** 2022 年 4 月改訂（第 5 版）
* 2019 年 8 月改訂（第 4 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

***(条件付 MRI 対応)**

再使用禁止(マグネットを除く)

【警告】

* 1. MRI(核磁気共鳴画像診断)検査
本品を植え込んだ患者に MRI 検査を行う場合は、以下に示す条件下、及び【使用方法等】欄の「MRI 使用条件」に示された条件下で行うこと。

<MRI 検査を実施する施設の条件>

- 放射線科を標榜していること。
- 本品の添付文書に記載された条件で検査が行える装置を有すること。
- 日本磁気共鳴専門技術者(MRI 専門技術者)又はそれに準ずる者が常時配置され、MRI 装置の精度及び安全を管理していること。

<MRI 検査を行うための必須条件>

- 本治療法施行医師は、患者に対して、MRI 検査を実施する医師及び技師に植込み患者手帳等(MRI 検査の安全性を確認できる物)を提示するように指導すること。
- MRI 検査の実施者は、MRI 検査の安全性が確認されていることを、植込み患者手帳等により確認すること。
- MRI 検査の実施に際しては、検査実施施設で定めた MRI 検査マニュアルを遵守すること。
- MRI 検査実施後は、本治療法施行医師が行う通常のフォローアップにおいて、本品に異常がないことを確認すること。

* 2. 本品の MRI 検査に対する安全性は非臨床試験のみで検証されている。このことに留意し、本治療法施行医師は患者に対して MRI 検査を行う場合に起こりうる不具合及び有害事象(【使用上の注意】欄の「4. 不具合・有害事象」参照)について十分に説明すること。

3. 併用医療機器
- 本品の植込み患者に、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、使用後に本品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ため。]

4. 使用方法
- 本品は「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)[本品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。]
* - MRI 検査を行うための条件を満たさない場合における、MRI 装置[機器の故障、発熱又は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

* 3. 適用禁忌
不整脈を有している患者、植込み型心臓ペースメーカや植込み型除細動器を使用している患者、又は交感神経 β 受容体遮断薬の投与を受けている患者には、オート刺激機能を使用しないこと。[当該患者に対する有効性は確認されていないため。]

【形状・構造及び原理等】

1. 概要

本品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)及び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。

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。なお、本品を植え込んだ患者は、検査条件に適合する場合にのみ、MRI(核磁気共鳴画像診断)検査が可能である。

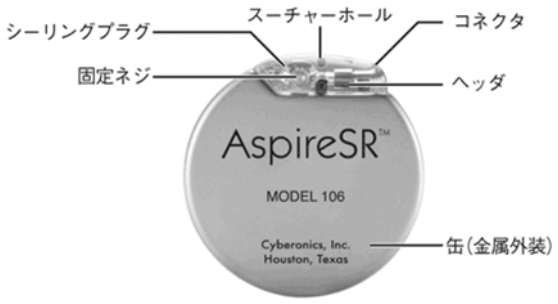
2. 構成

名　称		数量
(1)構成品		
1)	パルスジェネレータ VNS-M106 (Aspire SR Model 106)	1
(2)付属品		
1)	トルクレンチ	1
2)	マグネット	選択

※ パルスジェネレータ及びトルクレンチは単回使用。
※ 付属品は、適宜組み合わせ又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-M106 (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

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-502E

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

** チタン、ポリウレタン、シリコーン、ステンレス鋼

【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. 患者に対して本品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. 本品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. 併用可能な医療機器

本品は、以下の医療機器と併用可能である。

販売名	医療機器承認番号	承認取得者
迷走神経刺激装置 VNS システム	22600BZI00008000	自社
迷走神経電気刺激用リード	23100BZI00004000	
VNS プログラミングシステム M2000/M3000	30100BZI00017000	

2. 使用方法

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) 左頚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) 胸部にパルスジェネレータ埋め込み用のポケットを形成する。
*(3) 適切なサイズのリードを選択する。
(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のち、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のち、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、バッテリー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。

