** 2018 年 4 月改訂（第 5 版）
＊ 2017 年 11 月改訂（第 4 版）(新記載要領に基づく改訂)
医療機器承認番号:22600BZI00008000

機械器具(12) 理学診療用器具
抗発作用迷走神経電気刺激装置
高度管理医療機器 （植込み型迷走神経刺激電極及びリード、植込み能動型機器用プログラマ） 34210000 (44041000、70586000)

迷走神経刺激装置 VNS システム

（パルスジェネレータ VNS-G103・VNS-G104・VNS-G105）

** **再使用禁止（マグネットを除く）**

＊**【警告】**

1. 併用医療機器
・ パルスジェネレータ植込み患者に、相互作用の項に記載されている医療機器を使用した場合は、使用後にパルスジェネレータの機能が正常であることを確認すること。[電磁干渉による機能不全が生じているおそれがある。]
2. 使用方法
・ 本システムは「VNS 資格認定基準」に基づく認定を受けた医師のみが使用すること。[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・経験を得たうえで使用することが必要である。]
・ 植込み時には、心肺蘇生の準備をしておくこと。[術中の「システム診断」(リードテスト)中又は刺激開始に伴い、重篤な徐脈(HR＜40bpm)又は心停止が発生することがある。]

【禁忌・禁止】

1. 併用医療機器[相互作用の項参照]
・ マイクロ波治療器(ジアテルミ)[本装置が加温されることにより、重篤な合併症を引き起こすおそれがある。]
・ 超音波治療器[機器が破損するおそれがある。]
2. 使用方法
・ 再使用禁止
・ 再滅菌禁止[有効性及び安全性が保証できない。]

【形状・構造及び原理等】

1. 概要

本システムは、パルスジェネレータ、リード及びプログラミングワンドにより構成される。

パルスジェネレータは迷走神経を刺激するための電気パルスを発生するものであり、ヘッダ部(リード接続部)と本体部で構成される。刺激の内容は専門の医師により任意に設定することが可能である。設定は専用の機器によって非接触・非侵襲的に行われる。

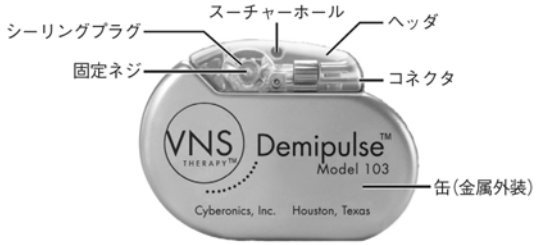
2. 構成

	名 称	数 量
(1)	構成品 パルスジェネレータ(いずれかを選択)	
	1) VNS-G103(Demipulse™ Model 103)	1
	2) VNS-G104(Demipulse DUO™ Model 104)	1
	3) VNS-G105(Aspire HC™ Model 105)	1
(2)	付属品	
**	1) トルクレンチ	1
**	2) 試験抵抗器（シングルピンタイプ）	選択
**	3) 試験抵抗器（デュアルピンタイプ）	選択
**	4) タイダウン	4
**	5) マグネット	選択

※ ** パルスジェネレータ、及び付属品のトルクレンチ、試験抵抗器並びにタイダウンは単回使用。

3. 外観

1) パルスジェネレータ VNS-G103(Demipulse™ Model 103)



2) パルスジェネレータ VNS-G104
(Demipulse DUO™ Model 104)



3) パルスジェネレータ VNS-G105(Aspire HC™ Model 105)



** [電気的定格]
** 電圧： 直流 3.3V (フッ化黒鉛リチウム電池)
** [機器の分類]
** 電撃に対する保護の形式による分類:内部電源機器
** 電撃に対する保護の程度による装着部の分類:CF 形装着部

4. 動作原理

1) パルスジェネレータ及びリード

パルスジェネレータは電池で作動し、微弱な電気刺激を規則的に出力する電子機器である。電気刺激は本体に接続されたリードを介し、螺旋(ヘリックス)形状の電極より左頚部迷走神経束に伝えられる。制御回路は設定に基づき刺激出力を制御するための信号を出力回路へ送り、出力回路はこれに従って定電流パルスを出力する。リードスイッチを閉じることにより、制御信号の内容に係わらず出力を停止させることができる。また、リードスイッチの ON/OFF 動作は制御回路によって監視されており、特定のタイミングで切替を行うことでマグネットモード起動のトリガとして使用される。アンテナはプログラミングワンドとの通信のため使用され、制御回路によって設定パラメータの受信や動作状態の送信が行われる。

本製品には取扱説明書があるので、必ず確認すること。

添付文書管理番号:PI-501E

2) てんかんの抑制

迷走神経束は約 80%が求心性繊維から成り、頭部、頚部、胸郭、腹部からの内臓感覚を脳に伝達している。パルスジェネレータからリードを介して迷走神経束へ伝達された刺激は、延髄の孤束核や網様体へ伝達され、そこから更に周辺の神経組織や上位の中脳、視床、視床下部、大脳基底核、大脳皮質といった広い範囲に間接的な影響を及ぼす。本治療法は、この刺激を持続的に行うことでてんかん発作等の脳波活動に作用を及ぼすものである。

