** 2019 年 2 月改訂（第 3 版）
* 2018 年 4 月改訂（第 2 版）
医療機器承認番号:22900BZI00006000

機械器具(12) 理学診療用器具
高度管理医療機器　抗発作用迷走神経電気刺激装置　34210000

迷走神経刺激装置 Aspire SR

再使用禁止

【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。]
- 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。[電池の消耗や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。]

【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。]
- 磁気共鳴画像診断装置(MRI 装置)[機器の故障又は発熱や移動により有害事象につながるおそれがある。]

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

パルスジェネレータ VNS-G106 は迷走神経を刺激するための電気パルスを発生する装置であり、ヘッダ部(リード接続部)と本体部で構成される。また、心拍数の上昇をトリガにオート刺激動作を起動する機能を有する。本機能は、従来品である以下の既承認品から新たに追加された機能である。

販売名:迷走神経刺激装置 VNS システム
承認番号:22600BZI00008000
選任製造販売業者:リヴァノヴァ株式会社
外国特例承認取得者:LivaNova USA, Inc.

刺激及び検出の内容は専門の医師により任意に設定する事が可能である。設定は専用の機器によって非接触・非侵襲的に行われる。

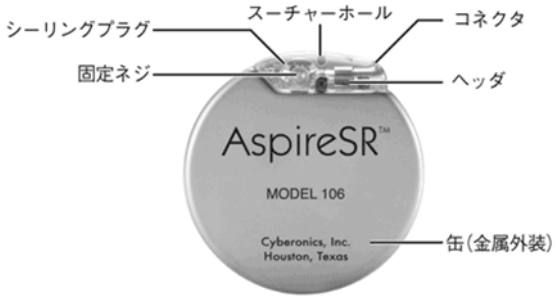
2. 構成

名　称		数量
(1)構成品		
1)	パルスジェネレータ VNS-G106 (Aspire SR Model 106)	1
(2)付属品		
1)	トルクレンチ	1
2)	試験抵抗器	1
3)	マグネット	選択

※ パルスジェネレータ、トルクレンチ及び試験抵抗器は単回使用。
※ 付属品は、単体での販売も行う。

3. 外観形状

1) パルスジェネレータ VNS-G106 (Aspire SR Model 106)



[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

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。缶部に内蔵している電子回路内の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。

本品は、心拍数の上昇をトリガにすることによって、発作時頻拍(てんかん発作の前後に生じる心拍数の急激な上昇)にあわせ刺激を与えることを意図としたオート刺激を行う事ができる。心電位変化は、ヘッダ部に接続されたリードのマイナス電極～本体間で検出することで心拍数をモニタリングすることができ、設定された心拍数の変化(直近 5 分間の平均心拍数に対する直前 10 秒間の平均心拍数の割合)をオート刺激トリガとして使用する。

缶部に内蔵している電子回路内のアンテナは専用の機器(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。

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

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-502C

【使用目的又は効果】

本装置は、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]

1. 患者に対して本システムが根治治療するものではないことを説明すること。発作は予期できずに発生するため、患者は運転、水泳、入浴、激しい運動等を行うときは医師に相談するよう指導すること。
2. 本システムは頚動脈鞘中の頚部の左迷走神経の刺激用として設計されている。左迷走神経以外は刺激しないこと。
3. 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。
4. 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

本装置と組み合わせて使用可能な、リード及びプログラミングワンドには以下のものがある。

販売名	医療機器承認番号	選任製造販売業者	外国特例承認取得者
迷走神経刺激装置 VNS システム	22600BZI00008000	リヴァノヴァ株式会社	LivaNova USA, Inc.

