1　品目の総括

1.1　品目の概要

1	類別		器 12　理学診療用器具
2	名称	一般的名称	横隔神経電気刺激装置 35652000
		販売名	NeuRx 横隔膜ペーシングシステム
3	クラス分類		クラス IV
4	申請者名		USCI ジャパン株式会社
5	使用目的、効能又は効果		本品は、横隔神経の電気刺激により横隔膜収縮が可能な、人工呼吸器に依存する以下の疾患の患者に対する呼吸補助を行うために使用する。 ・ 脊髄（頸髄）損傷 ・ 中枢性低換気症候群
6	構造・原理		本品は、横隔膜の運動点（Motor Point）を電気刺激することで横隔膜をペーシングする装置である。横隔膜機能もしくは横隔神経機能不全の患者に対し、その横隔膜上の横隔神経周囲（＝運動点）に電気刺激を送ることで横隔膜を収縮させ、呼吸補助を行う。腹腔鏡手術によって横隔膜上にある運動点に経皮的に電極を植込み、そこからリード線（患者ケーブル）を通じて体外式パルス発生器に接続し、体外式パルス発生器より発生させた電気刺激を横隔膜上にある運動点へ送る。
7	操作方法又は使用方法		本品の取扱説明書も必ず参照すること。 1.　横隔神経伝導試験及びX線透視による横隔膜運動の観察等によって、横隔神経の機能が温存されており、横隔神経の電気刺激による横隔膜収縮が可能であることを確認する。 2.　腹腔鏡手術の準備をおこなう。 3. 横隔膜マッピング (1) 体表面不関電極を患者に貼付し、タッチプルーフ延長リード（白）を介してクリニカルステーションに接続する。 (2) 送気ポート（トロカール）に接続したトロカール・トランスデューサ間チューブを圧力センサーモジュールに接続し、圧力センサーモジュールをクリニカルステーションに接続する。 (3) マッピングプローブに接続したケーブル（青）をクリニカルステーションに接続する。 (4) マッピングプローブを用いて横隔膜を電気刺激し、最大の圧力変化が得られる位置を探索する。 (5) 最大の圧力変化が得られた位置を、電極植込み部位の第一候補の位置として記録する。 (6) 電極植込み部位の第一候補の位置と同側で、第一候補の位置と同等の圧力変化が得られる別の部位を探索し、電極植込み部位の第二候補の位置として記録する。 (7) 以上の(4)～(6)の操作を、両側の横隔膜に対して行う。 4. 電極の挿入と植込み (1) 電極デリバリーツールにパーマロック電極をセットする。 (2) 電極デリバリーツールを使用して、電極植込み部位の第一候補の位置に挿入し、パーマロック電極を横隔膜内に留置する。 (3) パーマロック電極の導線を体外に引き出し、パーマロック電極のコネ

		クタピンにケーブル（青）を接続し、留置した電極からの刺激により横隔膜が反応することを確認する。刺激に対する反応が不十分な場合は、植え込んだ電極を抜去し、新たに別の電極を植え込むことを検討する。 (4) 以上の (1) ～ (3) の操作により、二つ目のパーマロック電極を電極植込み部位の第二候補の位置に植込む。 (5) 以上の (1) ～ (4) の操作を、両側の横隔膜に対して行う。 5. 電極ルーティング (1) トンネラー（パーマロック電極用）を用いて皮下トンネルを作成し、皮下トンネルを介してパーマロック電極を体外へ取り出す。 (2) 不関電極は、トンネラー（不関電極用）を用いて皮下に留置する。 6. 体外に引き出されたパーマロック電極の取扱い (1) 体外に引き出された4本のパーマロック電極をケーブル（青、緑、橙、黄）に接続し、クリニカルステーションと接続する。 (2) 各パーマロック電極について横隔膜を刺激できるかを確認する。 (3) クリンプツールを使用してパーマロック電極のコネクタピンをコネクタソケットに接合させる。 7. 手術後の二酸化炭素気胸の確認 手術後に胸部X線、CT等で二酸化炭素気胸をきたしていないことを確認する。 8. 植込み後の使用について (1) 患者ケーブルをクリニカルステーション及びコネクタソケットに接続し、クリニカルステーションとパーマロック電極を接続する。 (2) クリニカルステーションを使用し、患者の状態に合わせて刺激パラメータを設定する。 (3) 設定が終了したら、患者ケーブルをコネクタソケットから外す。 (4) コミュニケーションケーブルをクリニカルステーション及び体外式パルス発生器に接続し、設定した刺激パラメータを体外式パルス発生器にアップロードする。 (5) アップロードが終了したら、コミュニケーションケーブルを外す。 (6) 患者ケーブルを体外式パルス発生器及びパーマロック電極が接続されたコネクタソケットに接続し、体外式パルス発生器と各電極を接続する。 (7) 体外式パルス発生器の電源を入れて、横隔膜のコンディショニングを開始する。 (8) 刺激パラメータの設定変更を行う場合は、パーマロック電極が接続されたコネクタソケットを患者ケーブルを用いてクリニカルステーションに接続し再設定すること。 9. 電極デリバリーツールの滅菌について （推奨滅菌方法） 高圧蒸気滅菌（予備真空式蒸気滅菌）132℃、4分、フルサイクル
8	備考	・申請日：平成26年9月19日 ・申請区分：「新医療機器」 ・新規性の説明：本邦において、現時点で承認された既存の横隔神経電気刺激装置は存在しないため、本品は新医療機器に該当する。

図 1-1　製品外観写真

構成品
- 患者キット
- サージカルキット
- クリニカルステーションキット
- 電極デリバリーツール
- その他

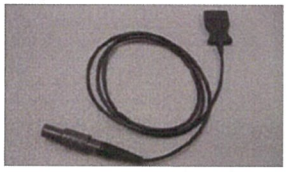
- **患者キット**

(1) 体外式パルス発生器

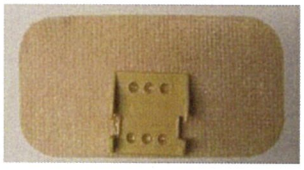




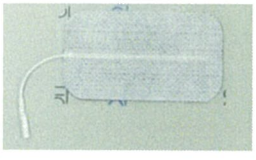
(2) 患者ケーブル



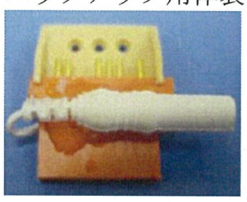
(3) コネクタホルダー



(4) バックアップ用体表面不関電極

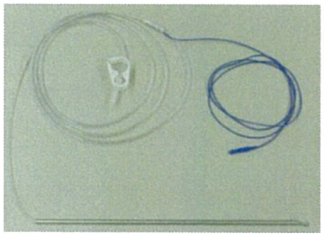


(5) バックアップ用体表面不関電極コネクタ

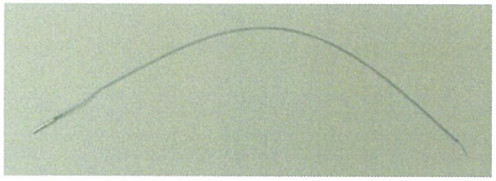


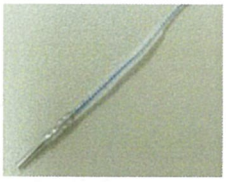
・ **サージカルキット**

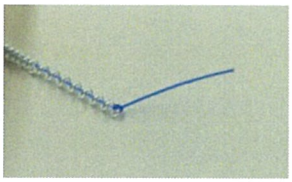
(6) マッピングプローブ



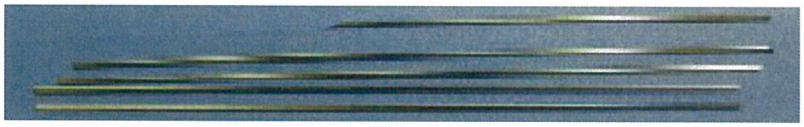
(7) 不関電極



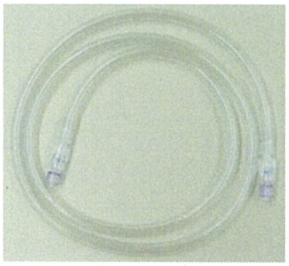




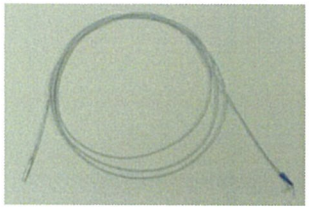
(8) トンネラーセット



(9) トロカール・トランスデューサ間チューブ



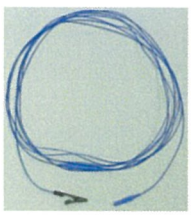
(10) パーマロック電極





（先端部の拡大図）

(11) ケーブル（青、緑、橙、黄、白）



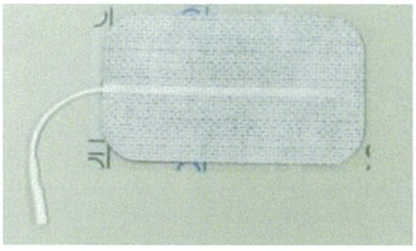








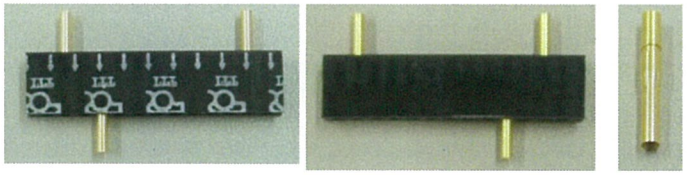
(12)　体表面不関電極



(13)　タッチプルーフ延長リード（白）



(14)　コネクタソケット

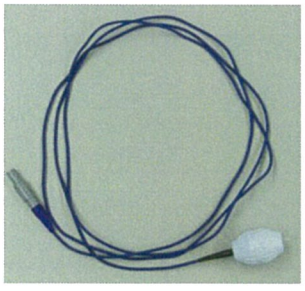


・ **クリニカルステーションキット**

(15)　クリニカルステーション



(16)　圧力センサーモジュール

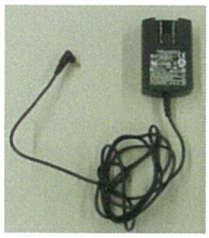


(17)　コミュニケーションケーブル



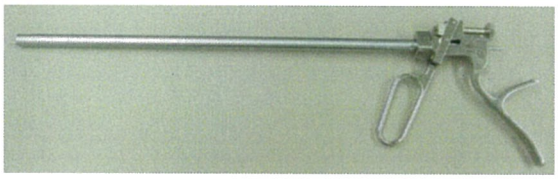


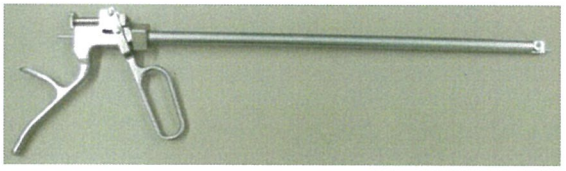
(18)　充電器



・ **電極デリバリーツール**

(19)　電極デリバリーツール

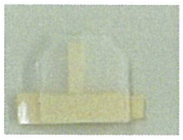




・ **その他**

(20)　ストレインリリーフブートキット





＊　本品の構成品は、補充のため単体でも輸入・販売することがある。

1.2　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

添付資料　イ－1

1.2.1　起源又は発見の経緯

1) 本品の概要

本品（NeuRx DPS）は、横隔膜神経の運動点を電気刺激することによって横隔膜を収縮させることが出来る横隔膜ペーシング装置である（図 1.2.1-1 参照）。主に神経性の横隔膜機能不全の患者の横隔膜上の神経周囲に植込み型の電極を通じて電気刺激を送ることにより横隔膜を収縮させ、呼吸を誘発する。植込み型の電極は主に腹腔鏡手術によって横隔膜上にある運動点（Motor Point）に経皮的に埋植され、リード線（患者ケーブル）を通じて体外式パルス発生器に接続し、体外式パルス発生器より発生させた電気刺激を横隔膜上にある横隔膜神経周囲（運動点）に送る（図 1.2.1-2 参照）。