5. 原材料

名　称		原材料
(1)	缶	チタン
(2)	ヘッダ	ポリウレタン
		シリコーン
(3)	シーリングプラグ	シリコーン

【使用目的又は効果】

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。

[使用目的又は効果に関連する使用上の注意]

全般てんかん患者への適用については、リスクと有益性を勘案し慎重に判断すること。当該対象については海外において使用実績があるが、治験による科学的評価例は少ないため、適用には配慮が必要である。

【使用方法等】

1. 使用方法

1) 一般的な植込み手順

(1) 左頚動脈鞘及び左迷走神経を露出させる。
(2) 胸部にジェネレータ埋め込み用のポケットを形成する。
(3) 適切なリードサイズを選択する。
(4) トネラを用いて頚部からポケットまで皮下トンネルを形成し、リードを通す。
(5) 左迷走神経に電極を取り付ける。
(6) 張力軽減用のカーブを形成した後、タイダウンを用いてリードを固定する。タイダウンはアンカーテザー及び各電極中間部分の筋膜に、迷走神経と並行方向に配置する。
(7) 胸鎖乳突筋上で張力軽減用のループを形成した後、タイダウンを用いてリードを固定する。タイダウンは鎖骨頭部側の筋膜に配置する。
(8) リードをジェネレータに接続する。
(9) リードがコネクタに十分差し込まれていることを確認し、トルクレンチを用いて固定ネジを締める。
(10) システム診断(プログラミングワンドを使用し、バッテリやリードの状態を自動計測して表示・確認を行う機能)を実施する。リードインピーダンスが高い場合などで、ジェネレータ単独の診断を行う際には、ジェネレータから一度リードを外し、試験抵抗器をコネクタに差し込み、診断を実施する。
(11) ジェネレータをポケットに挿入する。余ったリードはコイル状にして、ジェネレータより体表側に入れる(ジェネレータの向こう側に入れない)。
(12) ジェネレータを筋膜に固定する。
(13) 二回目のシステム診断を実施する。
(14) インタロゲーションを行い、出力が 0.0mA であることを確認する。
(15) 切開部に抗生物質を投与する。
(16) 縫合する。

2) マグネットの使用

(1) マグネットモードの起動
植込まれたパルスジェネレータ付近にマグネットを1秒以上かざして離すことにより、マグネットモードを起動することができる。また、マグネットモード終了後は自動的にノーマルモードに復帰する。
(2) 刺激の停止
植込まれたパルスジェネレータ付近にマグネットをかざしている間は刺激が停止する。

＊[使用方法等に関連する使用上の注意]

1. 全般的な注意事項

1) オン時間はオフ時間よりも短く設定すること。また、マグネットモードを連続8時間を超えて使用しないよう、患者に指導すること。[オン時間をオフ時間よりも長く設定した場合、不可逆的な神経損傷をもたらすおそれがある。]
2) 刺激開始時期は、初回植込み又は交換から少なくとも 14 日以降とすること。

2. 植込み時の注意事項

1) パルスジェネレータが低温度に曝されていた場合、寿命予測インジケータで極端に短い寿命を表示することがある。
2) 手技に伴う感染症が発生した場合、本システムの摘出が必要になることがある。
3) 本システムを有効に活用し、かつ神経やリードが損傷するおそれを最小限にするため、システム各部の配置や配線には細心の注意を払うこと。
4) 腋窩線に沿って皮下ポケットを形成すること。
5) 手術時は、迷走神経が乾燥しないように注意すること。[神経の脱水により神経の膨張や損傷につながるおそれがある。]
6) 植込みの際には 2mm 及び 3mm すべてのサイズのリードを準備すること。[術前に神経束の太さを把握することは困難であるため。]
7) 植込み術の際にはパルスジェネレータ及びリードの予備を用意しておくこと。
8) リードの取扱いには十分に注意すること。[極端な曲げ、ねじれ、引っ張り、手術器具による取扱い、機械的ストレスにより、リードが損傷することがある。]
9) リードを植え込む前に生理食塩液等の溶液にリードを浸さないこと。[コネクタ部のシリコーンが膨張し、パルスジェネレータに挿入することが困難になる場合がある。]
10) 電極は左側迷走神経に正しい方向で取り付けること。デュアルコネクタピンのリードを使用する場合は、パルスジェネレータのコネクタに極性が正しく挿入されていることを確認すること。[電極リードの極性の反転は、徐脈を誘発するおそれがある。]
11) 電極を迷走神経束に取り付ける時は、上頚心臓枝及び下頚心臓枝が迷走神経から分離している箇所の真下を選ぶこと。
12) 筋肉を通してリードを配線しないこと。[リードが損傷するおそれがある。]
13) リードを筋肉組織に縫合しないこと。
14) リードの固定は必ずタイダウンを使用すること。[タイダウンを使わず直接結紮すると、リードが損傷するおそれがある。]
15) ヘリックスとスーチャーをつかんで操作しないこと。[スーチャーがヘリックスから外れることがあるため。]
16) スーチャー同士を結ばないようにすること。[神経の損傷につながるおそれがある。]
17) 電極やアンカーテザーは、取扱説明書に記載されている手順に従って慎重に取り付けること。

