0 mA、信号周波数 1~2 Hz、パルス幅 0.13 ms、信号オン時間 30 秒、信号オフ時間 60~180 分）に割り付けられた。マグネットの使用方法は両群に同じ説明がなされたが、Low 群の患者のマグネット出力電流は 0mA(OFF)に設定された。総症例数 126

例に対し、ベースライン期間中に中断した 11 例を除いた 115 例に植え込み、植え込んだ全症例を安全性評価の対象とし、このうちリカバリ期間中に中断した 1 例を除く 114 例を無作為化により High 群 57 例、Low 群 57 例に分け、有効性評価対象症例とした。

本試験の目的は、本品による刺激により、難治性部分てんかんの発作頻度が減少することを示すこと、及び 2 つの異なる範囲の刺激パラメータによる治療効果の比較を行うことであるため、有効性評価として、てんかん発作の発作頻度の変化率について、ベースラインからの改善に関する評価、及び High 群 Low 群の 2 群間の比較を行った。また、副次的評価項目に該当する内容として、発作強度及び持続時間の変化（発作時の強度を弱・中・強の 3 段階で記録。発作持続時間を記録して変化率を算出。）、マグネットによる効果、総合評価（患者の総合状態について悪化（-50mm）・変化なし（0mm）・改善（+50mm）の総長 100mm アナログスケールを使用し、中央地点からの距離を患者、医師、帯同者が回答。）、心理社会的検査（生活の質に関連する 25 項目について患者が回答）について評価された。安全性評価項目としては、神経学的検査、身体的検査、血液化学評価、血液学評価、EKG 及び EEG 等の検査、並びに抗てんかん薬情報や有害事象の発生状況が解析された。

発作頻度の平均減少率は、High 群で 23.5%、Low 群で 6.4%であり、両群間の平均減少率の差に統計学的な有意差が認められ（ $p=0.0175$ ：Student T 検定）、High 群での発作頻度の減少はベースライン期間と比較し統計学的な有意差が認められた（ $p<0.0001$ ：Student T 検定）。また、50%以上の発作頻度の減少を示した患者の割合は High 群で 29.8%、Low 群で 14.0%であり、両群間に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.042$ ：カイ二乗検定）。その他の有効性評価項目については、一覧を表 4-1 に示す。

表 4-1 E03 試験 有効性評価項目に関する試験成績の一覧

	High 群 N=57 (p 値：vs baseline)	Low 群 N=57 (p 値：vs baseline)	p 値 (High vs Low)
発作減少率/day 平均 (群間)	23.5% -	6.4% -	0.0175：Student T
発作減少率/day 平均 (群内)	23.5% (<0.0001 ：Student T)	6.4% (n.s)	-
50%以上の発作減少を認 めた患者の割合	29.8% -	14.0% -	0.042；カイ二乗検定
発作強度 平均 (減少率)	5.54% (n.s)	2.38% (n.s)	n.s
持続時間の変化率 平均	13.2% -	14.3% -	n.s
マグネットによる効果 停止	21.3% -	11.9% -	n.s
総合評価			

医師	10.5 (0.0001 : Student T)	5.6 (0.0001 : Student T)	0.0109 : Student T
患者	15.4 (0.0001 : Student T)	13.3 (0.0001 : Student T)	n.s
帯同者	20.0 (0.0001 : Student T)	14.7 (0.0001 : Student T)	n.s
心理社会的検査 HRHS			
Total	-12.5	-0.8	0.02 (Student T)
Locus of Control	-	-	
	-7.0	+0.3	0.02 (Student T)
	-	-	

安全性評価については、重篤な有害事象として、装置の誤作動による声帯麻痺、手術合併症による嘔声が報告されたが、共にパルスジェネレータの変更が加えられ、患者自身の容態も回復した。刺激が原因の重症有害事象（極度の歯痛、呼吸困難）が2件発生したが、いずれも刺激は継続され、その後再び報告されなかった。その他、感染症による入院1例は本品特有の有害事象とは認められず、また心筋梗塞1例は本品との関連は不明であった。装置不具合として、術中のリード誤切断、無刺激、バッテリー過剰消耗、プログラミングワンドの通信不良、ソフトウェア動作停止などが報告されたが、いずれも軽度なもので、患者の安全性に影響のあるものではなかった。刺激期間中の有害事象及び発生頻度を表4-2に示す。

表 4-2 E03 試験 刺激期間中の有害事象の発生頻度

	High 群 N=57 (p 値* : vs baseline)	Low 群 N=57 (p 値* : vs baseline)	p 値* (High vs Low)
有害事象[N (%)]			
頭痛	3 (5.3%) -	5 (8.8%) -	-
異常感覚	9 (15.8%) (0.003)	4 (7.0%) (0.046)	-
悪心	5 (8.8%) -	1 (1.8%) -	-
嘔吐	1 (1.8%) -	1 (1.8%) -	-
咳	7 (12.3%) (0.006)	6 (10.5%) -	-
呼吸困難	6 (10.5%) -	0 -	0.027
咽頭痛	4 (7.0%) (0.045)	3 (5.3%) -	-
声の変化	22 (38.6%) (<0.0001)	8 (14.0%) (0.005)	0.005