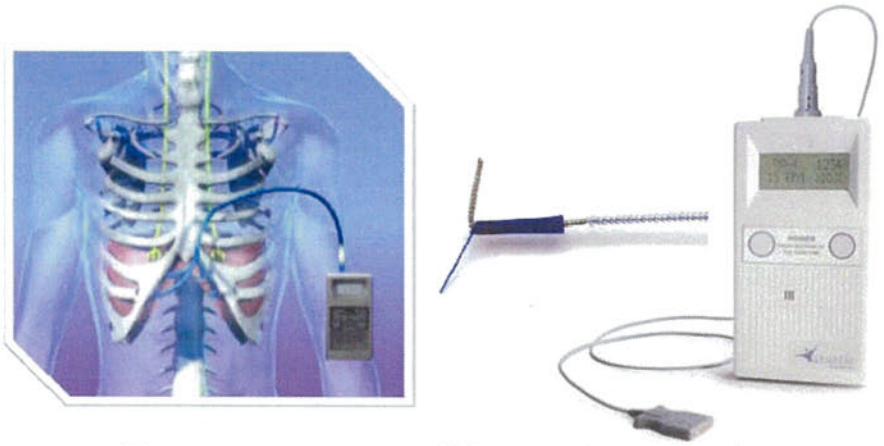


図 1.2.1-1 NeuRx DPS の装着イメージ図と実物写真

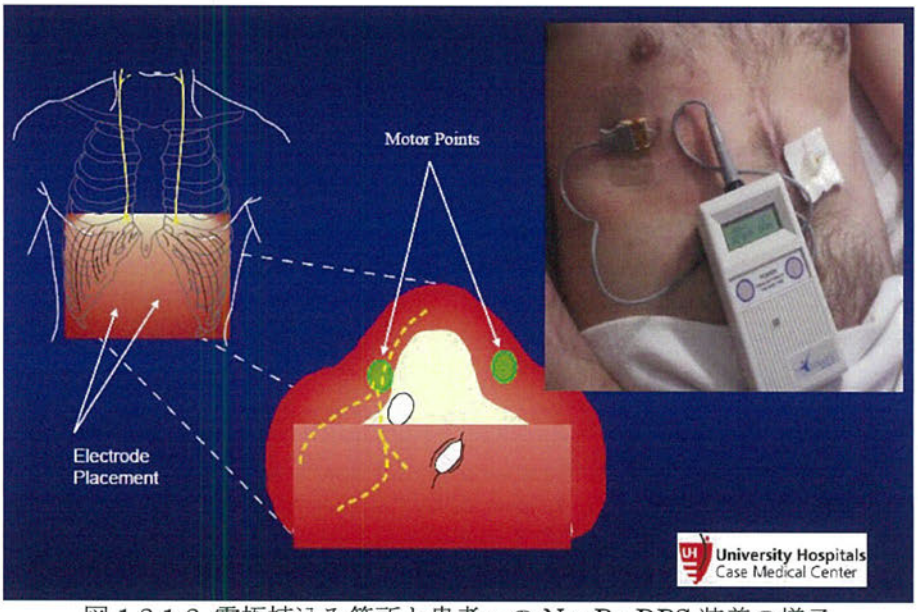


図 1.2.1-2 電極植込み箇所と患者への NeuRx DPS 装着の様子

2) 使用目的と外国での適用状況

本品は、横隔膜上の横隔神経の運動点を電気刺激することによって横隔膜を収縮させ、呼吸を誘発する。現在、外国においては筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis（ALS））、脊髄損傷（Spinal Cord Injury（SCI））、中枢性低換気症候群（Central Hypoventilation Syndrome（CHS））等に起因する呼吸機能不全患者に対して、本品の横隔膜ペーシングによる横隔膜のコンディショニング（例えば、SCI 患者等人工呼吸器に依存している場合には、横隔膜のリハビリテーション）や人工呼吸器を代替する生理学的な換気を行う事を目的として使用されている。
欧州では、CE マークの下で神経筋起因の横隔膜不全患者（ALS、SCI、CHS 等）へ適用されている。米国では HDE 承認（2008 年 6 月）の下、SCI 患者に対して、人工呼吸器の補助無しに 1 日に 4 時間以上の呼吸補助を可能にすることが適用とされており、実際には人工呼吸器の代替（24 時間の代替や一日のうち部分的な代替）として使用されており、本品を含めて人工呼吸器等の呼吸補助からの離脱も達成されている。またその後の HDE 承認（2011 年 9 月）では、ALS 患者を対象として横隔膜神経が刺激可能であり、慢性的低換気症をきたしていることを条件に適用とされている。
呼吸機能不全患者にとって、呼吸とは生命維持と直結した非常に重要な機能である。呼吸は絶え間なく継続的に必要な働きであると同時に、口腔・気道は、食事摂取と共存する器官であることから、人工呼吸器を装着した状態では食事の摂取や動作が制限され、患者の QOL は著しく低くなる。また患者の QOL のみならず、人工呼吸器への依存は、コストや介護の面でも患者及びその介護者に多くの負担がかかる（例えば、昼夜を問わない頻回に及ぶ吸引作業）上に、動作が制限されることによる体力の低下や社会活動の低下、さらには人工呼吸器関連肺炎（Ventilator Associated Pneumonia（VAP））等の他の疾病の併発なども危惧される。本品を使用によって、より生理的な呼吸を行うことで QOL が向上し、呼吸を司る横隔膜の筋力低下が抑えられる。

3) 呼吸不全患者の現在の治療方法と実態

＜SCI＞
高位脊髄損傷等、神経伝達に障害がある事による換気機能不全に対しては、標準治療として気管切開による侵襲的人工呼吸器が施される。この方式では陽圧により強制的に患者の気道へ空気を送り込むことで、肺の膨らみをもたらし、換気が行われる。この侵襲的人工呼吸器の代替治療として、欧米を含む諸外国では一部の患者において横隔神経刺激装置である Avery Laboratories Mark IV 機器（「Avery デバイス」）が適用され、これまでに多くの患者で用いられてきた。Avery デバイスは 1987 年に PMA 承認（P860026）を受けており、この Avery デバイスは、上位運動ニューロン呼吸筋麻痺（Upper motor neuron respiratory muscle paralysis（upper motor neuron RMP））や中心性肺胞低換気症（Central Alveolar Hypoventilation（CAH））の患者のうち、横隔膜神経や横隔膜、さらに肺機能においてはそれらの機能を保っており、電気刺激によりそれらの機能を発揮することが出来うる患者において適用となっている。Avery デバイスは、RF トランスミッター、トランスミッターアンテナコイル、内部にコイルを有した RF レシーバー、レシーバーと神経を接続する絶縁膜付電極ワイヤの 4 つのコンポーネントにより構成されている。この電極ワイヤは、頸部もしくは胸部を外科的に開けることで横隔膜神経を露出して、神経束に直接巻きつけられる構造となっている。一方で、本品の電極は、横隔膜上の運動点に直接装着される。また、本品と Avery デバイスでは、電気刺激のためのエネルギー（信号）伝達方式が異なる。Avery デバイスにおいては、体外に取り付けられたトランスミッターより信号が RF 誘導により発せられ、体内に植込まれた RF レシーバーにより受信され電極を通じて横隔膜神経を直接電気刺激する。一方で、本品の電極は、経皮的に体外と有線的に繋がっており、体内には電極以外のデバイスの植込みは必要が無い。
標準治療である気管切開術による侵襲的人工呼吸器に対する代替治療としては、SCI 患者において侵襲的人工呼吸器を一定の時間外す事を目的としての非侵襲的陽圧換気（Non-Invasive Positive Pressure Ventilation（NPPV））が挙げられる。NPPV としては、マスク等を用いた持

続的気道陽圧法（CPAP）もしくは二相性陽圧呼吸（BiPAP）がある。この他に非侵襲的陽圧換気としてはニューモベルト（Pheumobelt）やロッキングベッド（Rocking bed）が挙げられる。

<CHS>
中枢性低換気症候群（Central Hypoventilation Syndrome（CHS））は、延髄にある呼吸中枢の障害をはじめとした中枢神経系の障害により、無意識下における自律的な呼吸が生じないために低換気が生じると考えられている疾患である。臨床症状としては、睡眠時の低換気(無呼吸発作を含めて)が主だが、重症例では覚醒時にも低換気となる場合がある。先天性中枢性低換気症候群（Congenital Central Hypoventilation Syndrome（CCHS)。Haddad Syndrome、 Ondine Syndrome、オンディーヌの呪い、等とも呼ばれる。）では、生後間もなく症状が現れる。乳児は睡眠時に低換気に陥り、そして皮膚や口唇のチアノーゼを呈する(1)。チアノーゼは血中の酸素不足が原因で生じる。症状が重度でない場合には、生後しばらくしてから診断されることもある。CCHS は稀な疾患であり、2009 年時点で、全世界で約 1000 人という報告がある(1, 2)。また、原因不明の小児や乳児の突然死の一部は、診断されていない CCHS によるものと考えられている。この疾病は、常染色体優位で遺伝すると考えられている。
CCHS の低換気は有効な治療法は見つかっていない(2, 3)。症状の重症度によって対症療法は異なってくるが、すべての患者は睡眠時（夜間のみならず日中の仮眠を含め）において、呼吸の補助を行う必要がある。重度の場合には、覚醒時においても補助が必要である。現在、呼吸補助として、侵襲的人工呼吸器と、鼻マスク・フェイスマスクからの非侵襲的陽圧換気が実施されている。

参照文献 1

1. U.S. National Library of Medicine, *Congenital central hypoventilation syndrome.* https:// ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-central-hypoventilation-syndrome
2. 難病情報センター「先天性中枢性低換気症候群」http://www.nanbyou.or.jp/entry/3359
3. American Thoracic Society, *Congenital Central Hypoventilation Syndrome. Am J Respir Crit Care Med.*, 2010. 182: 4-5.