18) リード固定後、コネクタ部を軽く引っ張り、正しく固定されていることを確認すること。[リードボディを引っ張ると、リードの損傷につながるおそれがある。]
19) 取扱説明書に記載されている手順に従って、胸鎖乳突筋の真下と真上に適切なストレインリリーフを設けること。[適切にストレインリリーフを設けないと、リードが損傷するおそれがある。]
20) 張力によるリード損傷を防ぐため、鎖骨の上下にリードの十分な余裕を取ること。
21) 固定ネジを緩める時は、反時計方向に 2 回転以上回さないこと。[固定ネジが完全に外れ、正しくリードを固定できなくなることがある。]
22) 固定ネジが引っ込んでいることを十分に目視で確認してから、リードをパルスジェネレータの受け部に挿入すること。
23) パルスジェネレータにリードを接続する前に、ヘッダ部に異物がないことを確認すること。
24) パルスジェネレータにリードを接続する前に、コネクタ部に血液等が付着していないことを確認すること。
25) リードはコネクタ部を曲げないようにしながら、パルスジェネレータのヘッダ部に注意深く挿入すること。
26) ヘッダ部にリードコネクタを接続した後、正しく挿入されていることを目視で確認すること。
27) リードとパルスジェネレータを電気的に接続するために、固定ネジを完全に締めること。[固定ネジが完全に締められていない場合、リードインピーダンスが高くなったり、異常刺激が発生するおそれがある。]
28) 固定ネジを締めすぎないこと。付属のトルクレンチ(自動的にトルクを制限する)のみを使用すること。
29) トルクレンチで固定ネジを操作する際は、レンチのシャフト部に触れないよう注意すること。[固定ネジを通じてシャフトと電気回路が導通するため、静電気放電等が発生した場合にパルスジェネレータが破損することがある。]
30) トルクレンチは、パルスジェネレータに対して垂直に保持しながらシーリングプラグの中心にまっすぐ十分な深さまで挿入すること。
31) トルクレンチが十分に挿入されていることを確認し、カチカチと音がするまでしっかりと時計方向に回すこと。
32) トルクレンチ使用時に、ハンドル以外を掴んで操作しないこと。[トルクレンチの正常機能を阻害することがある。]
33) 術中にシステム診断を実施する際の最初のインタロゲーション時に、「Vbat＜EOS」と表示される場合は、取扱説明書のトラブルシューティングを参照すること。
34) パルスジェネレータは、ポケット内の組織に縫合糸で固定すること。
35) プログラミングワンドを術野に持ち込む際には、プログラミングワンドを透明な滅菌カバー等に入れること。
36) プログラミングワンドが原因で意図した設定にプログラムできないことがある。
37) 無理な力でパルスジェネレータからリードコネクタを抜かないこと。[リードコネクタが破損することがある。]

3. リードについての注意事項
1) リードのコネクタ部にミネラルオイルをつけないこと。
2) 交換の場合は、念入りにコネクタの電極部を拭き取ること。[特にリードコネクタの電源部の汚れは接続不良を引き起こしやすい。]
3) リードのコネクタ部がパルスジェネレータのコネクタ部にしっかり挿入されたことを確認してから固定ネジを締めること。

4. フォローアップ時の注意事項
1) 選択的交換指標に達したら、パルスジェネレータを直ちに交換すること。
2) システム診断でエラーメッセージが表示された場合は、フォローアップマニュアルの「トラブルシューティング」の項を参照し、適切な処置を行うこと。
3) 高インピーダンス(インピーダンスの上昇)は、電極周辺の線維芽組織の増殖やリードの断線、パルスジェネレータとリードの接続不良等が想定される。フォローアップマニュアルに従い、適切に確認・処置を行うこと。
4) 低インピーダンス(インピーダンスの低下)は、リードの短絡やパルスジェネレータの故障等が想定される。フォローアップマニュアルに従い、適切に確認・処置を行うこと。
5) リードの損傷が疑われる場合は、「診断テスト」等によって損傷の有無を評価すること。リードの損傷が確認された場合は、刺激の中止(出力電流を 0mA にすること)を考慮すること。[損傷したリードによる刺激の継続は痛み、炎症、声帯障害等の有害事象を誘引するおそれがある。]
6) リード損傷が確認された状態でも、有効性が危険性を上回ると担当医師が判断した場合に限り、患者の状態を適切にモニタした上で刺激を継続すること。

