** 2019 年 2 月改訂（第 7 版）
＊ 2018 年 4 月改訂（第 6 版）

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

(リード VNS-L302S・VNS-L302L・VNS-L303S・VNS-L303L・VNS-L304S・VNS-L304L)

再使用禁止

【警告】

1. 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。]

【禁忌・禁止】

1. 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。

リードは抗発作用迷走神経電気刺激装置用の導線であり、神経束を刺激するための電極とパルスジェネレータと接続するためのコネクタを有している。刺激電極は左頚部の迷走神経束に巻きつけて固定するため螺旋(ヘリックス)形状になっており、ヘリックス部の内径には 2mm のタイプと 3mm のタイプがあり、神経束の太さに応じて選択される。

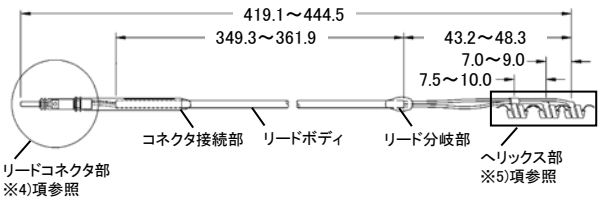
2. 構成

名 称			数 量
(1)	構成品 リード (いずれかを選択)	1) VNS-L302S (Model 302-20)	1
		2) VNS-L302L (Model 302-30)	1
		3) VNS-L303S (Model 303-20)	1
		4) VNS-L303L (Model 303-30)	1
		5) VNS-L304S (Model 304-20)	1
		6) VNS-L304L (Model 304-30)	1
(2)	付属品		一式

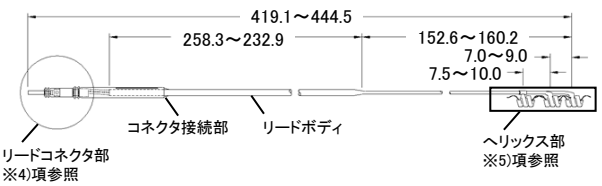
3. 外観、寸法

※寸法単位:mm

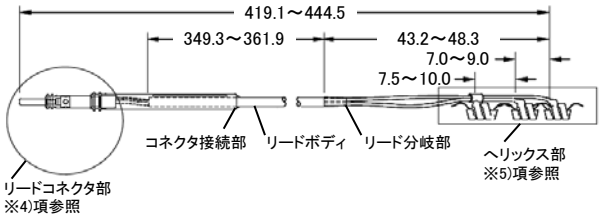
1) リード VNS-L302S・VNS-L302L



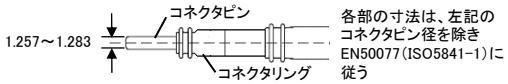
2) リード VNS-L303S・VNS-L303L



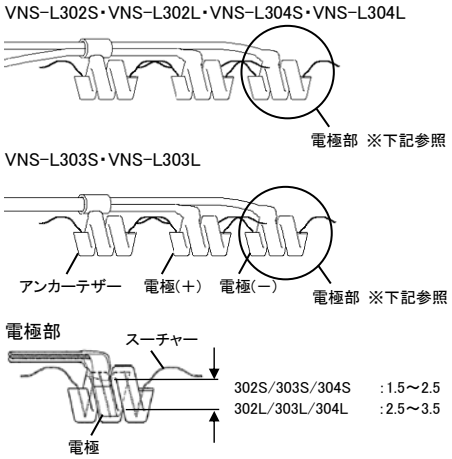
3) リード VNS-L304S・VNS-L304L



4) リードコネクタ部



5) ヘリックス部



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。

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。

添付文書管理番号:PI-501aG

5. 原材料

名　称	原材料
(1)コネクタ接続部	シリコーン
(2)リードボディ	シリコーン
(3)リード分岐部	シリコーン

名　称	原材料
(4)ヘリックス	シリコンエラストマ
(5)電極	プラチナ／イリジウム
(6)スーチャー	ポリエステル

【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。

＊【使用方法等に関連する使用上の注意】

1. 植込み時の注意事項

1) 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。
2) 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。
3) 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。]
4) 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。]
5) 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。
6) 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。]
7) 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。]
8) 頚部の主要動脈又は静脈を傷つけないようにするため、必ず頚部切開部から胸部切開部の方向にトンネルを形成すること。
9) トンネル形成時に動脈、静脈、神経を傷つけないように注意すること。
10) トネラのバレットチップを締めすぎないようにすること。[締めすぎるとバレットチップのねじ山をつぶしてしまう。]
11) トネラを 25 度以上曲げないようにすること。[スリーブが曲がったりねじれたりする。]
12) 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。]
13) 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。
14) 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。]
15) リードを筋肉組織に縫合しないこと。
16) 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。]
17) 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。]
18) 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。]
19) 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。
20) 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。]
21) 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。]
22) 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。
23) 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。
24) 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。
25) 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。
26) 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。
27) 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。
28) 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。]
29) 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おそれがある。]

2. リードについての注意事項

1) リードコネクタ部の形状が、変形したり損傷していないことを確認すること。変形や損傷を受けているリードは使用しないこと。

2) リードのコネクタ部にミネラルオイルをつけないこと。

3) 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. フォローアップ時の注意事項

1) 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。]

2) 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。

4. その他の注意事項

1) 植込み部位を圧迫したり、むやみにいじらないように患者に指導すること。[装置が破損したり、リードを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。]

【使用上の注意】

1. 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) 有害事象

(1) その他の有害事象

①変声

- 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。
- 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

本システム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、咽頭炎を軽減・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。

【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≦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

1) VNS-L302S、VNS-L302L、VNS-L303S、VNS-L303L
製造より植込みまで 3 年 1 ヶ月

2) VNS-L304S、VNS-L304L
製造より植込みまで 4 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