4) 起源又は発見の経緯

＜SCI における経緯＞
米国には、推定 250,000～400,000 人の SCI 患者が存在する。米国における毎年新たな損傷 11,000 例（推定）のうち、2 分の 1 強で四肢麻痺が発生する(1)。頸髄損傷の内、約 4.4%は第 3 頸髄レベル（C3 レベル）以上での損傷である(2)。頸髄病変（この集団の大部分）は、通常交通事故、スポーツ事故および穿通損傷（銃撃など）に続発する。主として若年成人が脊髄損傷を被っており、大部分の損傷は年齢 16～30 歳で発生したが、1970 年代中頃以降、損傷の平均年齢は徐々に上昇している。損傷の 78%は男性に発生する。医療技術の進歩により、最初の 24 時間を生存した SCI 患者の 85%は、10 年後も生存している。損傷後最初の 1 年間のコストは 682,957 ドルと推定され、年間生涯コストは 122,334 ドル、平均生涯コストは 1,585,906.00 ドルである。これには、賃金または生産性の損失は含まれない(2)。C5 レベルを超える頚部レベルを含む損傷については、重大な呼吸器系の機能障害が発生する。C3 レベル以上を含む損傷については、通常換気による支援が必要である。
高レベルの SCI 患者は、徐脈および房室（AV）ブロックなどの心臓障害も起こしやすい。心機能異常は、胸髄レベル（T6 レベル）より上で発生する損傷による心臓促進交感神経系の欠如または緊張に由来する。心合併症の重症度は、無害から死亡までに及び、SCI 患者の 4.9%は心肺機能停止に陥る（3)。高位頸髄損傷に関する Lehman による研究では、患者の 71%は徐脈を示し、それらの患者の 29%はアトロピンまたは心臓ペースメーカーのいずれかの介入を必要とした。Bilello の報告によると、高位頸髄損傷により、ペースメーカーの留置を含む心臓の介入に対する必要性が大幅に上昇した（4)。治療抵抗性の徐脈の治療における体内心臓ペースメーカーは、Gilgoff による報告においてさらに支持されている（5)。

気管切開術を介した侵襲的人工呼吸は、C3 レベルより上の完全な頸椎損傷後の四肢麻痺患者に対する標準的治療で、C4～C8 レベルにおける完全な損傷患者で多く用いられる。しかし、この治療にも危害がないわけではない。同様のレベルの脊髄損傷患者の間では、人工呼吸が必要な場合、生存率は非換気群における 84%から換気群におけるわずか 33%に低下する(6)。人工呼吸が行われる SCI 患者では、平均余命も短くなる。20 歳代の SCI 患者では、四肢麻痺患者としてさらに 33～38 年の平均余命（53～58 歳で死亡）があるが、負傷しなかった同年齢の人（20 歳から）の標準的な平均余命（78 歳で死亡）はさらに 58 年ある。人工呼吸により、平均余命が短くなり、わずか 23.8 年（44 歳で死亡）となる。高齢者が人工呼吸を必要とする場合においては、更なる影響を受ける。人工呼吸器を装着した 45 歳の SCI 患者の平均余命は 8.9 年となっている(2)。
人工呼吸によって、移動が限定されコミュニケーションが困難になるなど機能が制限される。また人工呼吸器の管類により、患者に服を着せることや移動させることが困難になる。移動性は、携行できる電動の人工呼吸器および吸引装置を収容できるスペースおよび場所に限定される。人工呼吸器に支えられた患者は、輸送中だけでなく終日にわたってこれらの機器を使用し、故障修理ができる介護者を必要とする。人工呼吸器の稼働音は、聴覚および集中を妨げる可能性がある。人工呼吸器装着時での会話では一般的に、フレーズ間に長い休止が入り、フレーズが短く音声品質が不良である(7)。このような声の変化により、明瞭なコミュニケーションが困難になることやストレスが多くなることがある。
人工呼吸における固有の合併症は、感染症、気管損傷および装置の故障である。VAP は、人工呼吸器の長期使用を伴う患者間で頻発し、肺炎は、脊髄損傷後の死因の中で最も多い(8)。気管軟化症、気管狭窄および気管びらん/穿孔は、人工気道の長期使用の潜在的な合併症である。また確実な電気の供給源が必要なため、換気に依存する患者の配置が制限される可能性がある。一部の地理的地域では、人工呼吸を行う患者に対する熟練した介護者を確保することは困難である(9)。
長期間の人工呼吸に対する心理社会的影響もある。Wolf らは、非人工呼吸患者に比較して、人工呼吸患者は不安、無力感および依存性を強く感じたと報告している(10)。長期間人工呼吸を装着している患者では、疲労、抑鬱気分状態および睡眠休息パターンの崩壊が、共通して報告されている(11)。さらに、人工呼吸により、患者およびその介護者の双方の孤立感が高まったという報告もある(12、13)。脊髄損傷研究の分野では、「呼吸を改善し人工呼吸器への依存を断ち切ることは、QOL にとってきわめて重要で、この項目を研究の最先端の対象にするべきである」ということが認識されている(14)。

＜横隔膜ペーシング技術＞
人工呼吸に対する代替手段が、横隔神経ペーシングである。1972 年に横隔神経刺激（横隔膜ペーシング）は、フルタイム換気を支援するという最初の報告があった（15)。横隔神経の電気刺激により、呼吸につながる横隔膜収縮が生じ、これにより、人工呼吸より自然換気に近い呼吸パターンがもたらされる(16)。
横隔神経ペーシングにより、多くの人工呼吸器依存患者が人工呼吸から解放され、患者はより正常に呼吸することが可能になり、人工呼吸の短所の多くが排除された(17)。1980 年に Glenn らは、四肢麻痺患者 20 例のうち 18 例で、パートタイムまたはフルタイムのいずれかの横隔神経ペーシングを行うことにより、完全な換気補助が達成できたことを報告した(17)。その後、横隔神経ペーシングは、上位運動ニューロン呼吸筋麻痺を有する成人患者に対する治療手段として臨床的に認められた（18、19)。しかし、フルタイムペーシングを達成するためには、両側の横隔膜機能が必要である(20)。Glenn によると、人工呼吸器使用の四肢麻痺患者における片側横隔神経ペーシングは、吸気量の産生が不十分であるため成功率は非常に低い。Glenn は、これらの患者における横隔膜ペーシングは推奨していない（20)。
横隔膜ペーシングは、その使用者の QOL に重要な貢献をした。横隔膜ペーシングシステムによりもたらされた可動性の向上、発語の改善および入院治療の減少により、非侵襲的陽圧換気に対する魅力的な代替手段になっている。しかし、神経損傷および筋疲労の可能性に関する問題および現在利用可能なシステムのコストにより、患者集団は高レベルの四肢麻痺患者に限定され、ペーシングシステムの使用も制限されている。
人工呼吸からの解放により、コストは低下し、住宅の選択肢は広がり、家族の負担は減少する。人工呼吸を維持する平均コストは、180,120.00 ドルで、1,080,000.00 ドルに達する上向きの傾向

を伴う。人工呼吸を維持するための家族の平均年間自己負担費は、10,356.00 ドルである（21)。Onders らは、人工呼吸からフルタイムペーシングへの切り替えが成功した 1 例の SCI 患者について、毎月 13,000.00 ドルのコスト削減を報告している。非換気患者と異なり、換気患者をケアしようとする長期ケア施設は少ない。患者のケアは、大きな負担であり、生活を変え、多くの時間がとられる（21)。
米国においては､本品の他に Avery デバイスは､横隔神経へ直接電極を接触させるものであるが、大規模な胸部手術が必要となる。一方、本品は、腹腔鏡手術手技を用いて、横隔膜上のモーターポイントと呼ばれる横隔神経の分岐部近辺に電極を筋肉内留置することにより横隔膜を刺激するという比較的低リスクの方法によるものである。
これまでに、Avery デバイスにおいては、高度の四肢麻痺患者および様々な低換気症候群患者に対して 1,000 以上の電極が植え込まれている(22)。これらの電極は、植込まれた刺激装置に接続され、刺激装置は無線周波数リンクにより皮膚を介して外部コントローラにより制御され、動力が供給される。これらの電極を通じて流された低レベルの電流は、横隔膜筋肉の収縮をもたらす神経を刺激する。このデバイスによる人工的な横隔膜の刺激という発想は魅力的ではあるが、その適用は、臨床的問題により制限されている(23)。植込み処置により、横隔神経は外科手術による外傷、感染症およびその他の手術後合併症にさらされる(24)。
本品は、Case Western Reserve University における動物実験を経て、同大学、University Hospitals of Cleveland および本品の製造元である Synapse Biomedical 社の協力により開発された。本品は、腹腔鏡手術により筋肉内電極を横隔膜上のモーターポイントに植込み、腹部より経皮的に取り出すといった形式のデバイスとして開発され、横隔膜刺激の可能性について評価が行われた。この形式によって、類似品（Avery デバイス）における課題であると考えられる横隔神経と電極との直接的な接触（類似品では神経束に電極が直接巻きつけられる）が排除され、すべての電気回路および電子装置を体外にとどめることが可能となり、また各片側横隔膜を選択的に直接刺激することも可能となった。フィジビリティースタディーとして行われた、イヌモデルにおける横隔膜への電極植込み試験においては、69 日～484 日の植込み期間を経て、電極機能（横隔膜を刺激できること）ならびに安全性の評価の結果として、少なくとも 6 ヶ月間の横隔膜刺激が可能である事を確認し、ヒトへの臨床試験へと進むに至った(25)。
Synapse Biomedical 社による臨床試験（IDE# G920162 ならびに G040142）では、合計 83 名の患者に植込みが行われ（2007 年 9 月 5 日時点)、累計 97 年の電極植込み期間を経て、初めての植込み患者においては 7.5 年の日常使用期間を達成している。これらの試験を通じて、合計 332 本の電極が植込まれ（患者あたり 4 本)、累計 386 年の電極使用期間を達成している。※両臨床試験では、合計 160 名の患者への植込みが実施された。