5. 交換時の注意事項
1) サイズの小さいパルスジェネレータへの交換等により、胸部皮下ポケットに余分な隙間が発生すると、血清腫、漿液腫、パルスジェネレータの移動や露出といった有害事象の原因になることがある。

6. その他の注意事項
1) 以下のことを患者へ指導すること。
(1) 本システムは根治治療するものではない。発作は予期できずに発生するため、運転、水泳、入浴、激しい運動等を行うときは医師に相談すること。
(2) 本システムの誤作動によって痛みの伴う刺激がなされたり、異常な刺激が加えられる場合がある。誤作動の疑いを感じた場合にはマグネットで刺激を停止した上で、詳細な評価のために直ちに担当医に連絡すること。[神経損傷等の問題が発生することがあり、場合によっては装置の交換が必要となる。]
(3) 植込み部位を圧迫したり、むやみにいじらないようにすること。[装置が破損したり、リードがパルスジェネレータから外れてしまうおそれがあり、結果として、迷走神経を損傷するおそれがある。]
(4) マグネットモードは連続 8 時間を超えて使用しないこと。
(5) 植込み型心臓ペースメーカや植込み型除細動器等を併用している場合には、マグネットをパルスジェネレータの植込み部位以外のところに近づけないこと。
(6) 強い電力又は磁気の発生している区域に近づかないこと。
(7) 強力な磁石、タブレットコンピュータ、バリカン、電動マッサージ器、拡声器の磁石、電子商品監視システムタグ無力化装置、他の類似する強い静電気やパルス磁界をもつ機器から最低 20cm は離れること。[これらの機器は誤ったマグネットアクチベーションを誘引するおそれがある。]
(8) 刺激中は、携帯型トランジスタラジオや補聴器等の 30kHz から 100kHz の帯域で作動している機器から最低 1.8m は離れること。[これらの機器とは干渉を起こすおそれがある。]
(9) 空港の金属探知機や防犯装置から 1.8m 以内には近づかないこと。
(10) 伝送用アンテナ等はパルスジェネレータから通常、最低 1.8m 離すこと。[高いエネルギーレベルに起因して、本装置に影響を与え、干渉を受けるおそれがある。]
(11) 磁気治療器(貼付用磁気治療器、磁気ネックレス、磁気マット、磁気枕等)を使用する場合、植込み部位の上に貼らない、又は近づけないこと。
(12) マグネットをテレビ、コンピュータディスク、クレジットカード等に近づけないこと。[その強力な電磁界により、損害を与えるおそれがある。]

2) プログラミング又は通信中は、近接する電子機器から最低 1.8m は離れること。[これらの機器とは、一時的に干渉するおそれがある。]

*【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

1) 下記のような患者への適用における本システムの有効性及び安全性は確認されていない。
(1) 統合失調症、統合失調性感情障害、妄想性障害の既往
(2) 治療的脳手術又は CNS 傷害の既往
(3) てんかん以外の進行性神経疾患
(4) 不整脈又は他の異常
(5) 自律神経障害の既往
(6) 呼吸困難や喘息を含む呼吸器系疾患の既往
(7) 潰瘍(胃、十二指腸、他)の既往
(8) 血管迷走神経性の失神
(9) 迷走神経が一つしかない
(10) 同時に他に脳刺激をしている
(11) 術前に嗄声になっている
(12) 頚部両迷走神経又は左迷走神経の切離術を受けている

2) リエントリ等の心臓の伝導性機能不全のある患者[本システムの有効性及び安全性が確立されていない。このような患者については、循環器専門医により事前に評価することを推奨する。血清電解質、マグネシウム、カルシウムについて、植込み前に記録をとること。また、術後に徐脈が発生するおそれがあるため、心電図検査やホルタ心電図検査の実施を推奨する。]

3) 嚥下障害の既往のある患者[誤嚥のリスクが高くなる。適切な誤嚥注意の措置を取らなければならない。]

4) COPD や喘息等の肺の疾患や機能低下の既往のある患者[呼吸困難のリスクが高くなる。植込み前の呼吸機能の評価や、刺激開始に伴うモニタリングを行うこと。]

5) 閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)の既往のある患者[刺激中、無呼吸症状が増長されるおそれがある。刺激周波数を下げる、又はオフ時間を延長することによって OSA の悪化を予防することができる。]

6) 喫煙習慣のある患者[電気刺激による喉頭部の刺激をより強く感じるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

1) パルスジェネレータは専用のプログラミングワンド及びソフトウェアでプログラミングすること。

2) パルスジェネレータを植え込んだ後は、少なくとも 4 カ月ごとにフォローアップを行うこと。[電池の消耗、又はリードインピーダンス異常、及びそれに伴う合併症等の発生を見逃し、処置が遅れるおそれがある。]

3. 相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)

[併用禁忌](併用しないこと)