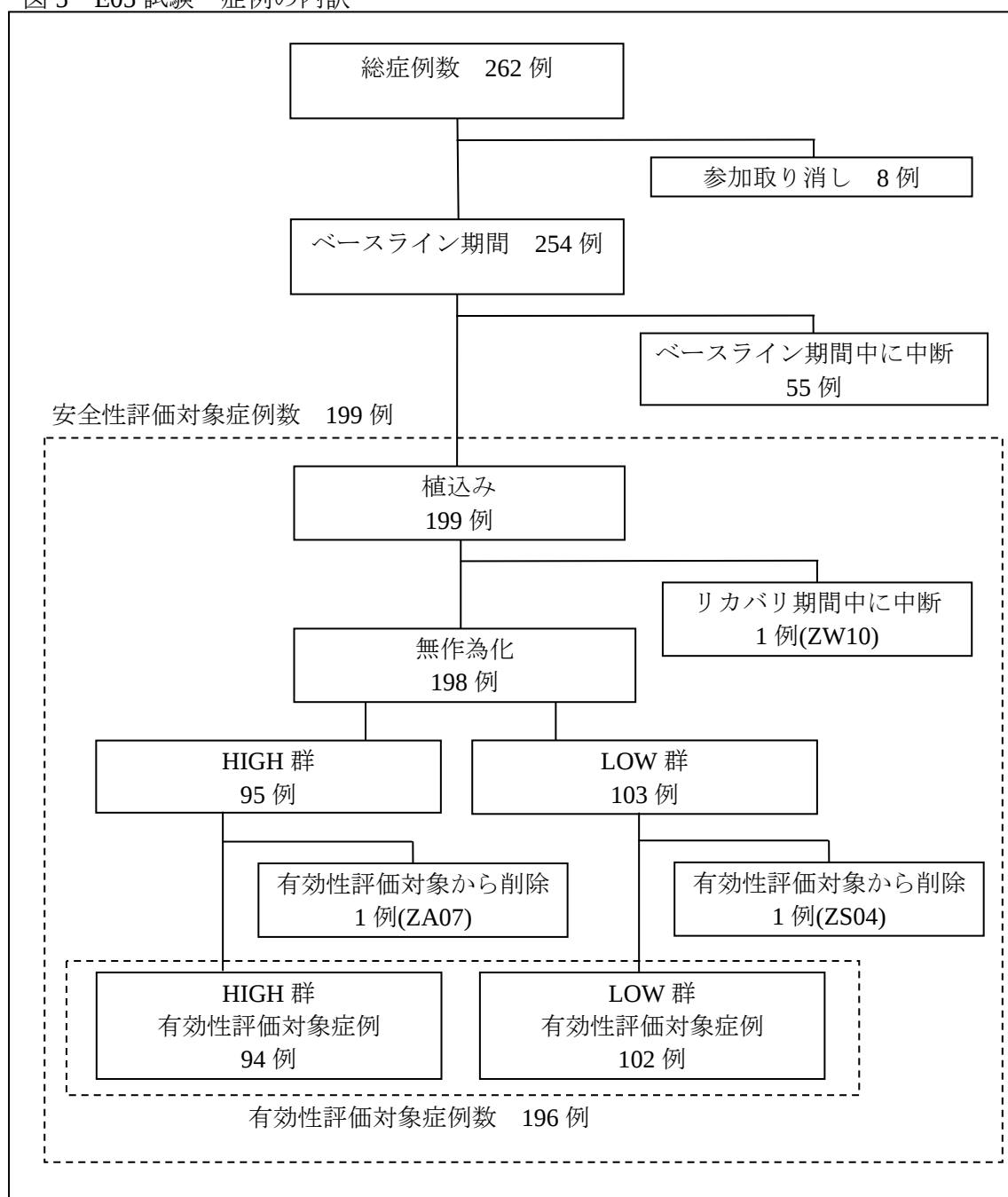
歯痛	2 (3.5%) -	0 -	-
感染	2 (3.5%) -	1 (1.8%) -	-
心筋梗塞	1 (1.8%) -	0 -	-

* フィッシャーの直接確率検定（両側）

【E05 試験】

米国で PMA を得るため、無作為化二重盲検並行試験である E05 試験が実施された。E03 試験の中間解析結果を使用し、High 群と Low 群間の発作頻度減少率に統計学的な有意差を検出し、Low 群に対する High 群の優越性を検証することを目的として症例数が設定された。意識状態の変化を伴う難治性部分発作のてんかん患者（二次性全般発作も含む）262 例を対象に実施され、観察期間は 12～16 週間のベースライン期間及び 14 週間の刺激期間とし、最後の 12 週間が有効性評価に使用された。また、刺激パラメータは、High 群（出力電流 0~3.5 mA、信号周波数 30 Hz、パルス幅 0.5 ms、信号オン時間 30 秒、信号オフ時間 5 分）、Low 群（出力電流 0~3.5 mA、信号周波数 1 Hz、パルス幅 0.13 ms、信号オン時間 30 秒、信号オフ時間 180 分）それぞれ設定された。なお、症例の内訳を図 5 に示す。

図 5 E05 試験 症例の内訳



有効性評価として、High 群 94 例、Low 群 102 例を解析対象とし、両群のてんかん発作の発生頻度の変化率が比較された。また、副次的評価項目に該当する内容として、発作の種類毎の発作頻度、迷走神経刺激に対する反応率、発作が発生しなかった日数、発作強度、持続時間、総合評価、生活の質及び認識機能について、群内及び群間における統計学的な有意差の有無が確認され、合わせて評価された。安全性の評価については、199 例を解析対象とし、報告形式が標準化された「臨床症状チェックリスト」と患者、介護者又は医療スタッフの観察結果に基づいて有害事象が記録された。それらが発生し