また、開発過程において横隔膜の筋肉内に正確かつ確実に電極を植込むための機器の開発が行われた。動物実験において、筋肉内電極を横隔膜に正確で、信頼できる安全な方法で留置するため、植込み時に用いる電極デリバリーツールの開発、試験および改良が行われた(26)。この機器により、あらゆる角度から横隔膜の腹部表面に接近し、植込み針の軌跡が常に筋肉の表面に平行であることを確認し、筋肉内の針の深さを制御することが可能になった。電極デリバリーツール用いて、長期のイヌ 4 頭および短期のイヌ 9 頭に筋肉内電極を植え込んだ。同一の植込み機器を用いて、ヒト被験者 32 例に電極を取り付け、合計 130 個の電極を植え込んだ。先の筋肉内電極試験と同様に、植込み電極は良好な組織反応を示し、横隔膜の十分な動員を達成し、片側の刺激により平均 1.2 倍の Vtcrit を誘導した（ここで、Vtcrit は横隔膜疲労を誘発することなく基礎換気補助を提供するために必要な量と規定する）(27)。
さらに植込み位置をより正確に確認するため、マッピングプローブが開発された(28、29)。マッピングプローブは陰圧により横隔膜の腹部表面への一時的に吸着され、低い刺激振幅で最大の活性化が得られる植込み位置を確認できる。Synapse Biomedical 社はこのプローブを用いて、29 例の横隔膜（UH プロトコール 10-94-11 号)、被験者 23 例の脊髄損傷患者（IDE G920162）および ALS 患者 8 例（IDE G040142）のマップ作成に成功した。このプローブによって、植込み位置の誤差を最小限に抑えて、迅速なモーターポイントの確認を可能にすることが出来た（30)。

参照文献 2

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Acute Traumatic Spinal Cord Injury Surveillance -- United States, 1987.* http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000022.htm
2. National Spinal Cord Injury Statistical Center. *THE 2004 ANNUAL STATISTICAL REPORT for the MODEL SPINAL CORD INJURY CARE SYSTEMS.* http://www.spinalcord.uab.edu
3. Bravo, G., Guizar-Sahagun, G., Antonio, I., David. C., Carlos M. (2004). *Cardiovascular alternations After Spinal Cord Injury: An overview. Curr. Med. Chem-Cardiovascular & Hematological agents.* 2: 133-148.
4. John F. Bilello, MD. (2003) *Cervical spinal Cord Injury and the Need for Cardiovascular Intervention.* American Medical Association. 10: 1127-1129.
5. Irene S. Gilgoff, MD. (1991) *Cardiac Pacemaker in High Spinal Cord Injury.* Arch Phys Med Rehabll Vol 72. 72: 601-3.
6. Devivo, M. J., Go, B. K., & Jackson, A. B. (2002). *Overview of the national spinal cord injury statistical center database.* Journal of Spinal cord Medicine, 25(4): 335-338.
7. Hoitt, J. D., Banzett, R. B., Lohmeir, H. L., Hixon, T. J., & Brown, R. (2003). *Clinical ventilator adjustments that improve speech.* Chest, 124(4): 1512-1521.
8. Krause, J. S., Devivo, M. J., & Jackson, A. B. (2004). *Health status, community integration, and economic risk factors for mortality after spinal cord injury.* Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 85(11): 1764-1773.
9. Carter, R. E., Donovan, W. H., Halstead, L., & Wilkerson, M. A. (1987). *Comparative study ofelectophrenic nerve stimulation and mechanical ventilatory support in traumatic spinal cordinjury.* Paraplegia, 25: 86-91.
10. Wolf, C., Meiners, T., & Eisenhuth, J. (1999, 2000). *Personal situation and situation at home of respiratory-dependent patients with tetraplegia: electrophrenic versus mechanical ventilation.* Paper presented at the Functional Electrical Stimulation in Paralysed Respiratory Muscles Proceedings of the Workshop, Hamburg Germany
11. Higgins, P. A. (1998). *Patient perception of fatigue while undergoing long-term mechanical ventilation: Incidence and associated factors.* Heart & Lung, 27(3): 177-183.
12. Rossi Ferrario, S., Zotti, A. M., Zaccaria, S., & Donner, C. F. (2001). *Caregiver stain associated with tracheostomy in chronic respiratory failure.* Chest. 119(5): 1498-1502.
13. van Kesteren, R. G., Velthuis, B., & van Leydan, L. W. (2001). *Psychosocial problems arising from home ventilation.* American Journal of Medical Rehabilitation, 80(6): 439-496.
14. Anderson, Kim (2004). *Targeting Recovery: Priorities of the spinal cord-Injured Populaton.* Journal of Neurotrauma 21(10): 1371-1383.
15. William W. L. Glenn, M.D. (1972) *Total Ventilatory support in a quadriplegic patient with radiofrequency electrophrenic respiration.* 286(10): 513-516.
16. Dimarco AF, Onders RP, Kowalski KE, Miller ME, Ferek S, Mortimer JT. (2002) *Phrenic nerve pacing in a tetraplegic Patient via intramuscular diaphragm electrodes.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 166: 1604-1606.
17. Glenn, W. W., J. F. Hogan, et al. (1980). *Ventilatory support of the quadriplegic patient with respiratory paralysis by diaphragm pacing.* Surg-Clin-North-Am 60(5): 1055-78. issn: 0039-6109.
18. Anthony F. DiMarco. (1999). *Diaphragm Pacing in Patients with Spinal Cord Injury.* Top Spinal Cord Inj Rehabil. 5(1): 6-20.
19. John Moxham., John M. Shneerson. (1993) *Diaphragmatic Pacing.* Am Rev Respir Dis. 148: 533-536.
20. Glenn, W. W., J. F. Hogan, et al. (1984). *Ventilatory support by pacing of the conditioned diaphragm in quadriplegia.* N-Engl-J-Med. 310(18): 1150-5 issn: 0028-4793.
21. AH Moss. (1996) *Patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving long-term medical ventilation. Advance care planning and outcomes.* CHEST. The Cardiopulmonary and Critical Care Journal. 110: 249-255.
22. Creasey, G., J. Elefteriades, et al. (1996). *Electrical stimulation to restore respiration.* J-Rehabil-Res-Dev 33(2): 123-32 issn: 0748-7711.
23. Nochomovitz, M. L., D. K. Peterson, et al. (1988). *Electrical activation of the diaphragm.* Clin-Chest-Med 9(2): 349-58 issn: 0272-5231.
24. Glenn, W. W., R. T. Brouillette, et al. (1988). *Fundamental considerations in pacing of the diaphragm for chronic ventilatory insufficiency: a multi-center study.* Pacing-Clin-Electrophysiol 11(11 Pt 2): 2121-7 issn: 0147-8389.
25. Synapse Biomedical Inc. "Memo" (2007)
26. Aiyar, H., T. A. Stellato, et al. (1999). *Laparoscopic Implant Instrument for the Placement of Intramuscular Electrodes in the Diaphragm.* IEEE Trans Rehab eng 7(3): 360-71.
27. David K. Peterson. (1994) *Long-Term Intramuscular Electrical Activation of the Phrenic Nerve: Safety and Reliability.* IEEE Transactions of Biomedical engineering. 41(12): 1115-26.
28. Schmit, B. D. and J. T. Mortimer (1993). *Electrical Activation of the Diaphragm using Epimysial Electrodes.* 15th Int. Conf. IEEE-EMBS. 1251-2.
29. Schmit, B. D., T. A. Stellato, et al. (1998). *Laparoscopic Placement of Electrodes for Diaphragm Pacing Using Stimulation to Locate the Phrenic Nerve Motor Points.* IEEE Trans Rehab Eng 6(4): 382-390.
30. Onders RP., Aiyar H., Mortimer JT. (2004) *Characterization of the human diaphragm muscle with respect*

to the phrenic nerve moter points for diaphragmatic pacing. Am. Surg. **70**(3):241-7.

＜パーマロック電極及び体外式パルス発生器の開発の経緯＞
本品で使用されているパーマロック電極及び体外式パルス発生器は、経皮的に横隔膜へ電極を植え込む（筋肉内に留置する）ことで電気刺激を横隔膜へ伝達することを目的として開発が行われてきた。この技術は、これまでに Glenn らによって開発が行われてきた横隔神経刺激装置に代わるもので直接横隔神経に電極を巻き付けること無く、患者へのリスクが低いものとして期待されてきた（1、2)。1980 年代に行われた動物における試験では、筋肉内留置による横隔神経刺激によって横隔膜の疲労を伴うこと無く適切な一回換気量の 160%を達成している（1、2)。この試験の中では、刺激パラメータについても検討が行われている。また、植込み手技の簡便化を試み腹腔鏡による植込み手技が実施され、現在の臨床使用における手技の礎となっている（1、2)。
パーマロック電極の開発においては、Case Western Reserve University によってデザイン検討が行われ、植込み後の引抜き強度の検証が行われている（3、4)。この中で、植込みから電極が組織に被包化されるまでの時間と電極の引抜強度について、[redacted]の付いたパーマロック電極（下図右）と電極線自体を[redacted]の電極（下図左）との比較が行われた。電極線自体を[redacted]の電極は、パーマロック電極と比べて、[redacted]及び[redacted]を有する構造である。パーマロック電極は、[redacted]を有し、その周囲に絶縁リードがらせん状に巻かれており、[redacted]を有している（図 1.2.1-3 参照)。

[redacted]

[redacted]の電極(CRWU)　　パーマロック電極(PETERSON)

図 1.2.1-3　各電極の構造

ラットの腓腹筋にこれらを植込み、[redacted]、[redacted]日及び[redacted]日後の引抜きに必要とされる強度が測定された。[redacted]のパーマロック電極は、[redacted]N（±[redacted]）の引抜き強度を示した。[redacted]の場合は、[redacted]N（±[redacted]）の引抜強度を示した。パーマロック電極構造においては、[redacted]よりも[redacted]日後において大きな引抜強度が確認された。パーマロック電極においては、組織に被包化される面積が大きいため、[redacted]の電極と比較して植込み後の時間経過とともに引抜強度が増すことが確認された（図　1.2.1-4 参照)。植込み手技直後には、位置の変更等に対応出来るように抜去が可能で、植込み位置に問題が無い場合には、電極位置の移動が生じないことが望まれる。このことが非臨床試験によって確認され、臨床応用のパーマロック電極の構造として採用されることとなった。



図 1.2.1-4 [redacted]の電極(CWRU)及びパーマロック電極(PETERSON)の経時的引抜き強度

更に Peterson らによってイヌモデルを用いて長期使用に対する安全性・信頼性並びに有効性の確認が行われている（1, 2)。筋肉（横隔膜）内留置電極による横隔神経の刺激に関する長期的安全性の評価項目として、電極に対する組織反応、長期刺激による横隔膜への影響、電極信頼性、肺機能、心臓刺激などが評価され、有効性として換気量等について評価が行われている。刺激パラメータについては、これまでの急性期の動物モデルで得られたものをベースとして、検討が行われた（図 1.2.1-5 参照)。