1) 植込み部位の同定
   (1) 心電計モニタの印刷設定を 10mm/mV、ローパスフィルタ 150Hz 以下に設定する。
   (2) 左頸部と胸部に各心電図体表電極を貼付する。
   (3) 7 体位において各 10 秒の心電図波形を確認する。
   (4) 10 秒間のうち少なくとも 4 回の連続する R 波が検出される最少振幅の値を確認する。
   (5) 最少振幅値が 0.4mV より大きいことを確認する。
   (6) もし振幅値が 0.4mV に満たない場合、電極の位置を変更する。
   (7) 7 体位において振幅値が 0.4mV より大きくなる位置を植込み位置とする。
2) 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) リードをパルス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、パルスジェネレータ単独の診断を行う際には、パルス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) 発作検出機能の ON/OFF 設定を確認する。
   (12) 心拍検出設定を確認する。(プログラミングワンドを使用し、心拍検出(感度)とオート刺激閾値の設定を確認する)。
   (13) パルス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、パルスジェネレータより体表側に入れる(パルスジェネレータの向こう側に入れない)。
   (14) パルスジェネレータを筋膜に固定する。
   (15) 二回目のシステム診断を実施する。
   (16) 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。
   (17) 切開部に抗生物質を投与する。
   (18) 縫合する。
3) 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。
4) プログラミング
   (1) パルスジェネレータとプログラミングワンドがうまく通信できるようにヘッドをパルスジェネレータの表面から約 2.5cm 以内にかざす。通信中は黄色の通信インジケータが連続的に点滅する。
   (2) パルスジェネレータの設定を行う。
5) 発作検出機能の設定
   (1) 発作検出機能を ON にする。
   (2) 心拍検出評価を実行して心拍数(BPM)を測定し、ECG モニタなどから得られた心拍数と比較して、適切な心拍検出(感度)の設定を調整する。
   (3) オート刺激閾値(オート刺激を行う心拍数の変化率)を設定する。
   (4) オート刺激の刺激値を設定する。
6) パルスジェネレータのリセット
   (1) パルスジェネレータにプログラミングワンドをかざしながら、2 つのリセットボタンを 30 秒間以上押し続ける。
   (2) リセット後、通常通りの通信により適当な設定を行う。

[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、患者を指導すること。[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。
   3) オート刺激機能を使用する場合は、植込み部位の同定を行うこと。オート刺激モードで心拍数を検出する機能の性能は、植込み部位によって大きく影響を受ける。
   4) 刺激が許容可能なレベルであることを確認するために、刺激開始後少しの間患者をモニタリングすること。具体的には、オート刺激モードの出力電流がノーマルモード又はマグネットモードの出力電流を超えないように設定する。特に、睡眠中等に不快感や刺激の有害作用を患者に与えるような場合には、このように設定すること。
2. 植込み時の注意事項
   1) パルスジェネレータ及びリードは、植込み部位の同定で決定した部位に植え込むこと。
   2) 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。
   3) 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。

4) 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。
5) パルスジェネレータとリードは、コネクタ規格(デュアルピン、シングルピン)を十分に確認し、適正な組み合わせで使用すること。[機器が損傷したり、正しく接続できないことで、治療効果が得られないおそれがある。]
6) 腋窩線に沿って皮下ポケットを形成すること。
7) 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。]
8) 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。]
9) 迷走神経束を確認し、最適なサイズの専用リードを開封・使用すること。
10) 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。
11) 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。]
12) 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。]
13) 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。]
14) 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。
15) 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。]
16) リードを筋肉組織に縫合しないこと。
17) 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。]
18) 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。]
19) 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。]
20) 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。
21) 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。]
22) 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。]
23) 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。
24) 固定ネジを緩めるとき、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。]
25) 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。
26) 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。
27) 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。
28) 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。
29) 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。
30) 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。]
31) 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。
32) 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。]
33) 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。
34) 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。
35) 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。]
36) 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。
37) パルスジェネレータの下側にリードを通さないこと。[パルスジェネレータでリードが圧迫され、破損するおそれがある。]
38) 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。
39) 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済みカバー等に入れること。
40) 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。
41) 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により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。
7) 頻拍検出をオンに設定している場合、各オフタイム期間中の心拍数変化の検出に十分な時間を確保するため、ノーマルモードのオフタイムは 1.1 分未満に設定できなくなる。
8) オート刺激機能の検出閾値を下げることにより、発作に関連して上がる心拍数の検出回数が増えるおそれがある。ただし、全オート刺激数の増加は、電池寿命に影響することがある。