た期間毎に分類し、群内及び群間の比較を行なった。また、定期訪問時に行われた検査等の結果から、臨床的に有意な変化があったかどうかを評価した。

有効性評価結果について、High 群と Low 群の発作頻度の減少率の平均は、High 群：27.9%、Low 群：15.2%となり、両群間に統計学的な有意差が認められ ($p=0.0302$: Student T 検定)、ベースラインとの比較においても両群とも統計学的な有意差が認められた (High 群： $p<0.0001$ 分散分析、Low 群： $p<0.0001$ 分散分析)。なお、副次的評価項目に該当する項目に関する試験成績を含め、有効性評価項目に関する試験成績を表 5-1 に示す。

表 5-1 E05 試験 有効性評価項目に関する試験成績の一覧

	High 群 N=57 (p 値 : vs baseline)	Low 群 N=57 (p 値 : vs baseline)	p 値 (High vs Low)
発作減少率/day 平均 (群間)	27.9% -	15.2% -	0.0396 : Student T
発作減少率/day 平均 (群内)	27.9% (<0.0001 : 分散分析)	15.2% (<0.0001 : 分散分析)	-
発作の種類毎の発作減少率の平均 (意識状態の変化を伴う部分発作)	26.6% (<0.0001 : 分散分析)	13.4% (0.0005 : 分散分析)	0.0316 : Student T
50%以上の発作減少を認めた患者の割合	23.4% -	15.7% -	n.s
発作が発生しなかった日数	著明な増加 -	著明な増加 -	n.s
発作強度 平均 (減少率)	減少傾向 -	減少傾向 -	n.s
持続時間の変化率 平均	減少傾向 -	減少傾向 -	n.s
総合評価 (QOL)			
医師	10.5 (<0.0001)	5.6 (<0.0001)	0.0046 : Wilcoxon
患者	15.4 (<0.0001)	13.3 (<0.0001)	0.0001 : Wilcoxon
介護者	20.0 (<0.0001)	14.7 (<0.0001)	n.s
生活の質及び認識機能			
心理社会的機能	改善	改善	High : 有意
認識機能の評価	改善	改善	n.s
健康関連の生活の質	改善	改善	High : 有意
心理社会的機能	改善	改善	High : 有意

安全性評価結果について、本試験では死亡例は発生しなかった。表 5-2 に示すように、重篤な有害事象が 41 件報告され、多くは基礎疾患に関連する合併症や発作関連の合併

症であったが、装置の植え込み手術に関連して 10 件の報告があった。また、本品との関連が示唆された有害事象が計 7 件報告され、パルスジェネレータ植え込み部位の疼痛、感染、めまい、出血性十二指腸潰瘍、無呼吸、及び食道炎があった。

表 5-2 E05 試験 重篤な有害事象

	(N=199)
重篤な有害事象 (41 件)	
装置の植え込み手術関連 ^{*1}	10 件
本品との関連性ある事象 ^{*2}	7 件
基礎疾患・発作関連合併症 ^{*3}	24 件

*1 左声帯麻痺、左広頸筋麻痺、顔面非対称、術後発熱とクレアチニンの一過性増加、パルスジェネレータ周囲の局部的溶液回収、装置摘出を行った感染、装置摘出及び再植え込みを行った感染、抗生物質投与に関連した好中球減少を発生した感染、左反回神経障害、交代性無呼吸。

*2 植え込み部位の疼痛、感染、植え込み部位の感染、めまい、出血性十二指腸潰瘍、無呼吸、食道炎。

*3 装置又は迷走神経刺激とは関連がない、又は関連が極めて低いと判断された有害事象。

重篤な有害事象に該当しない装置の不具合が計 21 件報告されたが、発生した装置不具合はいずれも軽度のものであり、治療を中断させるものではなかった。リカバリ期間中（植え込みから刺激開始までの間）に発生した有害事象は、装置の植え込み部位に特定される疼痛、声の変化、咳、及び咽頭炎が多数報告されたが、これらは許容範囲内であると考えられた。刺激期間中に発生した有害事象を表 5-3 に示す。なお、定期訪問時に行われた検査では、臨床的に有意な傾向や異常は見られなかった。

表 5-3 E05 試験 刺激期間中に発生した有害事象

	High 群 N=95 (p 値* : vs baseline)	Low 群 N=103 (p 値* : vs baseline)	p 値* (High vs Low)
刺激期間中の有害事象 [N (%)]			
頭痛	23 (24.2%) -	24 (23.3%) - -	-
異常感覚	23 (24.2%) (<0.0001)	34 (33.0%) (<0.0001)	-
悪心	16 (16.6%) (0.0696)	23 (22.3%) (0.0218)	-
嘔吐	17 (17.9%) (0.0389)	15 (14.6%) (0.0325)	-
咳	50 (52.6%) (0.0001)	53 (51.5%) (<0.0001)	-
呼吸困難	24 (25.3%) (<0.0001)	11 (10.7%) (0.0114)	0.0088**
咽頭炎	33 (34.7%) (0.009)	26 (25.2%) (0.0482)	0.0941

声の変化	63 (66.3%) (<0.0001)	31 (30.1%) (<0.0001)	$<0.0001^{**}$
感染	14 (14.7%) (0.0184) -	16 (15.5%) -	-

* マクネマン検定

** コ克蘭・マンテル・ヘンツェル検定

【E04 試験】

本臨床試験は、E01 試験～E03 試験で除外された、年齢 12 歳未満の患者、全般発作の患者、及び発作頻度が月に 6 回未満の患者を対象に含め（計 133 例）、本品による迷走神経刺激により発作頻度が減少することを検証するために行われた非盲検化多施設共同試験である。観察期間は 4 週間のベースライン期間及び 12 週間の刺激期間とし、最後の 12 週間が有効性評価に使用された。総症例数 133 例に対し、ベースライン期間中に中断した 9 例を除いた 124 例に植え込み、植え込んだ全症例を安全性評価の対象とし、このうちリカバリ期間中に中断した 1 例を除く 123 例に迷走神経刺激療法を実施し、有効性評価に関する記録が不足した等による脱落例 7 例を除く 116 例について有効性評価対象症例とした。有効性評価に用いた 116 例のうち、12 歳未満の被験者は 16 例、全般発作の被験者は 25 例含まれていた。なお、当該試験の刺激パラメータは、出力電流 1 mA 以下、信号周波数 30 Hz、パルス幅 0.5 ms、信号オン時間 30 秒、信号オフ時間 10 分の各パラメータで行われた。