Dog #	Days Implanted	Days Stimulated	Hrs/Day Stimulated	BPM	Left Hemi-diaphragm mA	Left Hemi-diaphragm PI	Right Hemi-diaphragm mA	Right Hemi-diaphragm PI
940	484	Control	-	-	-	-	-	-
887	323	Control	-	-	-	-	-	-
75	223	183	8.2	15	25	66	25	50
56	178	158	10.4	12	25	50	15	66
966	179	164	22.1	12	25	66	25	66
503	69	61	23.0	15	25	66	25	66
549	69	62	23.3	12	25	66	25	66

Key: BPM - Breaths per minute
mA - Stimulus current amplitude
PI - Stimulus pulse interval

図. 1.2.1-5　長時間にわたる刺激実績とパラメータ設定

電極に対する組織反応について、電極先端（電流伝達部位）周辺において電気刺激の有無によらずに異常が生じていないことが組織観察から確認されている。長期刺激による横隔膜への影響として組織観察が行われ、刺激を行っていない横隔膜においては速筋（Type II）と遅筋（Type I）が不均一に分布していたのに対して、長期刺激を行った横隔膜では殆どが遅筋（Type I）によって占められていた（※耐久性を要する横隔膜では、遅筋を必要とする)。電極信頼性としては、長期留置において刺激の有無によらずに機械的損傷を生じる事は無かった。また、刺激を行った電極の先端部分の電子顕微鏡観察において、疲労破断及び延性破壊を示す証拠は見受けられなかった。また、刺激の有無に関わらず腐食も観察されていない。肺機能に関しては、時定数（＝気道抵抗 X 肺コンプライアンス）が刺激を行った動物においては上昇する傾向にあったものの統計的有意差は見られなかった。横隔膜のリクルートメント（電気刺激によって横隔膜収縮を得る）は

安定的に繰り返し可能であった。横隔膜への電気刺激による心臓刺激はいずれの電極においても確認されなかった。
Peterson らは、これら結果の考察を以下の通り行った。電気刺激に対する組織の反応（異常が生じていない）については生物種間差、個体間差が考えられる一方で、イヌモデルの結果からは、組織反応は受入可能なものであり患者へのリスクは最小限であることについて示唆されるものである。本実験の結果を鑑みると、横隔膜への電極植込みによる横隔膜刺激システムは、臨床試験の候補者として慎重に選択された患者に対してはリスクを最小限に留める事が出来ること。加えて、このシステムは疲労を伴うこと無く十分な換気を行うことが可能である。
以上のことより、イヌモデルにおいては有効性及び安全性が確認できており、ヒト臨床への移行は妥当であると考えられた。

参照文献 3

1. David K. Peterson, et al., (1994) *Long-Term Intramuscular Electrical Activation of the Phrenic Nerve: Efficacy as a Ventilatory Prosthesis.* IEEE Transactions on Biomedical Engineering.**41**(12): 1127-35.
2. David K. Peterson, et al., (1994) *Long-Term Intramuscular Electrical Activation of the Phrenic Nerve: Safety and Reliability.* IEEE Transactions on Biomedical Engineering. **41**(12): 1115-26.
3. E. IN VIVO EVALUATION/E.2/3 Movement and Recrutiment Stability[redacted]
4. E. IN VIVO EVALUATION/E.2/3 Movement and Recrutiment Stability[redacted]

1.2.2　　開発の経緯

1)　海外における本品の薬事承認状況

海外における本品の薬事承認等の経過を表 1.2.2-1 にまとめる。

表 1.2.2-1 海外における FDA 等、薬事承認の経過

日付	状況
2007 年 11 月 20 日	欧州で本品がCEマーキング（登録番号518356)取得。及び、横隔膜機能不全(Diaphragm dysfunction)患者の治療"Treatment"の承認を得る。
2008 年 6 月 17 日	Humanitarian Device Exemption (HDE) H070003 HUD NUMBER: 06-0165 NeuRx DPS RA/4 Diaphragm Pacing Stimulation System This device is indicated for use in patients with stable, high spinal cord injuries with stimulatable diaphragms, but lack control of their diaphragms. (SCIの適応)
2011 年 9 月 28 日	Humanitarian Device Exemption (HDE) H100006 HUD NUMBER: 10-0242 NeuRx DPS Diaphragm Pacing System This device is indicated for use in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients with a stimulatable diaphragm (both right and left portions) as'demonstrated by voluntary contraction or phrenic nerve conduction studies, and who are experiencing chronic hypoventilation (CH), but not progressed to an FVC less than 45% predicted. (ALSの適応)

※STED 1.3 「外国における使用状況」に他国の承認を記載

2)　本邦の開発の経緯

本品の試験（臨床・非臨床）の経緯を表 1.2.2-2 にまとめる。

表 1.2.2-2 試験の経緯

1980-2000 年

- 米国オハイオ州の Case Weastern Reserve University にて SCI 適用へ向けてのベンチテストとして、動物実験が行われる。

2000 年代

- March 2000: Case Weastern Reserve University にて SCI 患者に対して First-In-Man (IDE G920162)の植込み
- Sept 2002: Synapse Biomedical 社設立、SCI 患者にて２症例目となる植込み
- October 2004: ALS 適用におけるパイロット試験が承認　(IDE G040142)
- November2006: ALS 適用におけるピボタル試験が承認

横隔神経刺激装置は、主に重度の脊椎損傷患者の横隔神経に対して直接電極を横隔膜神経束に取り付けて神経を刺激するもの（1970 年代より開発された Avery 社製等の類似品（Avery デバイス）、他）と横隔膜に電極を留置して横隔膜上の横隔神経を刺激するもの（Synapse 社製、本品）とに分けられる。本品は臨床使用に先立ち、1980 年代より本手技が他製品と同等な換気量を得られるか、電極植込み後の組織反応、運動点の探索ができるか、等を確認するために動物実験が行われた。

その後、2 つの臨床試験が実施された。第一の臨床試験は、人工呼吸器に依存している脊椎損傷患者を対象として、人工呼吸器による呼吸補助と比較することを目的として実施された。この臨床試験は、1994 年に IDE 承認を受けており、2000 年に第一症例目の植込みが行われている。その後、HDE 申請のため、本臨床試験で設定した主要評価項目は、「4 時間の連続ペーシングにおいて、臨床的に許容できる一回換気量を達成する本品の能力を評価すること」と設定された。(※ここで当初「臨床的に許容できる」とは、一回換気量が、適切な一回換気量(100%)を 15%以上、上回ることと設定された。その後、適切な一回換気量の達成度は、「適切な一回換気量を上回った患者」とされた。これは HUD 申請時において、先行する治療（Avery デバイス）と本品とを比較するにあたって、「成功」の定義を一致させるために FDA との相談により設定された。Avery デバイスの承認に関する公開情報を参照すると、当該情報には 15%のマージンについての議論がなく、類似品との比較の観点から適切な一回換気量(100%)において成功の割合を比較することが妥当であると考えられた。またエンドポイントとして連続ペーシングの時間を「4 時間」と設定した背景としては、それまでの本品使用の症例（9 名）において FDA へ提出された中間報告（IDE G920162、HDE 申請前)に基づいて治験参加医師らによって経験的に見出されたものである。4 時間の連続ペーシングがひとたび達成されれば、その所要期間と、12 時間ないし 24 時間の連続ペーシングに達するまでに必要な所要期間との有意な差は認められなかった事として説明される。)
本臨床試験では本品が埋め込まれた 54 名の患者に対して評価された。適切な一回換気量を評価すると、この基準を達成した患者数は、52 名であった（当初の基準である適切な一回換気量を 15%上回った（適切な一回換気量を満たす）患者は 46 名であり、こちらにおいても統計的有意であった。)。また、適切な一回換気量を上回った 52 例は、主要評価達成後も本品を常時使用しており、人工呼吸からの離脱が成功していた。最終的な本患者への適応は 2008 年に HDE 承認された。
第二の臨床試験は、ALS 患者を対象とした、患者の生存期間（侵襲的人工呼吸（TPPV)）への移行もしくは死亡までの期間）の延長を目的としたものである。本品が SCI 患者を対象として臨床使用された後、本品の認知が高まり ALS 患者からの問い合わせが多数（200 件以上）寄せられたことから、ALS 患者を対象とした臨床試験がスタートした。
横隔膜の萎縮に伴って、呼吸困難を呈することから人工呼吸器が適応される ALS 患者に対して、運動神経に由来する横隔膜の機能を維持改善することにより、随意的な呼吸機能を維持または増強し、人工呼吸器関連の症状の進行を緩除化する目的で非侵襲的陽圧換気（NIV または NPPV）と併用または代替として使用された。(しかし病態が進行すると、呼吸不全の進行による諸症状(起床時頭痛、呼吸困難、起座呼吸等）を呈するようになり、TPPV へ移行され、本品の使用は中断される)
ALS 患者へのパイロット試験は 2004 年に開始され、2005 年に第一症例の患者に植え込まれた(植込み時は呼吸器の人工使用無し)。そして、2006 年よりピボタル試験が開始された。
この試験の結果を持って FDA において 2011 年に ALS への適用について HDE 承認された。現在米国では、この 2 つの疾患（SCI と ALS）の患者に対して HDE 承認が得られており、本品が使用されている。

欧州では、上記の 2 疾患を含め、CHS や突発性横隔神経麻痺、ポンペ病等を含む横隔膜機能不全の患者（ただし、横隔膜を電気刺激することによって横隔膜が収縮（呼吸運動）することが可能であること）を適応対象とした本品の CE マーキングを取得した(2007 年)。
本品は CHS 患者等を対象とした臨床試験は実施されていないが、本品と本品類似品の症例が複数報告されている(本品については、C Morelot-Panzini *et al.*, *Int. J. Artif. Organas.*, 2013. AU Niazi *et al.*, *Can. A. Anesth.*, 2011)。Niazi らは、脳炎により 13 歳で CHS を発症し、その後 24 年間以上、本品類似品の横隔神経刺激装置（頸部横隔神経に直接電極を巻きつけるタイプ）を使用していた患者に対し、本品の植込みを行った。本品の使用により、術前低換気や胸水、無気肺が改善し早期に退院できたと報告している。Morelet-Panzini らは、脳幹部腫瘍によって CHS を呈した患者に対し、本品の植込みを行った。手術は成功し、本品の使用により低換気症と肺高血圧症の改善が見られたと報告している。15 報の症例報告中の 16 症例の全てにおいて、換気の改善が報告されている。また、症例集積報告(11 報)の中の 180 症例中 145 症例（一部 SCI 患者を含む）でも換気の向上が報告されている。また、安全性について、類似品で報告された合併症は、