＊7) MRI 検査に関する手順
(1) 検査前の準備
a. 植え込まれたパルスジェネレータ及びリードが、条件付 MRI 対応であることを確認する。
b. インタロゲーションを行い、患者に植え込まれているパルスジェネレータの設定情報を記録する。
c. パルスジェネレータが正常に動作していることを確認するため、システム診断を行う。
d. パラメータ設定を下記のとおりプログラムする。
ノーマルモード出力電流: 0.00mA
マグネットモード出力電流: 0.00mA
オート刺激出力電流: 0.00mA
心拍検出: OFF
e. 再度インタロゲーションを行い、正しくプログラムされているか確認する。
f. パルスジェネレータが C7-T8 の間、かつ第 4 肋骨より上に配置されていることを確認する。第 4 肋骨より下に配置されている場合は、検査を行うことはできない。
(2) 検査後の評価
a. インタロゲーションを行う。
b. MRI 検査中にパルスジェネレータがリセットされた場合、必要に応じて、患者コード及び植込み日を再プログラムする。
c. パラメータ設定を、MRI 検査前と同じ値にプログラムする。
d. パルスジェネレータが正常に動作していることを確認するため、システム診断を行う。
e. 再度インタロゲーションを行い、正しくプログラムされていることを確認する。

＊3. MRI 検査の条件
本品と MRI 対応のリードを植え込んだ患者は、「MRI 検査に関する手順」に従い、以下の条件にて MRI 検査を行うことができる。

項目	条件	
撮像装置の種類	水平磁場・クローズドボア(トンネル)型、水素プロトン撮像の臨床用 MRI 装置	
撮像装置の特性	静磁場強度	1.5 テスラ(T)又は 3.0 テスラ(T)
	空間磁場勾配	30T/m(3,000 ガウス/cm)以内
	傾斜磁場スルーレート	200T/m/s 以下
撮像装置の動作	動作モード	通常操作モード
	RF 送信用コイル(撮像部位)	頭部用又は四肢用コイル:撮像のアイソセンター(コイル全体の配置)は C7 – T8 の外側 全身用コイル:撮像のアイソセンター(MRI ボアの中心)は C7 – L3 の外側
	RF 受信専用コイル	制限なし
	最大比吸収率(SAR)	頭部用送信コイル:3.2W/kg 全身用送信コイル:2.0W/kg
	曝露時間	頭部用又は四肢用送信コイル:制限なし 全身用送信コイル:30 分以内の枠内でアクティブな撮像時間が 15 分以内
	その他設定	全身用送信コイル:円偏波(CP)モードのみ (シミングなし)※
患者の姿勢	腹臥位又は仰臥位	

※ 全身用コイルについては、円偏波の RF 波で励起可能なものを使用する(このとき B_1 シミング操作は行わない)。

[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ため。]
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) 本品及びリードは、植込み部位の同定で決定した部位に植え込むこと。
2) 本品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、本品及びリードの摘出が必要になることがある。
4) 本品を有効に活用し、かつ神経及び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) 腋窩線に沿って皮下ポケットを形成すること。
6) 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。]
＊ 7) 植込みの際にはすべてのサイズのリードを準備して、迷走神経を確認したのちに、最適なサイズの専用リードを開封・使用すること。[術前に神経束の太さを把握することは困難であるため。]
＊ 8) リードには極端な曲げ、ねじれ、引っ張り、手術器具による取扱い等による機械的ストレスをかけないこと。[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、本品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。[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ときは、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) リードは筋肉を通して配線しないこと。[リードが損傷するおそれがある。]
＊ 13) リードの固定には必ずタイダウンを使用し、筋肉組織には縫合しないこと。[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。]
＊ 14) 電極部を迷走神経に取り付ける際には、スーチャ同士をつかんで操作すること。[ヘリックスとスーチャをつかんで操作すると、スーチャがヘリックスから外れることがあるため。]
15) スーチャ同士を結ばないこと。[神経の損傷につながるおそれがある。]
16) 電極及びアンカーテザーは、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。
17) 取扱説明書に記載されている手順に従って、胸鎖乳突筋の真下及び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。]
18) 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。
＊ 19) 本品の下側にリードを通さないこと。[本品でリードが圧迫され、リードが破損するおそれがある。]
20) 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、リードを本品の受け部に挿入すること。
21) 固定ネジを緩めるときは、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て、正しくリードを固定できなくなることがある。]
＊22) 本品にリードを接続する前に、ヘッダ部及びコネクタ部へ異物、血液等付着していないことを確認すること。
＊23) リードはコネクタ部を曲げないようにしながら、本品のヘッダ部へ慎重に挿入すること。
＊24) ヘッダ部にリードコネクタを接続した後、コネクタピンが完全に挿入されていることを目視で確認すること。
＊25) 本品とリードとの電気的接続を確実にするため、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の上昇、異常刺激の発生、又は心拍検出機能への影響の原因となるおそれがある。]
＊26) 固定ネジを締めすぎないこと。専用のトルクレンチのみを使用すること。[専用品を使用しないと、本品、リード又は固定ネジの破損、若しくは緩みによるリードの脱落が発生するおそれがある。]
27) 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との間が導通するため、静電気放電等が発生した場合に本品が破損することがある。]
28) トルクレンチは、本品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。
29) 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。
30) 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。]
＊31) ヘッダ部にリードコネクタを固定した後、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。]
＊32) 本品は、ポケット内の組織に非吸収性縫合糸で固定すること。
33) 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。
＊34) プログラミングワンドと本品との距離が2.5cm以上離れると、適切な通信ができないことがあるので注意すること。
＊35) 本品の植込み後に刺激を開始する際は、0mAから開始し、0.25mA刻みで、不快感を伴わない最大出力まで徐々に上げていくこと。
36) 無理な力で本品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) ＊ 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、接続不良の原因となる。]