有効性は、刺激期間における発作頻度の平均変化率を、ベースライン期間の発作頻度と比較することにより評価された。また、他の臨床試験同様、総合的な生活の質の変化について評価された。安全性については、124 例を解析対象とし、定期訪問時の受診毎に身体検査、神経学的検査及び血清中抗てんかん薬濃度などの検査を行い、発生した有害事象との関連性や有害事象の重篤度による医師の評価も合わせて記録され、評価された。

有効性評価では、発作頻度の減少率の中央値は 21.8% ($p=0.001$: Wilcoxon 順位和検定) であり、50%以上の発作頻度減少率を示したのは 34 例 (29.3%) であった。また、12 歳未満の患者計 16 例の発作頻度の減少率の中央値は 17.9% ($p=0.7057$: Wilcoxon 順位和検定)、18 歳未満の患者計 41 例 (12 歳未満の患者を含む) の発作頻度の減少率の中央値は 17.0% ($p=0.6329$: Wilcoxon 順位和検定) であり、統計学的な有意差は認められなかったが、12 歳未満の患者のうち 5 例 (31.3%)、18 歳未満の患者のうち 9 例 (22%) が 50%以上の発作減少を示した。全般発作の患者 25 例の発作頻度の減少率の中央値は 46.6% ($p=0.0010$: Wilcoxon 順位和検定) であり、11 例 (44.0%) の患者が 50%以上の発作の減少を示した。有効性評価項目に関する試験成績の一覧を表 6-1 に示す。

表 6-1 E04 試験 有効性評価項目に関する試験成績の一覧

	N=116	p 値 (vs baseline)
発作減少率/day 中央値		
全症例 (N=116)	21.8%	0.0010 : Wilcoxon
12 歳未満 (N=16)	17.9%	0.7057 : Wilcoxon
18 歳未満 (N=41)	17.0%	0.6329 : Wilcoxon
部分発作 (N=91)	14.3%	0.0467 : Wilcoxon
全般発作 (N=25)	46.6%	0.0010 : Wilcoxon
50%以上の発作減少を認めた患者 [N (%)]		
全症例 (N=116)	34 (29.3%)	-
12 歳未満 (N=16)	5 (31.3%)	-
18 歳未満 (N=41)	9 (22.0%)	-
部分発作 (N=91)	23 (25.3%)	-
全般発作 (N=25)	11 (44.0%)	-
総合評価 (QOL)		
医師 (N=112)	12.6	<0.0001 : Student T
患者 (N=67)	17.4	<0.0001 : Student T
帯同者 (N=111)	11.3	<0.0001 : Student T

安全性評価では、手術合併症として感染症が 6 例、装置との関連が示唆された重篤な有害事象が 6 例（発作の増加 1 例、食欲不振 3 例、発熱 1 例、咳 1 例）報告されたものの、有害事象はいずれも過去の臨床試験にて報告されていた事象に包含されており、10 件の装置の不具合（リード関連 3 件、パルスジェネレータ関連 2 件、プログラミングワンド関連 1 件、ソフトウェア関連 4 件）も安全性に影響するものではなく、バイタルサイン及び身体所見でも臨床的に有意な傾向又は異常所見は認められなかった。

【XE05 試験、E05 Long Term 試験】

XE05 試験、及び E05 Long Term 試験は、迷走神経刺激療法の長期安全性を確認すること、及び、患者が本品の前機種による迷走神経刺激の有効性及び生活の質を維持できているかどうかを含めた臨床的転帰を調査することを目的とした、非盲検多施設共同試験である。

<XE05 試験>

XE05 試験は、E05 試験を完了し、本品の前機種の使用継続を選択した難治性部分てんかん患者 193 例を対象に行われた中間解析であり、E05 試験のベースライン期間における発作回数を対照とする試験であるため、E05 試験の刺激期間（12 週間）終了後の受診を XE05 試験開始としており、XE05 試験開始 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月を観察期間としている。有効性評価項目として、E05 試験のベースライン期間と比較した発作頻度減少率が算出された。また、副次的評価項目として、迷走神経刺激に対する反応率、発作種類毎の発作頻度、発作強度、発作持続時間、及び E05 試験での High 群/Low 群の群別

の発作頻度の変化率とその比較について評価された。安全性評価項目について、患者より報告された有害事象は本品あるいは迷走神経刺激法に関連しないと考えられる場合も含めてすべて記録し評価された。また、定期訪問時に行われた検査等の結果から、臨床的に有意な変化があったかどうか評価された。

有効性評価項目であるてんかん発作の発生頻度の減少率及び 50%以上の発作減少率を表 7 に示す。発作頻度減少率、及び 50%以上の発作減少率については、いずれも刺激開始 4 ヶ月以降、経時的に減少率が向上する傾向が認められた。発作種類毎の発作頻度については、意識変化を伴う部分発作と単純部分発作の両方において、発作の発生頻度の減少が維持されていることが確認された。発作の強度及び継続時間については、観察期間を通じて比較的一定に保たれていた。