医薬品・医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マイクロ波治療器(ジアテルミ)	使用禁止	本システムが加温され、一時的又は永久的な神経、組織、血管の損傷の原因となるおそれがある。この損傷の結果、痛み、不快感、声帯機能の逸失、ひいては血管の損傷に起因する死亡の原因となるおそれがある。
超音波治療器	併用不可	パルスジェネレータ、リードは音波を集中させることにより故障するおそれがある。

[併用注意](併用に注意すること)

医薬品・医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
磁気共鳴画像診断装置(MRI 装置)	パルスジェネレータが C7-T8 の領域外に植え込まれている場合は、使用不可	パルスジェネレータやリードが影響を受けるおそれがある。
	リードに破損がある場合は、使用不可	リードの破損部分が、組織損傷を引き起こしたり、リードが切断されるおそれがある。
	オープン MRI 装置は、使用不可	パルスジェネレータやリードが影響を受けるおそれがある。
	パルスジェネレータが植込みポケット内で僅かにずれたり動いたり、組織やリードに機械的圧力がかかったりするおそれがある	磁場の相互作用。
	誘導電流による予期せぬ末梢神経刺激及び迷走神経刺激が発生するおそれがある	変動磁場による誘導電流。
	リード電極端の温度が過度に上昇し、組織損傷が発生するおそれがある 刺激電極の位置によっては、特に迷走神経や頚動脈鞘周辺構造への損傷が懸念される	高周波(RF)パルス磁場による発熱。
	パルスジェネレータ及びリード周辺で画像の歪みやアーチファクトが発生し、最適な MRI 画像が得られないことがある	MRI 画像歪みとアーチファクトによる影響。
	機器が故障又は破損した場合、痛みを伴う刺激や直流刺激が発生するおそれがある 神経の損傷やその他の問題につながるおそれがある	MRI 環境への暴露による機器の故障。
	マグネットモードが起動し、不要な刺激が開始されるおそれがある	MRI 環境への暴露による機器の故障。
	機器のリセットにより、VNS システム パルスジェネレータの一部の情報(製造番号、植込み日、刺激設定パラメータ、総動作時間等)が失われるおそれがある	MRI 環境への暴露による機器の故障。
	マグネットが投射物となり損傷又はけがの原因となるおそれがある	MRI スキャン室周辺にある VNS マグネットによる危険性。
除細動器	パルスジェネレータの交換	パルスジェネレータ破損のおそれがある。
	システムからなるべく遠ざけて通電する	電極部で神経束を焼灼するおそれがある。
	パルスジェネレータの再設定	パルスジェネレータがリセットされるおそれがある。
電気手術器(電気メス)	パルスジェネレータの交換	パルスジェネレータ破損のおそれがある。
結石破砕装置	治療的超音波が要求される場合、パルスジェネレータが植え込まれている部位が水槽の中もしくは超音波が当たる位置に配置されないようにするか、やむを得ない場合は、治療中はパルスジェネレータの出力を 0mA に設定し、治療後に元の設定に戻す	パルスジェネレータ破損のおそれがある。

医薬品・医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射治療装置	パルスジェネレータが直接被曝しないようにする	高線量の電離放射線(癌治療の目的で行われるコバルト照射や直線加速器により生ずる)は、パルスジェネレータ内部のCMOS回路に影響する場合がある。
	放射線照射をする組織が植込み部位に近い場合、パルスジェネレータの位置を移動することを推奨する	
心臓ペースメーカ植込み型除細動器	相互の通信インターフェイスが混信しないよう、2つの装置を少なくとも10cm(4inch)以上離して植え込むこと	近接した部位にこれらの装置が植え込まれた場合、プログラミング時に相互干渉を起こし適切にプログラムできないおそれがある。
	相互の影響が最小限になるよう、各々の機器を注意深くプログラムする	本装置の刺激出力が、併用する機器の動作に影響するおそれがある。
乳房用X線診断装置	撮影にあたっては、パルスジェネレータの位置に留意する	パルスジェネレータの影により、正しい確認・診断ができないおそれがある。
鍼電極低周波治療器(電気利用の鍼治療) 低周波治療器(経皮的電気刺激装置:TENS) 高周波／低周波治療器	パルスジェネレータの出力を0mAに設定するか、治療開始時にパルスジェネレータの機能をモニタリングする	パルスジェネレータ破損のおそれがある。
心電図モニタ	使用頻度を最低限にとどめる	ジェネレータのデータコミュニケーションは心電図にアーチファクトを混入するおそれがある。

併用注意の相互作用の低減方法

1) MRIを使用する場合には下記条件の範囲内とし、事前に取扱説明書の記載に基づく十分な準備を行うこと。また、マグネットモード起動用のマグネット等を設備内に持ち込まないこと。
   - 静磁場強度が1.5テスラ又は3テスラのMRI装置を使用すること。
   - 傾斜磁場強度が720ガウス/cm以下であること。
   - 操作モードは通常操作モードのみを使用すること。
   - 撮像部位は頭部・足首・膝・手首のいずれかのみで、かつ撮像部位専用の局所用RF送信コイル及び受信コイルを使用すること。