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。
2) 他のモデルのパルスジェネレータから本パルスジェネレータに交換する場合、ポケット部位を修正する必要が生じる場合がある。

6. その他の注意事項
1) 以下のことを患者に指導すること。
(1) 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。]
(2) 植込み部位を圧迫したり、むやみにいじらないこと。[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。]
(3) 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。
(4) 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。
(5) 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。
(6) 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。]
(7) 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。]
(8) 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。
(9) 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。]
(10) 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。
(11) 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。]
(12) 胸部にデバイスが植え込まれていることを確認すること。
(13) 医療検査を受ける際は、それらが本システムに及ぼす影響について事前に担当医師に相談すること。
(14) 痛みを伴う嗄声があったり、嗄声が持続する場合は、担当医師に相談すること。
(15) マグネットを落とさないこと。[固い面に落ちると壊れるおそれがある。]
(16) マグネットは常に携帯すること。緊急時のマグネットの使い方について、家族又は介護者へ説明しておくこと。
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。]
3) リードの交換又は抜去の際は、手術のリスクについて慎重に判断すること。リードを残すことによる長期のハザード及びリスクについては、サージカルマニュアルを参照すること。
4) リードの高インピーダンスが検出された場合は、出力電流値を高く設定してバッテリー消耗を早めることは避けること。

【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。]
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。]
7) 不整脈を有している患者[オート刺激機能は慎重に適用すること。心拍数上昇の検知に影響を及ぼし、オート刺激機能の効果を得られないおそれがある。]

2. 重要な基本的注意
1) オート刺激機能を使用する場合は、患者に以下のことを説明すること。
(1) 結果として電池寿命が短縮し、より頻回での交換が必要となる場合があること。
(2) 適切な間隔で医師の診察を受け、現在のオート刺激設定で効果があるかについての評価を受ける必要があること。
2) 本書に記載されている潜在的リスク及び不具合情報について、医師は患者に伝えなければならない。
3) 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。

4) オート刺激機能はすべての患者に適しているとは限らないため、患者及び担当医師はオート刺激機能をオフに設定することができる。また、患者は常にノーマル／オート刺激／マグネットモードの刺激をマグネットによって停止することができる。

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場合がある
磁気共鳴画像診断装置(MRI 装置)	手術により装置を患者から取り外すこと	機器の故障又は発熱や移動により有害事象につながるおそれがある

[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
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が破損するおそれがある
	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が破損するおそれがある
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が破損するおそれがある
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)	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が破損するおそれがある
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		
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) 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。

2) 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ことを確認すること。
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（重大な不具合・その他の不具合）

(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又は電池の故障により、また、リードとの接続不良又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。

③ 予期せぬ刺激
オート刺激機能では心拍数の変化を感知するため、運動、身体的活動、正常な心拍数の自律変化、起床及び睡眠時等による心拍数の増加は、予期せぬ刺激の原因となることがある。予期せぬ刺激の量に応じて、オート刺激機能の検出閾値を考慮すること。また、必要に応じて、オート刺激機能の使用を停止すること。

2) 有害事象（重大な有害事象・その他の有害事象）

(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)
本装置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)

本装置を適用した患者においてもSUDEPが発生することがあるが、本装置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、神経束の締め付け、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

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。

【臨床成績】

1. 海外臨床試験成績

本装置について、2011年から2014年にかけてE36及びE37という2つの臨床試験が実施された。E36では欧州5か国(ベルギー、ドイツ、ノルウェー、オランダ、イギリス)の13施設で31症例に、E37では米国の10施設で20症例に本システムによる治療が行われた。両臨床試験とも、植え込み後24ヶ月間の観察期間を予定しているが、調査報告時点でE36は12ヶ月間、E37は6ヶ月間のフォローアップを完了している。それぞれの試験の概要は下表に示すとおりである。