閉塞性無呼吸、肩の痛み、不快感、リード線の不具合、耐用年数超過による再置換、ペースメーカーの誤作動、胸部発達のため設置位置の変更、感染、レシーバーの交換、電極の不具合、神経鞘種の浸潤によるカフの転移が確認された。本品に関する文献で報告された合併症は、肩の痛みであった(Morelot-Panzini *et al.*)。
突発性横隔神経麻痺の患者については、Onders らは、2014 年に 27 名のうち 13 名が突発性(idiopathic)横隔膜機能不全を原因とする低換気症を伴った患者（他の患者のうち、5 名は胸部手術、6 名は肩部の手術又は外傷、3 名は他を原因とする）において、21 名に本品の植込みを行った(RP Onders *et al.*, *Surgery*, 2014)。Idiopathic な患者に対しては、9 名に植込みが行われた。両側、片側の双方の横隔膜機能不全、人工呼吸器利用者などが含まれている。埋め込んだ患者のうち、4 名は完全に回復、3 名に一部回復が見られた。残り 2 名には機能向上は認められず、植え込んだ電極は外された。本臨床報告は、多岐にわたる原因による横隔膜不全に対する本品を使用した例を示すものである。植込みを行った 62%（13 名）の呼吸機能が改善した。人工呼吸器を使用していた 4 名は完全に人工呼吸器から離脱することに成功した。一方で、3 名には改善が見られなかった。
ポンペ病患者に対しての横隔膜ペーシングを施した報告もある(Smith BK *et al.*, *Phys Ther.*, 2016)。ポンペ病による横隔麻痺が生じまた慢性的な機械換気に依存していた 3 名の患者にペーシングの電極の植込み手術を行った。術後 1 週間でのコンディショニング（刺激パラメータの漸進的上昇、刺激時間の延長、呼吸器の離脱を行った）を実施した。その結果、人工呼吸器を使用せずに本品によるペーシングで、一回換気量は上昇し 2 名の患者は日中、人工呼吸器から解放され（ペーシング開始から 3 カ月以内)、この状態は長期間持続した。他 1 名は、気管軟化症によって人工呼吸器からの脱離は遅れたが、日中の人工呼吸器依存は減じた。本品によるペーシングは、呼吸器やペーシング機器による補助を必要としない横隔神経の自発的活動を促進したと考えられている。この臨床結果は、横隔膜ペーシングは、ポンペ病患者の人工呼吸器への依存を減少させるリハビリ的価値を持つ可能性を持つ見方と一致している。
ここで、突発性横隔神経麻痺及びポンペ病については臨床試験の患者群に含まれていないこと、機序として臨床試験の行われた SCI とは異なることから、本邦においては適用として申請を行うものではない。

本品および類似品において CHS への適用が文献で示されていること、SCI 患者を対象とした臨床試験において臨床的な有効性及び安全性が評価されていること、及び CHS と脊椎損傷において下位運動ニューロンが機能していれば本品は同等に作用することなどから考えて、本品の CHS への適用において有効性及び安全性が評価されていると考えられ、本邦においては横隔膜機能不全の患者に対し本品が適用できると考える。
米国及び欧州等の実臨床的使用を考慮した本邦での本品の位置づけは表 1.2.2-3 の通りである。最終的な目標は、侵襲的及び非侵襲的な人工呼吸器からの完全な離脱である。一方、心理的な課題（人工呼吸器の音を聞いていないと不安になる）等がある場合には、人工呼吸器と併用しながら本品を一時的（例えば日中の活動時間のみ）に使用することも可能である。

表 1.2.2-3　海外での臨床使用を背景とした、本邦での本品の位置づけ

疾患	高位脊椎損傷	中枢性低換気症
既存治療法	本疾患患者のうち呼吸不全の患者に対し、人工呼吸器を使用	人工呼吸器等 横隔膜縫縮術（突発性横隔神経麻痺）
既存療法に対する本品の位置づけ	既存治療法の一時的代替（低下した横隔膜機能のコンディショニングを含む） 既存治療との併用も可能	既存治療法の代替(低下した横隔膜機能のコンディショニングを含む) 既存治療との併用も可能
本品の使用時間/場所	数時間～終日/院内・在宅等	数時間～終日/院内・在宅等
使用目的	呼吸補助（低下した横隔膜機能のコンディショニングを含む）	呼吸補助（低下した横隔膜機能のコンディショニングを含む）

本品の、臨床試験等の結果を踏まえた設計改良は、表 1.2.2-4 の通りである。

表 1.2.2-4 本品の開発設計の経緯

変更点	変更理由	安全性・有効性に影響を及ぼす機能上の変更	FDA 承認日 認証機関確認日
[redacted]の使用中止	直接体外のコネクタブロックに接続することになり、使用しなくなった。	無し	2007 年 5 月 3 日
パーマロック電極の延長（50cm → 60cm）	[redacted]を使用しなくなったために同等分を延長した。	無し	2007 年 5 月 3 日
トンネラーの延長 （不関電極用）	不関電極延長に伴い変更	無し	2009 年 2 月 3 日
不関電極の延長（絶縁部分）	不関電極の抜け防止	無し	2009 年 2 月 3 日
患者ケーブルへのストレインリリーフ追加延長	信頼性向上 （ケーブル断線の防止）	無し	2009 年 6 月 18 日
電極デリバリーツールのニードル溶接	信頼性向上 （ニードル抜け落ちの防止）	無し	2013 年 4 月 2 日
コネクタホルダーへのシリコンリリーフブート付加	信頼性向上 （電極断線の防止）	無し	2013 年 4 月 2 日
体外式パルス発生器の小型化	持ち運びの容易化	無し	2016 年 8 月 8 日 （確認日）
一次バッテリの追加（アルカリ電池使用可）	バッテリ調達の容易化 （汎用性の拡大）	無し	2016 年 8 月 8 日 （確認日）

本品の海外での臨床使用における位置づけは表 1.2.2-3 に示した通りである。ALS においては、2011 年より英国において NIV と本品の併用により、生存期間の延長や QOL が維持されることを目的とした多施設におけるランダム化介入試験（DiPALS）が開始され、2015 年にその結果が公表された（DiPALS., Lancet.,2015）。その公表された結果によると、NIV と本品の併用群（本品群）と NIV 単独使用群（対照群）における生存期間を比較すると、本品群の生存期間の方が有意に短い事が報告された（本品群中央値 11.0 ヶ月[95% CI 8.3-13.6] vs 対照群 22.5 ヶ月[13.6-not reached]、調整済みハザード比 2.27[95% CI 1.22-4.25；p=0.009]）。本臨床試験については、学会誌においても患者選択基準、横隔神経機能の確認のために必要とされる検査の実施状況、解析方法の妥当性等についても議論となっており、結果の解釈については慎重な検討が必要であると考えられる。また、仏国において ALS 患者への本品の早期適用により横隔膜機能の低下を遅延させる可能性（NIV の導入を遅延させることができる可能性）について確認する事を目的として、2012 年より開始されていた RespiStimALS 試験についても、DiPALS 試験の結果を踏まえて、2015 年 7 月に中断が決定された。本試験は、７４名の患者に植込み手術が実施され、ランダムに本品群とシャム群を割り付けが行われていた。本試験の中断時点における中間解析結果が 2016 年 11 月に発表されており、本品の早期適用においては、NIV 導入遅延は認められず、NIV 導入遅延までの期間の比較において本品群が短い結果であったと報告されている（本品群中央値 6.0 ヶ月[95% CI 3.6-8.7] vs シャム群中央値 8.8 ヶ月[95% CI 4.2-not reached]、調整済みハザード比 1.96[95% CI 1.08-3.56；p=0.02]）。

これまで本品において示されていた予測される便益（ALS 臨床試験において、NIV と本品の併用群と NIV 単独使用群における ALS 診断後の生存期間（死亡もしくは侵襲的人工呼吸器使用までの期間）を比較して、併用群で 16 ヶ月の延長が認められた。）と新たな 2 つの試験結果を受け、本品の ALS への適用については本時点（2017 年 2 月）においては慎重な検討が必要であると判断し、今回の適用から除外することに至った。

※今後、これら試験についての新たな解析結果や学会における議論等によって、ALS への適用について改めて検討が必要となった際に、改めて適用申請を試みる事とする。

3)　対面助言

①　開発前相談

対面助言実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

1. 2 は省略

3. 相談品目の概要及び相談事項

（1）相談品目の概要

ニューアールエックス　ディーピーエス海外販売名：NeuRX DPS（以下、「本品」という。）は、横隔膜神経を一定間隔で電気的に刺激する横隔膜ペーシング装置であり、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、SCI（脊髄損傷）、CCHS（先天性中枢性低換気症候群）等により、横隔膜制御不全もしくは低換気症をきたした患者の呼吸機能の補助療法のために使用される。本品は、外部パルスジェネレーター、外部ケーブル、体内植込み電極、電極コネクタ、及びクリニカルステーションから構成される。

本品を用いた呼吸補助にあたっては、腹腔鏡手術により電極を体内に植込む必要がある。皮下に植え込まれた電極（計 4 箇所）に、外部パルスジェネレーターからケーブルを介して電気刺激を送ることにより、横隔膜を収縮させる。

4. 助言の概要

機構の助言は以下のとおりである。

[redacted]

[redacted]

② 臨床評価相談

対面助言実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

1. 2は省略

3. 相談品目の概要及び相談事項

(1) 相談品目の概要

ニューアールエックス ディーピーエス 海外販売名：NeuRX DPS（以下、「本品」という。）は、横隔神経を一定間隔で電気的に刺激する横隔膜ペーシング装置であり、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis。以下、「ALS」という。）、脊髄損傷（Spinal Cord Injury。以下、「SCI」という。）、先天性中枢性低換気症候群（Congenital Central Hypoventilation Syndrome。以下、「CCHS」という。）等により、横隔膜制御不全又は低換気症を来した患者を対象に使用することが想定される。本品は主に、外部パルスジェネレーター、外部ケーブル、体内植込み電極、電極コネクタ及びクリニカルステーションから構成される。

本品の使用にあたっては、腹腔鏡手術により電極を横隔膜に植込む必要がある。横隔膜に植え込まれた電極（計4箇所）に、外部パルスジェネレーターからケーブルを介して電気刺激を与えることにより、横隔膜を収縮させる。相談者が考える本品の使用目的は以下のとおりである。