   上記条件範囲内であっても、パルスジェネレータやリードが影響を受けることがある。検査実施後は取扱説明書記載の手順に従ってVNSの状態を評価すること。
2) 除細動器を使用する場合、除細動パッドをパルスジェネレータとリードに対して垂直にあてること。パルスジェネレータからは可能な限り遠くに配置すること。
   臨床的に適切な範囲で最小限のエネルギー出力で使用すること。内部又は外部から除細動を行った後はパルスジェネレータの機能を確認すること。
3) 電気手術器(電気メス)を使用する場合、電気手術器に関わる電極は可能な限りパルスジェネレータとリードから遠くに配置すること。
   パルスジェネレータ又はリードが直接的に電流路又は処置されている部分に配置されないようにすること。
   電気手術器の使用を伴った手術の後、パルスジェネレータがプログラムされた通りに機能するか確認すること。
   植込み術時、パルスジェネレータを術野に準備した後は、電気手術器の使用を避けること。

4. 不具合・有害事象

1) 不具合

(1) 重大な不具合

① 刺激の停止・過度の刺激

本システム等の電子機器では、予測不可能かつ偶発的に回路構成部品あるいは電池の故障により、またリードとの接続不良あるいはリードに発生した不具合により刺激の停止及び過度の刺激が発生し、適切な治療ができなくなることがある。

(2) その他の不具合

① テレメトリ不全

本システム等の電子機器では、予測不可能かつ偶発的に回路構成部品又は電池の故障によりテレメトリ不全が発生することがある。

② 早期消耗

本システム等の電子機器では、予測不可能かつ偶発的に回路構成部品又は電池の故障により、予想よりも早期に電池が消耗することがある。

2) 有害事象

(1) 重大な有害事象

① 嚥下障害

刺激に伴い、嚥下障害が発生するおそれがある。その結果、誤嚥が発生するおそれがある。嚥下障害の既往のある患者は誤嚥について、より高いリスクがある。このような患者に対しては適切な誤嚥注意の措置を取らなければならない。

② 呼吸困難(息切れ)

本システムの使用によって呼吸困難(息切れ)が発生するおそれがある。COPDや喘息等の肺の疾患や機能低下の既往のある患者は呼吸困難のリスクが高くなる。植込み前の呼吸機能の評価や、刺激開始に伴うモニタリングを行うこと。

③ 無呼吸症状の増長

閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)の既往のある患者は、刺激中、無呼吸症状が増長されるおそれがある。刺激周波数を下げるかオフ時間を延長することによってOSAの悪化を予防することができる。また、迷走神経刺激は今まで既往歴のない患者に対して新たにOSAを発生させることもある。必要に応じて、植込み前にOSAに関する適切な評価を行うこと。

④ てんかん患者における原因不明の突然死(SUDEP)

本システムを適用した患者においてもSUDEPが発生することがあるが、本システムを適用しないてんかん患者との間に発生率の差異は確認されていない。

(2) その他の有害事象

① 変声

変声の原因には、デバイスの故障、神経束の締付け、神経疲労等が考えられる。変声が認められる場合にはこれらの事象について確認すること。

- 神経の締付けがある場合、植込み後2、3日で変声が現れ、リードの抜去が必要となることがある。
- 極度の強い刺激により神経疲労が起こり、変声が現れることがある。この場合、変声が収まるまで数日間刺激をオフにすること。数日間刺激をオフにしても持続する変声は神経の締付けが疑われる。
- 植込み時の迷走神経の外傷は永久的な声帯障害を引き起こすことがある。
- 植込み時に迷走神経を粗雑に扱うと、神経に付与されたストレスの程度により3～4週間変声が認められることがある。通常特別な処置をしなくても自然に改善するが、改善するまでは刺激治療を始めないことを推奨する。

② 咽頭炎

本装置の刺激により咽頭炎が発生することがある。刺激強度(出力電流、出力周波数、パルス幅等)を調節することにより、咽頭炎が軽減・消失することが確認されている。

③ 術後感染症
海外において、出荷数量に対して約 1.5%の頻度で感染症例が報告されている。本システムや手術用器具を含めた術野の清潔管理に十分配慮すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

1) 妊娠中の患者に対する有効性及び安全性は確認されていない。

2) 12 歳未満の小児への適用については、リスクと有益性を勘案し慎重に判断すること。当該対象については海外において使用実績があるが、治験による科学的評価例は少ないため、適用には配慮が必要である。