試験	E36	E37
試験のタイプ	観察に基づく非盲検・多施設共同型の前向き試験	
目的・概要	EMU入院中における発作検出及びオート刺激モードの性能評価を主目的として、薬剤抵抗性てんかん患者31症例を対象に行った。	発作頻度、発作重症度、発作持続時間、発作強度、発作後症状の持続時間等、オート刺激機能が示す臨床転帰の評価を主目的として、薬剤抵抗性てんかん患者20症例を対象に行った。
実施期間	2011～2014 (12ヶ月間のフォローアップ完了)	2013～2014 (6ヶ月間のフォローアップ完了)

2. 試験結果

1) 有効性:性能・治療の効果について

E36、E37の臨床試験を通じて、少なくとも1つの閾値設定において、発作時頻拍の定義※1に合致する発作において平均80%以上の発作検出を示した。

EMU入院中患者の60%(E36)／80%(E37)に1回以上の発作が発生し、そのうち88.9%(E36)／62.5%(E37)の患者に20%以上の心拍増加が確認された。オート刺激が行われた発作の57.5%(E36)／61.3%(E37)で刺激中に発作が停止した。

各フォローアップ期間中において、ベースラインと比較した発作頻度の中央値の変化率は、単純部分発作では31%(E36:12ヶ月)／17%(E37:6ヶ月)の減少、二次性全般化を伴う複雑部分発作では39%(E36:12ヶ月)／83%(E37:6ヶ月)の減少という結果であった。また発作重篤度、QOLについても統計的に有意な改善が認められた。これらの臨床試験を総合的に判定した結果、臨床的に有意な効果をもたらし、本システムは有効であったと報告されている。

試験	E36	E37
EMU入院中		
1回以上発作を生じた症例	60%(18/30)	80%(16/20)
オート刺激した発作のうち、刺激中の発作終了	57.5%(19/33)	61.3%(19/31)
フォローアップ期間中		
フォローアップ期間	12ヶ月間	6ヶ月間
単純部分発作の発作頻度 減少率(中央値)	31%	17%
二次性全般化を伴う複雑部分発作の発作頻度 減少率(中央値)	39%	83%

※1: てんかん発作に伴う心拍数の増加。具体的には、ベースライン心拍数から100bpmを超える値まで上昇し、かつ、ベースラインから少なくとも55%又は35bpm以上増加したもの。

2) 安全性

前述したE36、E37臨床試験において、既存のVNSシステムと比較し予期せぬ有害事象の発生は報告されていない。報告された主な有害事象は以下の通りで、最も多いものは変声であった。

試験	E36	E37
有害事象発生症例	31	17
発生数(発生率%)		
変声	9(29)	4(20)
咳の増加	0(0)	1(5)
咽頭炎	1(3.2)	1(5)
疼痛(部位不明)	1(3.2)	1(5)
呼吸困難	5(16.1)	1(5)
消化不良	0(0)	0(0)
知覚異常	2(6.5)	0(0)

3) まとめ

オート刺激モードを有する本システムは薬剤抵抗性難治てんかんの発作頻度、また臨床転帰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】

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。

*【主要文献及び文献請求先】

1. 文献

1) Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, Tahry RE, Elger CE, Mullatti N, Schulze-Bonhage A, Wagner L, Diehl B, Hamer H, Reuber M, Kostov H, Legros B, Noachtar S, Weber YG, Coenen VA, Rooijakkers H, Schijns OE, Selway R, Van Roost D, Eggleston KS, Van Grunderbeek W, Jayewardene AK, McGuire RM. (2015). A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. Seizure 32:52-61.

2) Fisher RS, Afra P, Macken M, Minecan DN, Bagić A, Benbadis SR, Helmers SL, Sinha SR, Slater J, Treiman D, Begnaud J, Raman P, Najimipour B. (2015). Automatic Vagus Nerve Stimulation Triggered by Ictal Tachycardia: Clinical Outcomes and Device Performance-The U.S. E-37 Trial. Neuromodulation. 2015 Dec 13.

3) 日本てんかん学会 VNS資格認定委員会:「VNS資格認定基準」

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