4. フォローアップ時の注意事項

＊1) 電池が寿命に近づいたら、本品の交換時期を検討すること。[パルスジェネレータの電池が寿命に達すると、適切な治療が行えなくなる。]
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、リードの断線、本品とリードと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、本品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0.00mA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) ＊ リードの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て使用を継続する場合には、患者の状態を適切にモニタすること。
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ことに注意すること。
＊8) オート刺激機能の検出閾値を下げると、発作に関連して上がる心拍数の検出回数、及び刺激回数が増えるため、電池寿命に影響することがあるので、注意すること。

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といった有害事象の原因になることがあるので、注意すること。
2) ＊ 他のモデルのパルスジェネレータから本品に交換する場合、ポケット部位を修正する必要が生じる場合がある。[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ため。]
＊3) 無理な力で本品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。]

＊6. MRI検査時の注意事項

1) MRI検査は、初回植込み又は交換から少なくとも2週間経過後に実施すること。
2) MRI検査を実施する前に、使用するRFコイルの種類を確認すること。[検査条件の項に示されていないコイルを使用すると、本品及びリードの発熱によって、周辺において組織損傷が発生するおそれがある。]
3) 本品の近傍が撮像ターゲットである場合、本品を中心として80mm程度の範囲でイメージのゆがみ(アーチファクト)が発生するおそれがあるため、撮像の際は、本品によるアーチファクトについて考慮すること。併用するリードによるアーチファクトの範囲については、併用するリードの添付文書を参照のこと。
4) 他の植込みデバイスと併用している患者のMRI検査を実施しないこと。[他の植込みデバイスと併用した場合の安全性は立証されていないため。]
5) 腹臥位又は仰臥位以外の姿勢でMRI検査を実施しないこと。
6) MRI検査を開始する前に、患者に対して以下の説明を行うこと。
・ 痛み、不快感、その他の通常と異なる感覚(刺激・熱)が発生した場合は医師/検査技師へ知らせること。
・ 医師/検査技師は、必要があれば検査を中止できること。
7) MRI検査中及び検査後に、本品の故障又は誤動作が疑われた場合は、直ちに患者をMRI検査室から退室させること。マグネットを本品にかざして刺激を止め、担当医師による本品の評価を実施すること。

7. 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) ＊ 痛みの伴う刺激がなされたり、異常な刺激が加えられたりした場合には、マグネットで刺激を停止した上で、直ちに担当医師へ連絡すること。
＊(2) 他のモデルのパルスジェネレータから本品に交換した場合、交換直後に不快感を覚えることがある。不快感の症状が改善しない場合は、担当医師へ相談すること。
(3) 植込み部位を圧迫したり、むやみにいじったりしないこと。[本品が破損したり、リードが本品から外れたりしてしまう

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) マグネットモードを起動する際は、マグネットをかざす時間は 3 秒未満とすること。[3 秒以上かざすと、ジェネレータの刺激が停止する。]