【臨床成績】

1. 海外臨床試験成績

本システムについて、1988 年から 1996 年にかけて 5 つの多施設共同(米国 40、ドイツ 2、カナダ、オランダ、スウェーデン各 1)による臨床試験(E01～E05)が実施された。これらの試験では合計 450 例の症例に対し 611 個の装置が植え込まれ、のべ使用期間は 901 device year(装置台数×使用年数)、1 症例当たりの平均使用月数は 24 ヶ月(調査時点)となっている。それぞれの試験の概要は下表(試験概要 1 及び試験概要 2)に示す通り。

〈試験概要 1〉

臨床試験	目的及び概要
E01 (1988～1989)	迷走神経刺激を難治性てんかんの治療法として確立するために行われ、刺激装置として Cyberonics のパルスジェネレータ及びリードが使用された。平均年齢 31.6 歳、計 10 症例を対象に評価が行われ、植込み後から回復期間、刺激(治療)期間、刺激停止(プラセボ)期間にて観察を行い、1 日あたりの発作発生回数を治療前と比較して有効性を評価した。
E02 (1990～1993)	本システムの有効性に関するデータを収集するために、4 症例を対象に評価された試験である(本来は 85 症例程度による試験が行われる予定であったが、間もなく E03 試験を着手し、そちらへ移行した事にともない本試験は少症例数に留まっている)。E01 と同じく回復期間をおいて治療期間、刺激(治療)期間について観察を行い、発作発生頻度を治療前と比較して有効性を評価した。
E03 (1990～1993)	刺激パラメータの違いにより治療効果に差があるのか否かを実証するため、115 症例を対象に、無作為化、二重盲検、アクティブコントロールにて評価が実施された。症例は HIGH 群(より高いエネルギーで刺激を行う群)と LOW 群(HIGH と比較して低いエネルギーで刺激を行う群)に振り分けられ、それぞれの発作発生頻度の変化が観察された。
E04 (1991～1996)	迷走神経刺激により発作の頻度が減少することを証明するため、123 症例を対象に評価された非盲検(オープンラベル)試験である。本試験は、それまでの試験において除外された難治性てんかん症例(12 歳以下、全般てんかん、発生頻度 6 回未満/月)を対象に含め実施された。
E05 (1995～1996)	迷走神経刺激装置による治療が意識障害を伴う難治性てんかんの補助療法として有効であることを証明するため、無作為化、二重盲検化されたアクティブコントロール試験であり、198 症例について評価された。E03 と同様に HIGH 群及び LOW 群の差異について評価した。

〈試験概要 2〉

試験	E01	E02	E04	E03	E05
試験のタイプ	長期的パイロット試験		長期的オープン試験	無作為化比較試験	
施設数	3	2	24	17	20
症例数※1	10	4	123	115	198
年齢(範囲)	32 (20-58)	33 (18-42)	24 (3-63)	33 (13-57)	33 (13-60)
女性の割合(%)	4(36%)	2(50%)	57 (46%)	43 (37%)	104 (52%)
てんかん罹患年数 (範囲)	22 (13-32)	20 (5-36)	17 (0.8-48)	21 (4-47)	23 (2-52)
発作の種類	部分	部分	全タイプ	部分	部分
治療開始前の観察期間(週)	2～4	3～6	3～6	0～4	0～12
試験参加時における抗てんかん薬投薬回数※2	1～2	1～2	データなし	0～3	1～3
試験実施中の抗てんかん薬平均投薬回数※2	1.0	1.0	2.2	2.1	2.1
ベースライン期間における 1 日あたりの発作回数中央値	0.6	0.42	0.65	H 0.70 L 0.85	H 0.58 L 0.51

※1: 刺激開始前に手技上の有害事象(感染、神経束の腫れ)により脱落した症例を除いた症例数。

※2: プロトコル上では投薬を指示していないが、患者が試験に参加する以前から受けていた投薬が継続されていた。

2. 試験結果

1) 有効性:治療の効果について

前述した E01～E05 の臨床試験を通じて、全体での発作頻度の減少率は、E04 を除き平均で 24%～40%(E03、E05 においては HIGH 群)であった。また、1 日あたりのてんかん発作回数が 50%以上減少した症例は、23%～50%(E03、E05 においては HIGH 群)と報告されている。

E04 の減少率の平均値である 7%という数値については、他の試験の結果と比較して低い値であったが、t 検定($p \leqq 0.05$)により統計学的に有意な減少であることが確認されており、その他の評価値(減少率の中央値 22%、50%以上の発作回数の低減を示した症例の割合 29%)を併せ、総合的に判定した結果「本システムは有効であった」と報告されている。

2) 有効性:刺激パラメータによる効果の差について

2 つのアクティブコントロール試験(E03、E05)において、HIGH 群の発作頻度の平均減少率が 24%及び 28%、LOW 群では 21%及び 15%であった。また、50%以上の減少率を示した症例の比率については、HIGH 群で 30%及び 23%、LOW 群で 14%及び 16%であった。このことから、HIGH 群と LOW 群との間で数値上効果に有意差が認められるものの、両群ともに発生頻度の減少効果があり、本システムは治療に有効であると結論付けられている。