表 7 XE05 試験、E05 Long term 試験における発作頻度減少率

XE05 試験 (N=193)	刺激開始 4 ヶ月後	刺激開始 6 ヶ月後	刺激開始 9 ヶ月後		
発作頻度減少率	31.9%	32.1%	34.2%		
50%以上の発作減少率	32.1%	39.3%	40.0%		
E05 Long Term 試験 (N=51)	刺激開始 1 年後	刺激開始 2 年後	刺激開始 3 年後	刺激開始 4 年後	刺激開始 5 年後
発作頻度減少率	38.4%	44.9%	48.9%	67.9%	68.5%

安全性評価結果として、植え込み後死亡例が 2 例発生した（肺血性ショック及び呼吸不全の合併症を伴う進行した肺炎 1 例、突然死症候群（SUDEP）1 例）が、いずれの事象も装置との因果関係は認められなかった。その他の重篤な有害事象のうち、装置との関連の可能性が報告されたものは、呼吸機能検査で有意な変化があった患者で、出力電流を増大（1.25 から 2.25mA）させたことが原因と考えられた。当該事象については、患者の生活に影響を及ぼすことはないとの医師の判断により治験継続されたが、効果欠如の理由で装置が摘出されている。装置の不具合としてリードの高インピーダンスによる合併症が 1 件報告されたが、X 線撮影の結果、タイダウン（神経束に巻き付けたリードにストレスがかかりにくくする目的で、体組織にリードを固定する際、縫代として使用する）が使用されていなかったことなどが原因と考えられ、本事象は手技が原因の可能性があると考えられた。その他の有害事象はいずれも軽度のもので、本品を用いた治療の安全性や継続性に影響を与えるものではなく、E05 試験で報告されたものと一致していた。

<E05 Long Term 試験>

E05 Long Term 試験 では、E05 試験に参加した施設のうち、規模の大きい 3 施設にて E05 試験に参加した患者 51 例を対象に、観察期間は植え込み後 6 ヶ月、1~5 年（各 1 年毎）

の5年間にわたる長期フォローアップ調査が行われた。有効性評価項目として、E05試験のベースライン期間と比較した発作頻度減少率が算出された。また、副次的評価項目として、迷走神経刺激に対する反応率、及び生活の質が評価された。安全性評価項目として、患者より報告された有害事象は本品あるいは迷走神経刺激法に関連しないと考えられる場合も含めてすべて記録し評価された。また、定期訪問時に行われた検査等の結果から、臨床的に有意な変化があったかどうかが評価された。

有効性評価項目について、植え込み後1、2、3、4、5年経過時点での発作頻度減少率を表7に示す。迷走神経刺激に対する反応率については、5年後の受診時において50～75%の発作頻度の減少を示した患者は全体の25%（6例）であり、75%以上の発作頻度の減少を示した患者は全体の46%（11例）であった。生活の質の変化（総合評価）では、患者、患者の帯同者、医師にそれぞれ分析が行われ、大部分の患者で総合評価が改善していることが確認された。

安全性評価結果について、本試験中に死亡例が2例（不慮の水死1例、突然死症候群（SUDEP）1例）報告された。重篤な有害事象は、E05試験及びXE05試験で報告されたものを除くと計38件報告された。2例（錯乱状態1例、うつ1例）装置との関係が不明であったものを除き、他の事例では装置との関連の可能性はないと報告された。発生した装置不具合はいずれも軽度なものであり、その他報告された有害事象は、いずれも以前より報告されている事象に包含されるものであった。

総合機構は、本品の承認申請時の使用目的が「てんかん発作のコントロールを目的とし、てんかん発作を消失もしくは頻度を低下させる」に記されている対象患者に対する有効性及び安全性が、当該臨床試験により担保されていると考える根拠について、以下の点を明確にして説明するよう、申請者の見解を求めた。

1. 主要評価項目の妥当性について
2. 比較対照の妥当性について
3. 本品を用いた治療の位置づけと対象患者の妥当性について

申請者は、本品は薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者の発作頻度を軽減する補助療法として開発され、添付した臨床試験も薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有する患者を対象としている。一般的に、抗てんかん薬の評価を行う際にも、発作減少率が主要評価項目とされていることもあり、てんかん治療の効果を評価するにあたり、発作減少率を評価することは妥当であると考ええる。てんかん患者にとって、発作が多少なりとも減少することは、心理的な安心感が得られ、倒れた際の思わぬ障害リスクを低減することにもなり、臨床的にも意義がある評価項目であると考ええる。また、提出している臨床試験は、既存療法との無作為化比較試験ではなかったが、本品の対象は薬剤抵抗性であることから、適切な既存療法がない患者であり、十分なベースライン期

間が既存療法の代替データとなり得ると考えた。さらに低刺激群を置き、高刺激群との評価を行うことにより、機器埋植や、プラセボ効果によるバイアスがある程度排除した評価も可能であったと考える。さらに、本品を用いた迷走神経刺激により、ベースラインからの発作頻度の減少、及び Low 群に比べ High 群において発作頻度の減少が認められていることから、本臨床試験により薬剤抵抗性の難治性てんかん患者における本品の有効性及び安全性を確認できたと考えると回答した。