＊(6) マグネットは、パルスジェネレータの向きに合わせて、適切な向きで使用すること。

(7) 植込み型心臓ペースメーカ、植込み型除細動器等を併用している場合には、マグネットを本品の植込み部位以外のところに近づけないこと。

(8) 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。異常を感じた場合には、直ちにその場を離れること。

＊(9) 強力な磁石、タブレットコンピュータ/ケース、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 25cm 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。]

(10) 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。]

＊(11) 空港等に設置されている金属探知機、及び EAS(電子商品監視機器)から 40cm 以内には立ち止まらず、そのまま通過すること。

(12) 伝送用アンテナ等は本品から通常、最低 1.8m 離すこと。[高いエネルギーレベルに起因して、本品に影響を与え、干渉を受けるおそれがある。]

(13) 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。

(14) 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。]

(15) 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。

(16) 医療検査を受ける際は、それらが本品に及ぼす影響について事前に担当医師に相談すること。

(17) 痛みを伴う嗄声があったり、嗄声が持続したりする場合は、担当医師に相談すること。

(18) 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。]

(19) 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。

＊5) 何らかの理由で本品が応答しない、又は異常な動作をした場合は、取扱説明書の記載に従いリセット操作を行うこと。リセット後のフログラム内容は、パルスジェネレータの取扱説明書を参照すること。

【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品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 障害の既往

(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

2) リエントリ等の心臓の伝導性機能不全のある患者[本品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) 本品を植え込んだ後は、少なくとも 4 ヶ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。]

3) 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。

4) 本品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。

5) 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)	本品及びリードが加温され、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。 [措置] 使用禁止	高周波エネルギーが集中して、熱となって本品及びリードに伝達されるため。

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
超音波治療器	本品及びリードの故障。 [措置] 併用不可	本品及びリードに超音波が連続的に当たることによって、熱が発生するため。
MRI(核磁気共鳴画像診断)検査を行うための条件を満たさない場合における、MRI 装置	本品の故障、発熱又は移動により、有害事象につながる。 破損部分が組織損傷を引き起こしたり、リードが切断されたりする。 [措置] 本添付文書の【使用方法等】欄に示す「MRI 検査の条件」を確認すること。条件を満たさない場合、及び以下に当てはまる場合は、MRI 検査を行わないこと。 - 植え込まれた本品又はリードに破損がある。(リードのヘリックス部以外がすべて抜去されている場合を除く。) - 本品が C7-T8 の間、かつ第 4 肋骨より上に植え込まれていない。 - MRI 装置のガントリーがオープン型である。	C7-T8 の領域外に植え込まれている場合、及びオープン型マグネットを有する MRI 装置を使用したときの安全性は確認されていない。 MRI 装置の磁場によって、リードの破損箇所、電極部分又は本品付近において発熱するため。