〈試験結果概要 1〉

試験	E01	E02	E04	E03	E05
有効性解析に登録された症例数	10	4	116	114	196
1 日あたりの発作回数の減少率中央値	32%	48%	22%	H:23% L:6%	H:23% L:21%
1 日あたりの発作回数の減少率平均	24%	40%	7%	H:24% L:6%	H:28% L:15%
平均からの偏差 (HIGH 群/LOW 群)	―	―	―	17% (3%/31%)	13% (2%/23%)
1 日あたりの発作回数が 50%以上減少した症例の比率	30%	50%	29%	H:30% L:14%	H:23% L:16%

3. 安全性

前述したE03、E05の臨床試験の中で、長期間(3ヶ月以上)フォローアップされた無作為の症例の有害事象について評価が行われた。その結果、以下のとおり報告されている。

重篤な有害事象は17症例において発生しているが、手術に起因するものが13症例で、本システムを使用した刺激に起因する重篤な有害事象は4症例であった。本システムを使用した重篤な有害事象として、重篤な呼吸困難、低酸素症、手術中の刺激試験による一過性の心停止等が発生しているが、いずれも回復してその後の治療刺激でも問題なく治療が続けられている。

重篤でない有害事象として、変声、咳の増加、咽頭炎、知覚異常、軽度の呼吸困難、消化不良、吐き気等が報告されている。咳、のどの痛み、変声等については、刺激条件を調節すれば消失することが確認されている。のど若しくはくびの痛み又は違和感は、電気刺激が迷走神経の近傍を並行する感覚神経(上喉頭神経の枝)に影響を与えることにより生じると考えられている。変声についても、迷走神経近傍を並行する反回神経への影響であると考えられている。これらの有害事象の中では、変声がもっとも多く経験されているが、治療を継続する過程でしだいに減少していった。

<試験結果概要 2>

	無作為に長期間(3ヶ月以上)フォローアップされた314症例(591デバイス年※1)		無作為のフェーズHIGHの152症例のみ
観察された有害事象	症例数※2 (%症例数※3)	発生数 (発生率※4)	症例数※2 (%症例数※3)
重篤な有害事象※5			
手術に起因するもの	13(4.1%)	13(0.022%)	N/A
刺激に起因するもの	4(1.2%)	4(0.007%)	1(0.7%)
重篤でない有害事象			
変声	158(50%)	720(1.228%)	91(60%)
咳の増加	129(41%)	456(0.772%)	57(38%)
咽頭炎	84(27%)	182(0.308%)	36(24%)
知覚異常	87(28%)	377(0.638%)	32(21%)
呼吸困難	55(18%)	55(0.093%)	32(21%)
消化不良	36(12%)	98(0.166%)	22(15%)
吐き気	59(19%)	154(0.261%)	21(14%)
喘鳴けいれん	10(3.2%)	30(0.051%)	9(5.9%)

※1: 装置ののべ使用時間
※2: 各有害事象について、1回でも報告された症例数
※3: 各有害事象について、1回でも報告された症例数の割合
※4: 1台で1年当りに該当する有害事象が発生する確率
※5: 感染、神経麻痺、感覚鈍麻、顔面神経不全麻痺、左声帯麻痺、左顔面麻痺、左側横隔膜麻痺、左再発喉頭神経障害、尿閉、低発熱等を含む

4. まとめ

本システムは難治性てんかんの発作頻度を有意に低減させることができる、安全かつ有効なデバイスであることが確認された。

【保管方法及び有効期間等】

1. 有効期間

製造より植込みまで2年

【承認条件】

1. 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。
2. 使用成績調査により、登録症例(国内治験症例を含む。)及び全ての小児症例の長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 文献

1) George L Morris,Wade M. Mueller:Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Neurology. 1999;53:1731-1735
2) C.M.DeGiorgio ,S.C.Schachter:Prospective Long-term Study of Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Refractory Seizures. Epilepsia. 2000;41(9):1195-1200
3) A.Handforth,C.M.DeGiorgio,S.C.Schachter:Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. Neurology. 1998;51:48-55
** 4) 日本てんかん学会 VNS資格認定委員会:迷走神経刺激療法と刺激装置植込術に関するガイドライン

2. 文献請求先

**リヴァノヴァ株式会社 ニューロモデュレーション事業部
**〒100-6110 東京都千代田区永田町2-11-1
山王パークタワー

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

LivaNova
Health innovation that matters

** 選任製造販売業者:**リヴァノヴァ株式会社**
** 電話番号:03-3595-7630
主たる設計を行う製造業者:LivaNova USA, Inc.
国名:アメリカ合衆国

** **[販売業者]**

日本光電
日本光電工業株式会社
東京都新宿区西落合1-31-4 〒161-8560
(03)5996-8000(代表) Fax. (03)5996-8091
http://www.nihonkohden.co.jp/