総合機構は、海外臨床試験 E03 試験、E05 試験をピボタル試験とした本品の有効性及び安全性評価については、対象患者が薬剤抵抗性難治性てんかん患者であり、High 群と Low 群間で発作頻度減少率の比較を行う優越性評価試験であることを踏まえ、Low 群に対する High 群の発作頻度が統計学的に有意に低下したこと、ベースラインに対する群内比較においても High 群の発作頻度が統計学的に有意に低下したこと、本品によって発作頻度が減少することが難治性てんかん患者に対して臨床的意義を有することに鑑み、本品は有効であるとする申請者の見解は概ね妥当であると判断した。また、報告された有害事象は低頻度で一過性のものであるため、本品の有効性を踏まえたリスクは許容範囲内であると判断した。ただし、本品による迷走神経刺激は根治療法ではなく、既存療法が奏功しない患者に対する補助療法であること、体内に埋植される機器であり、リスクも小さいものではないことから、本品の対象患者は、薬剤治療や外科的治療が奏功する患者に使用されるべきではなく、既存治療が奏功しない難治性てんかん発作を有するてんかん患者であることを明確化し、補助的治療の位置づけで行うべきものであることを「使用目的、効能又は効果」において明確にすることが妥当と判断した。

総合機構は、臨床試験に関する以下の点について説明が不十分であったため、申請者の見解を求めた。

1. 提出されている複数の臨床試験は、主に 12 歳以上の薬剤抵抗性難治性部分てんかん患者を対象としていることを踏まえ、12 歳未満及び全般発作患者を対象に含める妥当性について説明すること。
2. 海外臨床試験成績の日本への外挿性について、国内外の差分を明確にして、本邦においても本品の適応患者の有効性及び安全性を担保できると考えた根拠を説明すること。
3. 本品の長期有効性及び安全性について説明すること。

申請者は、以下のように回答した。

1. E04 試験では、12 歳未満の患者計 16 例について 50%以上の発作頻度減少を認めた患者の割合は 31.3%、全般発作の患者 25 例については 44.0%であり、有効であったことを示す成績が確認されている。

小児に対する本品の有効性や安全性についての論文²⁾⁻¹⁰⁾（全患者数 341 例、うち 12 歳未満の患者数 161 例※（※印は推定値 以下同様））を調査したところ、E03 試験及び E05 試験における設定と同等の設定値で使用した結果、有効性評価は、患者全体の発作頻度の減少率の平均は 36.5%※（刺激開始後 3 ヶ月）、51.5%※（6 ヶ月後）、57.0%※（12 ヶ月後）であり、50%以上発作頻度が減少した患者は全体の 66%※（刺激開始 6 ヶ月後）であった。一方、12 歳未満の患者に発現した副作用は、嘔声、変声、もしくは声の震えが 45%※、咳（23.5%※）、喉の痛み（6.5%※）などが報告されているが、未知の有害事象発現はなかった。Lennox-Gastaut 症候群の患者 108 例の報告^{4-7), 10)}では、対象患者のうち 12 歳未満の患者 21 例での発作頻度の減少率は 37%（刺激開始後 1 ヶ月）、48%（3 ヶ月後）、79%（6 ヶ月後）と報告⁷⁾されている。これらの論文報告から、12 歳未満の患者における本品の有効性及び安全性は E03 試験及び E05 試験で示された結果と同等であったと考える。

12 歳未満の患者に対して、欧米など諸外国においては既に 8761 例（全体の 16.6%）に本品が使用されており、6 歳～11 歳の患者については 1000 例前後の一定の植込み患者数が確認されている。小児期においては、繰り返すてんかん発作による発達障害の可能性もあり、小児においててんかん発作を抑制することは、臨床上のベネフィットが大きいことが予想されることから、本品の適応に小児を含むことは妥当であると考ええる。

全般発作患者に対する本品の有効性や安全性についての論文¹¹⁾⁻¹³⁾による調査では、有効性については、全般発作患者 16 例に対する発作頻度減少率の平均値が 43.3%、50%以上の発作減少率を認めた患者が 16 例中 7 例との結果も得られている¹³⁾。上述した 12 歳未満の患者に対する適応にて示した文献²⁾⁻¹⁰⁾においても、Lennox-Gastaut 症候群等、全般発作に分類される症例報告も多く行われており、それらを合わせると総計 226 例の全般発作患者に対する使用が報告されている。また、安全性についても、本品特有の変声や咳等の有害事象が報告されているが、刺激設定を変更することで消失していることが確認されており、臨床試験において認められた有害事象報告の範囲内であることを裏付けている。本品の適応患者は、抗てんかん薬で発作を抑制することができず、自然治癒されることもない難治性部分てんかん又は難治性全般てんかん患者であり、開頭手術の適応とならない患者、もしくは開頭手術後も発作が残存している患者を対象としており、本品を導入する意義は高いと考える。以上のことから、本品の作用機序に鑑み、部分発作と全般発作において有効性が異なるとも考えにくく、全般発作患者において本品のリスクが高まるとも考えにくいことから、本品の適応に全般発作患者を含むことは妥当であると考ええる。

2. てんかんの発作の原因については、人種差は報告されていない。また、脳波計の構成に該当する光刺激装置や音刺激装置等は人種によって刺激周波数や強度などの

設定値に違いはないため、てんかん発作の誘発機序、抑制機序には人種差はないと考えられる。また、てんかん治療の治療方針について、日本においては、2002 年に日本神経学会からてんかん治療ガイドラインが発出されており、これは、1997 年に発出された「Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults . A National Clinical Guideline recommended for use in Scotland by the Scottish Intercollegiate guideline Network」を主に参照している。てんかん患者は、まず薬物治療が第一選択である点は、海外も日本も相違なく、本品が難治性てんかん患者における治療選択肢のひとつであるという位置づけにおいて、国内外差はないものとする。