*[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
MRI 装置	植込みポケット内における本品の僅かなずれ及び移動。 組織及びリードに機械的圧力がかかる。	磁場の相互作用による。
	撮像中に予期せぬ末梢神経刺激及び迷走神経刺激が発生する。	変動磁場による誘導電流が発生し、本品に流れるため。
	組織、迷走神経及び頚動脈鞘周辺構造への損傷が発生する。	高周波(RF)パルス磁場によって、リード電極部の温度が過度に上昇(発熱)するため。
	本品及びリード周辺において画像の歪み、又はアーチファクトが発生し、最適な MRI 画像が得られない。 [措置] コンピュータ断層撮影装置(CT スキャナ)、超音波診断装置、X 線撮影装置等の他の診断装置で情報を得られる場合は、MRI 装置を使用しないこと。	本品及びリードの周辺において、磁場が歪むため。
	痛みを伴う刺激、又は直流刺激の発生による神経の損傷及びその他の問題。 [措置] 患者が問題を訴えた場合には、検査を直ちに中止し、MRI 検査室から退室させること。	MRI 環境への曝露による機器の故障又は破損。
	マグネットモードの起動による、不要な刺激の開始。 [措置] 検査を直ちに中止し、患者を MRI 検査室から退室させること。	MRI 環境への曝露による機器の故障。
MRI 装置 (続き)	本品のリセットによる、本品内の一部の情報(製造番号、植込み日、刺激設定パラメータ、総動作時間等)の消失。 [措置] MRI 検査を開始する前に、プログラミングワンドを用いて、本品の設定情報をバックアップしておくこと。	MRI 環境への曝露による本品のリセット又は故障。
	マグネットが MRI ガントリーに吸着することによる、患者又は医療従事者の負傷。 [措置] マグネットは MRI 検査室に持ち込まないこと。	MRI ガントリーから発生する静磁場の吸着力による。
除細動器	本品のリセット又は破損、あるいは電極部で神経束を焼灼するおそれがある。 [措置] 本品及びリードに流れる電流を最小限にするため、以下のとおり対応することを推奨する。 - 除細動器のパドル/パッドを、本品からできるだけ離して、本品及びリードと垂直に当てること。 - 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。 - 使用後に本品の正常動作を確認すること。	除細動器からの電流が、本品及びリードに流れることによって、損傷を受けるため。
電気手術器 (電気メス)	本品の破損。 [措置] 本品の交換が必要となるため、術野に本品がある状況では、電気手術器を使用しないこと。本品が植え込まれている患者の手術を行う場合は、本品に流れる電流を最小限にするため、以下にとおり対応すること。 - 電気手術器の電極は、できるだけ本品及びリードから離すこと。 - 電気手術器の電極は、本品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。 - 使用後に本品の正常動作を確認すること。	高周波電流が本品に流れるため。
結石破砕装置	本品の破損。 [措置] 治療的超音波が要求される場合、本品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、治療中は本品の出力を 0.00mA に設定し、治療後に元の設定に戻す。	高出力の超音波に曝されることによる。
放射線照射治療装置	本品の破損。 [措置] 本品が直接被曝しないようにする。照射部位が植込み部位に近い場合は、本品の位置を移動することを推奨する。	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)が、本品内部の回路に影響する。

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
心臓ペースメーカ及び植込み型除細動器	不適切なプログラミング及び併用機器の不適切な動作。 [措置] - 2 つの装置を少なくとも 10cm(4inch)以上離して植え込む。 - 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。	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。 本品の刺激出力が、併用する機器の動作に影響する。
乳房用 X 線診断装置	正しい確認・診断ができない。 [措置] 撮影にあたっては、本品の位置に留意する。	診断しようとする部位が本品の影になるため。
鍼電極低周波治療器(電気利用の鍼治療)	本品の破損。 [措置] 本品の出力を 0.00mA に設定するか、治療開始時に本品の機能をモニタリングする。	併用機器からの電磁干渉による。
低周波治療器(経皮的電気刺激装置:TENS)		低周波治療器(経皮的電気刺激装置:TENS)からの電流が、本品及びリードに流れることによる。
高周波／低周波治療器		併用機器からの電磁干渉による。
心電図モニタ	心電図にアーチファクトが混入する。 [措置] 使用頻度を最低限にとどめること。	本品のデータコミュニケーションが、心電図に干渉する。

4. 不具合・有害事象

1) 不具合

(1) 重大な不具合

a. 刺激の停止・過度の刺激

本品等の電子機器では、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

a. テレメトリ不全

本品等の電子機器では、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。

b. 早期消耗

本品等の電子機器では、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。

c. 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。

＊d. MRI 検査

発熱による血管、組織及び神経の損傷。

2) 有害事象

(1) 重大な有害事象

a. 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。

b. 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。

c. 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。

d. てんかん患者における原因不明の突然死（SUDEP）

本品を適用した患者においても SUDEP が発生することがあるが、本品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

a. 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。通常は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。

b. 咽頭炎

本品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。

c. 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。本品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。

＊d. MRI 検査

意図しない刺激、及び痛みを伴う刺激

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

＊12 歳未満の小児に適用する場合、植込み部位をいじること、及び植込み部位の感染症、並びにリードの断線について注意深くモニタリングすること。[12 歳以上の患者と比較して、感染症の発生、及びリード断線のリスクが高いため。]

【臨床成績】

1. 海外臨床試験成績

本品について、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 症例に本品による治療が行われた。両臨床試験とも、植込み後 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、本品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品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

＊マーケティング部 ニューロモデュレーション担当

〒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