本品は、横隔膜機能又は横隔神経機能不全の患者であって、電気刺激によって横隔膜収縮（呼

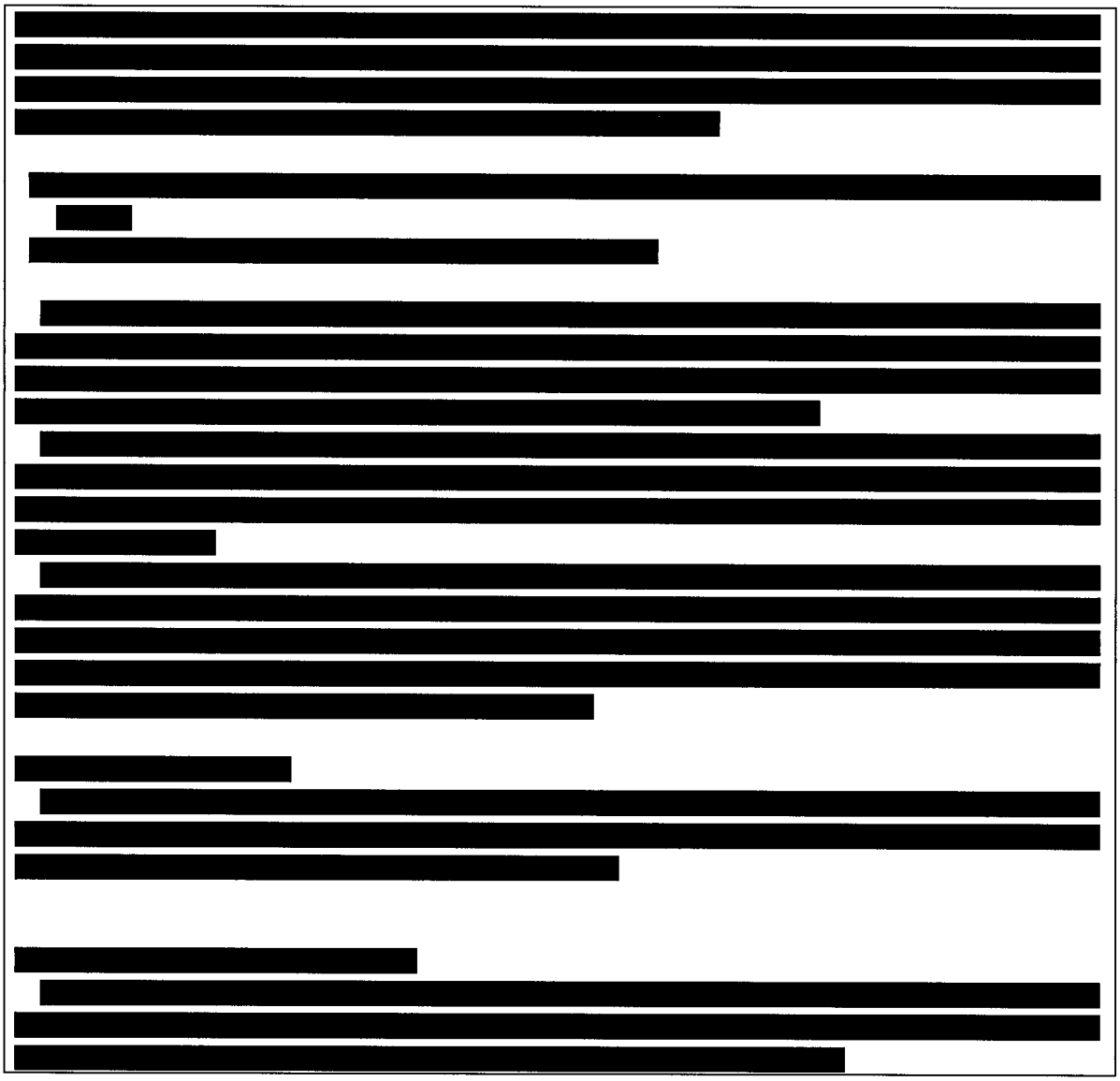
吸運動）が可能な患者を対象とし、横隔膜の電気刺激により、以下の効能効果を有する。

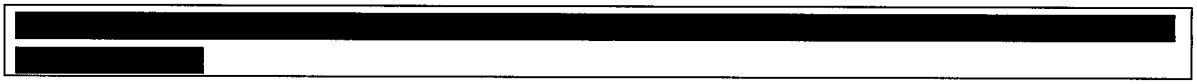
1. 呼吸運動補助又は呼吸補助
2. 横隔膜機能の低下抑制又は改善
3. 睡眠効率の改善

（2）相談事項

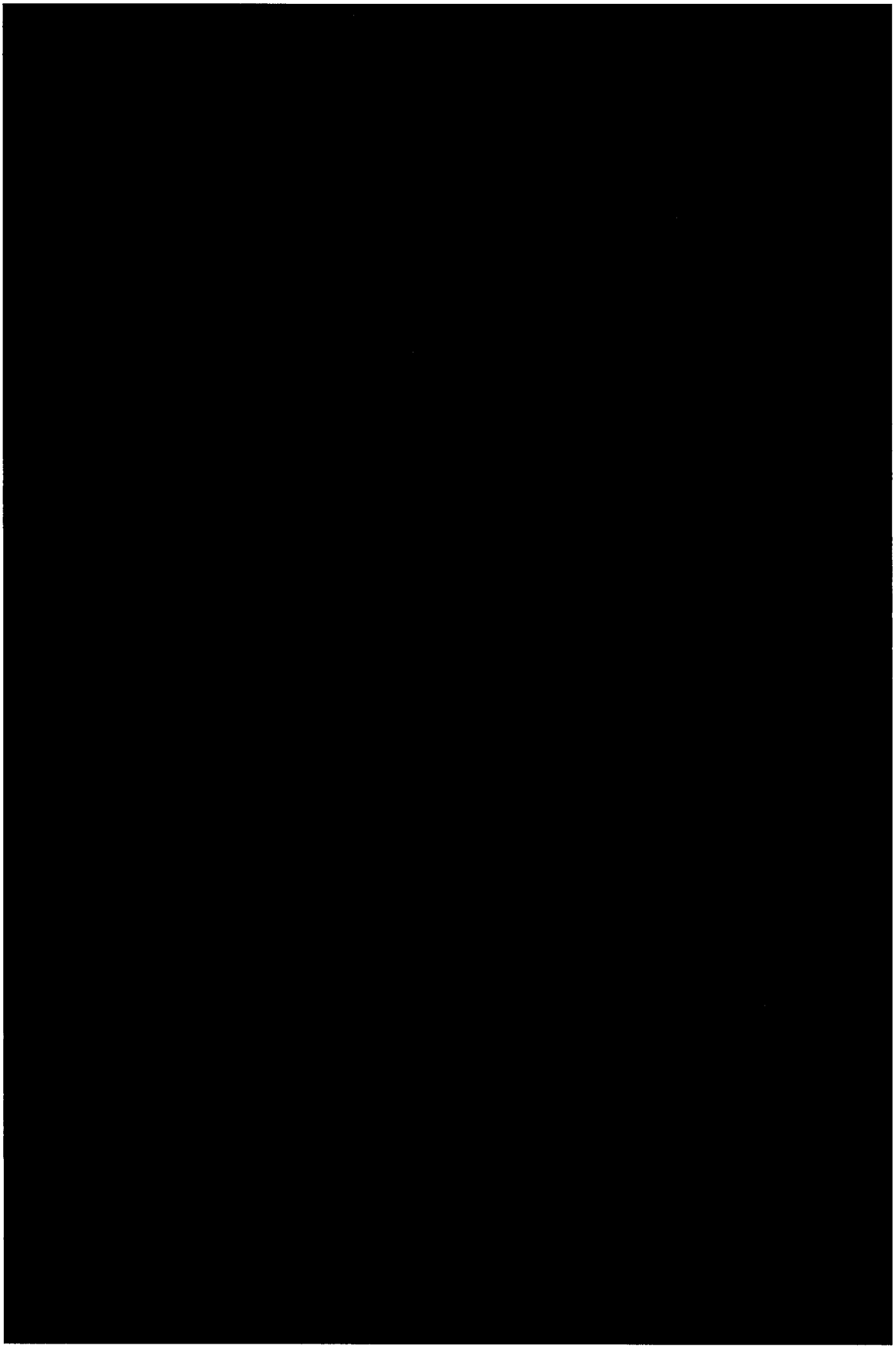
相談者からの相談事項は以下のとおりである。

[redacted]





[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

参照文献 4

1. Meyer E., Sohr D., Gastmeier P. et al., (2009) *New identification of outliers and ventilator-associated pneumonia rates from 2005 to 2007 within the German Nosocomial Infection Surveillance System.* J. Hosp. Infect. **73**(3): 246-52.
2. Margaret AD., Lindsey M., Weiner MPH., et al., (2013) *National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module.* Am. J. Infect. Control. **41**: 1148-66.
3. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, (2000) *Ventilation with lower tidal volume as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.* New Eng. J. Med. **342**(18): 1301-1308.

表 1.2.2-6　開発の経緯図

添付資料No.	試験項目	[redacted]
ニ－1	[redacted]	
[redacted]		
ホ－1 ①		
ホ－1 ②		
ホ－1 ③		
ホ－1 ④		
[redacted]		
ホ－2 ①		
ホ－2 ②		
ホ－2 ③		
ホ－2 ④		
ホ－2 ⑤		
ホ－2 ⑥		

添付資料No.	試験項目	[redacted]
ホー2⑦	[redacted]	
ホー2⑧		
ホー2⑨		
ホー2⑩		
ホー3①		
ホー3②		
ホー3③		
ホー3④		
ホー3⑤		
ホー3⑥		
ホー3⑦		

添付資料No.	試験項目	[redacted]
ホー3⑧	[redacted]	
ホー3⑨		
ホー3⑩		
ホー3⑪		
ホー3⑫		
ホー4①		
ハー1①		
ハー1②		
ホー5		
ホー5		
ホー5①		
ホー5②		
ホー6		

添付資料No.	試験項目	[redacted]
ホー6	[redacted]	
ホー6		
ホー7		
チー1①		
チー1②		
チー1③		
チー1④		
へー1		
トー2①		
トー2②		
トー3③		