薬物治療抵抗性という定義は、「2 種類の標準的薬物による単剤治療もしくは併用治療においても、発作抑制が得られない場合」であり、この定義についても国内外差はない。使用可能である抗てんかん薬には、国内外差があるものの、米国においても本品の承認以降 Levetiracetam（日本においては現在審査中）が承認されたが、てんかん治療を目的とした本品の植え込み数は、この承認の影響を大きく受けることなく推移している。また、臨床試験の試験結果から、本品による迷走神経刺激は、抗てんかん薬の血漿中濃度には影響を及ぼさないことが確認されており、本品を併用しても、服用中の抗てんかん薬の有効性には影響を与えないと考えられる。

その他、本品の有効性及び安全性に影響を及ぼすものとしては、植え込み手技の違い、電気刺激に対する感受性に伴う刺激設定の違いが考えられる。参考文献として提出した国内臨床試験データ¹⁷⁾では、16 歳から 60 歳の 34 例の部分発作を有する難治性てんかん患者を対象として行われ、有効性については発作頻度の減少率が 43.0%、60%以上発作頻度が減少した患者の割合は 45.5%であった。また、安全性については、副作用は 25 例では認められず、9 例（嘔声 6 例、咽頭違和感 3 例、腹部不快感 2 例、咳 1 例、頸部不快感 1 例、胸部痛 1 例、腹痛 1 例）において副作用が認められているが、刺激設定の軽減並びに刺激の中止により回復したと報告されている。この安全性評価からも認められるように、当該国内試験においては、海外臨床試験と比較し、電気刺激に対する感受性について特筆すべき相違は認められていない。

以上、国内外の差が本品使用における治療成績に及ぼす影響は小さいと考えられることから、海外における臨床試験結果をもって、本邦における本品の有効性及び安全性は担保できるものとする。

3. E05 Long Term 試験では 5 年間にわたる長期フォローアップ調査が行われている。植え込み後 4 年目及び 5 年目の期間に発生した有害事象は、刺激開始時と比べて減少しており、また、生じた有害事象自体も予想外のものはなく許容範囲であったことが示されている。また、本品が欧州にて認可を受け、臨床使用が開始されてから 20 年以上経過しているが、長期に留置することで生じる有害事象は、植え込み型心臓

ペースメーカーと同様、電極設置部に線維化が見られる程度であり、長期使用に伴う許容できない有害事象が発生したという報告はないことから、本品による迷走神経刺激療法の長期間における有効性及び安全性に問題はないと考える。なお、電池消耗による交換を含め延べ 20 年以上使用されている患者が把握されている。本品を 12 年間及び最長 10 年間使用された患者の報告¹⁵⁾¹⁶⁾において、本品を長期間に留置することによる有効性、安全性上の問題は生じていないと報告されている。

総合機構は、E03 試験、E05 試験の対象患者（部分発作及び 12 歳以上）における試験成績から、全般発作及び 12 歳未満の患者に対する有効性及び安全性を評価することについては、本品の作用機序を踏まえると、有効性が大きく異なるとも考えにくく、全般発作患者において、本品のリスクが明らかに高まるとも考えにくいと考える。添付されている E04 臨床試験成績から、12 歳未満及び全般発作患者に対する本品の有効性及び安全性を評価するには十分な症例が得られていないが、上述した他の臨床試験からの外挿性や、小児及び全般てんかんに関する文献報告において、ピボタル試験と同程度の有効性が報告されており、特有の有害事象や発生頻度の上昇等は報告されていないこと、特に小児においては、海外での 20 年以上の臨床使用における長期成績からも成長にかかる安全性上の懸念も特に報告されていないことを踏まえ、既存療法に奏功しない難治性てんかん患者に治療選択枝を提供する臨床上のメリットは大きいと考え、これらを適応に含めることは妥当であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。ただし、本品は根治療法ではなく、長期埋植のリスクを伴うことを踏まえ、本品の適応は適切に判断されるべきであることから、「てんかん治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、トレーニングプログラム等の受講により、手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で本品が用いられるよう、必要な措置を講じること」を承認条件 2 として付すこと、小児及び全般てんかんに対して慎重に使用すべき旨を添付文書において注意喚起することが妥当であると判断した。

海外臨床試験の外挿性に関し、国内外の差が治療成績に及ぼす影響は小さいとする申請者の見解は概ね妥当であり、海外臨床試験から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妥当であると、専門協議の議論も踏まえ判断した。なお、海外臨床試験では、Model 100A のパルスジェネレータ及び Model 300 のリードが使用され、モデルの異なる製品を用いた臨床試験結果の外挿性についても懸念されたが、いずれも性能に大きく影響を及ぼす変更ではなく、本品の臨床上的有効性及び安全性に影響する変更ではないと総合機構は判断した。ただし、国内における使用経験は少なく、本品を安全に使用するためには、トレーニング等が重要であることから、承認条件 2 を付すことが妥当であると判断した。

本品の長期安全性について現時点において特段の問題は認めないものの、国内における本品の臨床試験成績も提出されていないことから、市販後により多くの症例の成績を

長期予後と共に収集し、さらなる有効性及び安全性の確保に努めることが重要であると考え「再審査期間中は、一定症例数（小児は全例）を対象に使用成績調査を行うと共に、登録症例について長期予後を観察し、その解析結果を報告すること」を承認条件 1 として付することが妥当であると判断した。

4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【QMS に係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならぬ事項はないと判断した。

【GCP に係る書面及び実地調査結果】

GCP に係る書面調査及び実地調査の結果、GCP 上問題となる症例は無かったことから GCP 適合と判断した。

5. 総合評価

本品は、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者の発作頻度を軽減する補助療法を目的として迷走神経を刺激する電気刺激装置である。本品の審査における論点は、1.添付された臨床試験から本品の臨床上的有効性及び安全性を担保できるとすること、2.本品の長期使用時の有効性及び安全性を担保できるとすること、3.適応に小児及び全般発作患者を含むとすること、であった。専門協議を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