1.3　外国における使用状況

添付資料　イ－3

1.3.1　外国における許可（承認）・販売状況

外国における認可（承認）及び販売状況（表）は下表の通りである。

表 1.3.1-1　外国における承認状況　　調査：2014 年 6 月末現在

国　名	販売名	使用目的	承認年月日
米国(FDA)	NeuRx DPS RA/4 Diaphragm Pacing Stimulation System	(SCI) This device is indicated for use in patients with stable, high spinal cord injuries with stimulatable diaphragms, but lack control of their diaphragms.	2008/6/17
	NeuRx DPS Diaphragm Pacing System	(ALS) This device is indicated for use in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients with a stimulatable diaphragm (both right and left portions) as'demonstrated by voluntary contraction or phrenic nerve conduction studies, and who are experiencing chronic hypoventilation (CH), but not progressed to an FVC less than 45% predicted.	2011/9/28
欧州(CE) ・ドイツ ・フランス ・イギリス ・オランダ ・スペイン ・ベルギー ・イタリア ・スイス ・ノルウェー ・アイスランド	The NeuRx Diaphragm Pacing System™ (NeuRx DPS™)	(横隔膜機能不全) The NeuRx Diaphragm Pacing System™ (NeuRx DPS™) provides ventilatory support in patients with diaphragm dysfunction of neuromuscular origin. Diaphragm dysfunction can result in abnormal or absent respiration in patient populations of high-level spinal cord injury, central hypoventilation, amyotrophic lateral sclerosis, and other injuries or diseases affecting the neuromuscular respiratory pathways.	2007/9/5
サウジアラビア	NeuRx™ diaphragm pacing system. (Intramuscular percutaneous motor point diaphragm stimulation system)	(横隔膜機能不全) The NeuRx Diaphragm Pacing System™ (NeuRx DPS™) provides ventilatory support in patients with diaphragm dysfunction of neuromuscular origin. Diaphragm dysfunction can result in abnormal or absent respiration in patient populations of high-level spinal cord injury, central hypoventilation, amyotrophic lateral sclerosis, and other injuries or diseases affecting the neuromuscular respiratory pathways.	2010
カナダ	NEURX Diaphragm Pacing System – DPS System Kit	(ＳＣＩ) The NeuRx Diaphragm Pacing System™ (NeuRx DPS™) provides ventilatory support in patients with diaphragm dysfunction of neuromuscular origin. Diaphragm dysfunction can result in abnormal or absent respiration in patient populations of high-level spinal cord injury, central hypoventilation, and other injuries or diseases affecting the neuromuscular respiratory pathways.	2013/3/20
オーストラリア	NIntramuscular diaphragm/phrenic nerve electrical stimulation system	(横隔膜機能不全) The NeuRx Diaphragm Pacing System is intended to provide ventilatory support in patients with diaphragm dysfunction of nueromuscular origin and is implanted in an outpatient laparoscopic procedure. The NeuRX Diaphragm Pacing System helps patients breathe by stimulating their diaphragm muscles, through repetitive electrical	2009/1/20

		stimulation to the implanted electrodes to cause the patient's diaphragm to contract and cause the patient to draw breath in a manner similar to natural breathing.	
イスラエル	NeuRx™ diaphragm pacing system. (Intramuscular percutaneous motor point diaphragm stimulation system)	(横隔膜機能不全) The NeuRx Diaphragm Pacing System™ (NeuRx DPS™) provides ventilatory support in patients with diaphragm dysfunction of neuromuscular origin. Diaphragm dysfunction can result in abnormal or absent respiration in patient populations of high-level spinal cord injury, central hypoventilation, amyotrophic lateral sclerosis, and other injuries or diseases affecting the neuromuscular respiratory pathways.	2008/ 11/3
コロンビア	NeuRx™ diaphragm pacing system. (Intramuscular percutaneous motor point diaphragm stimulation system)	(横隔膜機能不全) The NeuRx Diaphragm Pacing System™ (NeuRx DPS™) provides ventilatory support in patients with diaphragm dysfunction of neuromuscular origin. Diaphragm dysfunction can result in abnormal or absent respiration in patient populations of high-level spinal cord injury, central hypoventilation, amyotrophic lateral sclerosis, and other injuries or diseases affecting the neuromuscular respiratory pathways.	2013/ 7/11
トルコ	NeuRx™ diaphragm pacing system. (Intramuscular percutaneous motor point diaphragm stimulation system)	(横隔膜機能不全) The NeuRx Diaphragm Pacing System™ (NeuRx DPS™) provides ventilatory support in patients with diaphragm dysfunction of neuromuscular origin. Diaphragm dysfunction can result in abnormal or absent respiration in patient populations of high-level spinal cord injury, central hypoventilation, amyotrophic lateral sclerosis, and other injuries or diseases affecting the neuromuscular respiratory pathways.	2012
ブラジル	NeuRx™ diaphragm pacing system. (Intramuscular percutaneous motor point diaphragm stimulation system)	(ALS) Treatment of ALS	2010/ 4/6
ヨルダン	NeuRx Pacing System	(横隔膜機能不全) The NeuRx Diaphragm Pacing System™ (NeuRx DPS™) provides ventilatory support in patients with diaphragm dysfunction of neuromuscular origin. Diaphragm dysfunction can result in abnormal or absent respiration in patient populations of high-level spinal cord injury, central hypoventilation, amyotrophic lateral sclerosis, and other injuries or diseases affecting the neuromuscular respiratory pathways.	2011/ 10/27

年次ごとの出荷台数は下表の通りである。

表 1.3.1-2　累計出荷台数　　調査：2017 年 5 月末現在

販売台数: 2008 年度				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			
欧州（EU 諸国）				
その他海外				
合計				
販売台数: 2009 年度				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			
欧州（EU 諸国）				
その他海外				
合計				
販売台数: 2010 年度				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			
欧州（EU 諸国）				
その他海外				
合計				
販売台数: 2011 年度				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			
欧州（EU 諸国）				
その他海外				
合計				
販売台数: 2012 年度				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			
欧州（EU 諸国）				
その他海外				
合計				
販売台数: 2013 年度				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			
欧州（EU 諸国）				
その他海外				
合計				
販売台数: 2014 年度				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			

欧州（EU 諸国）	[redacted]
その他海外	
合計	

販売台数: 2015 年度				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			
欧州（EU 諸国）				
その他海外				
合計				

販売台数: 2016 年度				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			
欧州（EU 諸国）				
その他海外				
合計				

販売台数: 2017 年度（5 月末まで）				
適応疾患 / 国名	SCI	ALS	他の横隔膜機能不全	合計
米国	[redacted]			
欧州（EU 諸国）				
その他海外				
合計				
総計				

累計出荷（植込み）台数での [redacted] 台に加えて 2017 年 5 月末時点で、米国では [redacted] 台、米国を除く海外で [redacted] 台が出荷されたが、植込み待ちの状態にある。また、2008 年以前に、SCI または ALS 疾患対象の米国 IDE 下で [redacted] 台の植込みが実施された。これらの台数を総計すると、これまでの出荷台数は [redacted] 台であ [redacted] 台となる。1.3.2 項に記載の不具合・有害事象の発生頻度は、出荷台数の総計 [redacted] 台を母数としている。

1.3.2　　外国における不具合の発生状況

本品に関する不具合発生状況は以下の通りである。
有害事象および不具合状況は、米国FDAに提出されたAnnual Reportの中で報告されている。

調査日 2017年5月末現在

表 1.3.2-8 各構成品の不具合の発生件数/合計件数及び発生頻度
（発生件数／出荷台数総計[redacted]台）

	発生件数（件）	発生頻度（%）
体外式パルス発生器に関連する不具合	[redacted]	11.07%
パーマロック電極に関連する不具合		6.43%
患者ケーブルに関連する不具合		4.11%
クリニカルステーションに関連する不具合		—
不関電極に関連する不具合		2.58%
ストレインリリーフキットに関連する不具合		1.58%
電極デリバリーツールに関連する不具合		1.05%
コネクタホルダーに関連する不具合		0.16%
包装に関連する不具合		0.16%
（（付属品）ケーブルセットに関連する不具合）		(0.11%)
患者キットに関連する不具合		0.05%
ラベルに関連する不具合		0.05%
マッピングプローブに関連する不具合		0.05%
圧力センサーモジュールに関連する不具合		0.05%
DPSに関連する不具合（注1）		0.05%
取扱説明書に関連する不具合		0.05%
（（付属品）ソケット圧着工具に関連する不具合）		(0.05%)
（（付属品）ドライバーに関連する不具合）		(0.05%)

(注1)「DPSが働かない。」という苦情が報告されたが、製造元で事象の再現性が得られず不具合を検証することができなかった。患者と本品（「DPS」）は植込み実施病院施設において調査された。本調査で電極の状態を調べたが、損傷は無く、また横隔膜収縮の適切な位置に留置されていることが確認された。また、患者の両方の体外式パルス発生器は適切に動作し、交換が必要となる構成品は無かった。以降も当該患者は本品の使用を継続したと、FDAへの年次報告に総括された。

患者に関連する有害事象の発生件数及び発生頻度は、以下の表の通りである。

表 1.3.2-9　各有害事象の発生件数及び発生頻度（発生件数／出荷台数総計[redacted]台）

	発生件数（件）	発生頻度（%）
刺激による不快感（痛み）	[redacted]	0.63%
電極動線引き出し口の経皮的感染		0.32%
不整脈及び心停止（本品と関係あり）		0.21%
皮膚の糜爛		0.16%
コネクタホルダーの接着部による皮膚の違和感		0.16%
ペーシング中の咳		0.11%
死亡（本品と関連無し）		0.11%
感染		0.11%
不整脈及び心停止（本品との関連不明）		0.11%

出血（電極修正後）	[redacted]	0.05%
侵襲的介入による二酸化炭素気胸		0.05%
死亡（肺塞栓症）（注 2）		0.05%
不整脈（本品と関係なし）		0.05%
電極のワイヤの一部の経皮的露出（注３）		0.05%
電極動線引き出し口の経皮的感染（診察無し）		0.05%
腹腔内膿瘍の疑い（陰性と判明）（注４）		0.05%
MRSA 傷口感染		0.05%
刺激時の痛み及び血圧上昇		0.05%
胸水		0.05%
一回換気量の減少		0.05%
一回換気量の減少（本品と関係なし）		0.05%
経皮的電極部位での皮膚の炎症		0.05%
不整脈（本品と関連あり）		0.05%

(注 2)ALS 患者がきたした当該疾患について、侵襲的換気による延命治療を患者と家族が辞退した。

(注 3)本不具合は、電極ルーティングの工程で、パーマロック電極は皮下に留置されるが、皮下トンネルは経時的に変化する事があり、電極ワイヤの一部が皮膚から露出したという事象である。本事象を確認した植込み実施担当医によって、外科的処置を行うよりも露出した状態のまま放置する方がリスクは小さいと判断された。そこで、通常の経皮的出口部位におこなう処置と同様に、露出部をガーゼで覆う処置がおこなわれた。なお、この事象は本品の使用にとって問題はなかった。

(注 4)はじめ、医療機関では当該患者は肺炎及び腹腔内膿瘍をきたしたと報告した。患者は医療機関に入院し、本品の電極を抜去して腹腔内膿瘍を治療する手術の予定が組まれた。手術はおこなわれたが、膿及び膿瘍は認められず、患者の腹腔及び本品の電極に異常はなかった。（グラム染色法の検査でも陰性の結果が出た。）結果、電極の抜去はおこなわれなかった。