1. E03 試験、E05 試験をピボタル試験とした本品の有効性及び安全性評価については、対象患者が薬剤抵抗性難治性部分てんかん患者であり、High 群と Low 群間で発作頻度減少率の比較を行う優越性評価試験であり、Low 群を比較対照とした High 群の発作頻度減少率が統計学的に有意に低下したこと、及びベースラインから発作頻度の減少が認められたことから、本品によるてんかん発作の発作頻度の軽減効果が確認されたと判断した。また、報告された有害事象は、低頻度で一過性のものであり、対象患者からみて本品の有効性を損なう程のものではなく、リスクは許容範囲内であると判断した。ただし、本品による治療が根治療法ではないこと、及び体内埋植機器であることに鑑み、対象患者を適切に選択することが本品の有効性及び

安全性を担保する上で重要であると考え、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者（開頭手術が奏功する症例を除く。）の発作頻度を軽減する補助療法である旨を使用目的に明記することが妥当であると判断した。

2. 本品の長期安全性について現時点では特段の問題は認めないが、本品の国内臨床試験成績が提出されておらず、類似医療機器を含め、国内医療機関における使用実績がほとんどないことから、市販後により多くの症例の成績を長期予後と共に収集し、さらなる有効性及び安全性の確保に努めることが重要であると考え、承認条件 1 を付することが妥当であると判断した。
3. 添付されている臨床試験は、12 歳未満及び全般発作患者に対する本品の有効性及び安全性を評価するために十分な症例数で実施されたものではないが、文献では、ピボタル試験と同程度の有効性が報告されており、小児及び全般発作特有の有害事象や発生頻度の上昇等は報告されていないこと、特に小児においては、海外での 20 年以上の臨床使用における長期成績からも成長にかかる安全性上の懸念も特に報告されていないことを踏まえ、既存療法に奏功しない難治性てんかん患者に治療選択肢を提供する臨床上のメリットは大きいと考え、これらを適応に含めることは妥当であると判断した。ただし、本品は根治療法ではなく、長期埋植のリスクを伴うことを踏まえ、本品の適応は適切に判断されるべきであることから、慎重に使用すべき対象患者について添付文書において注意喚起すると共に、承認条件 2 を付することが妥当であると判断した。

総合機構は、既存治療が奏功しない患者に対する有用性が示されている本品を医療現場に提供することは有益であるとし、提出された申請内容について、「使用目的、効能又は効果」を以下に示すように変更し、次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的、効能又は効果

迷走神経刺激装置 VNS システムは、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者（開頭手術が奏功する症例を除く。）の発作頻度を軽減する補助療法として、迷走神経を刺激する電気刺激装置である。

承認条件

1. 再審査期間中は、一定症例数（小児は全例）を対象に使用成績調査を行うと共に、登録症例について長期予後を観察し、その解析結果を報告すること。

2. てんかん治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、トレーニングプログラム等の受講により、手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適切と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

引用文献

- 1) Jacob Zabara, Inhibition of Experimental Seizures in Canines by Respetitive Vagal Stimulation *Epilepsia* 1992 33(6):1005-1012
- 2) 岩井周治 小児難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法 : 臨床小児医学 1999 年 8 月
- 3) 小児難治性てんかんに対する治療的戦略 : 治療 2001 年 10 月
- 4) 迷走神経刺激療法が著効した Lennox-Gastaut 症候群の 1 女児例 : 札幌市医師会学会誌 2003 年 10 月
- 5) Rossignol E, et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes *Seizure* 2009 Jan; 18(1):34-7. Epub 2008 Jul 25
- 6) Frost M, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome *Epilepsia* 2001 Sep; 42(9):1148-52
- 7) Rychlicki F, et al. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients *Seizure* 2006 Oct; 15(7):483-90. Epub 2006 Aug 8
- 8) Ravish V, et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy *Neurosurgery* 2000 Dec; 47(6):1353-7; discussion 1357-8
- 9) Murphy JV et al. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy *The Journal of Pediatrics* 1999 May; 134(5):563-6.
- 10) Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: Retrospective study *Journal of Child Neurology* 2001 Nov; 16(11):843-8
- 11) Michael NG & Orrin Devinsky Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalised epilepsy *Seizure* 2004; 13 176-178
- 12) Kensuke Kawai et al. Outcome of long-term vagus nerve stimulation for intractable epilepsy *Neurol Med Chir(Tokyo)* 42, 481-490, 2002
- 13) M Mark D. Holmes et al. Effect of vagus nerve stimulation on adults with pharmacoresistant generalized epilepsy syndromes *Seizure* 2004; 13 340-345
- 14) Elinor Ben-Menachem Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy (THE LANCET Neurology Vol1 December 2002)
- 15) B.M. Uthman, MD et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients A 12-year observation
- 16) Veerle De Herdt et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: A Belgian multicenter study
- 17) 朝倉哲彦ら 難治てんかんに対する迷走神経刺激療法 新しい医療機器研究 5(1)7 ~18(1998)
- 18) Effects of Vagal Stimulation on Experimentally Induced Seizures in Rats Dixon M. Woodbury and J. Walter Woodbury *The Division of Neumpharmacology and Epileptology*

and the Department of Physiology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah. U.S.A.

- 19) Feasibility and Safety of Vagal Stimulation In Monkey Model Joan S. Lockard, William C. Congdon, and Larry L. DuCharme Department of Psychology, University of Washington. Seattle, Washington, U.S.A.
- 20) Inhibition of Experimental Seizures in Canines by Repetitive Vagal Stimulation Jacob Zabara Department of Physiology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.