再審査報告書

令和 4 年 6 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|---|---|
| 類別 | 機械器具(12)　理学診療用器具 |
| 一般的名称 | 抗発作用迷走神経電気刺激装置 |
| 販売名 | 迷走神経刺激装置 VNS システム |
| 申請者名 | LivaNova USA, Inc.<br>（選任製造販売業者：リヴァノヴァ株式会社） |
| 承認の使用目的、効能又は効果 | 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。 |
| 承認年月日<br><br>承認事項一部変更年月日 | 平成 22 年 1 月 8 日<br><br>平成 24 年 5 月 31 日<br>※リードの追加に関する一部変更承認<br>平成 25 年 2 月 19 日<br>※ジェネレータの追加に関する一部変更承認 |
| 再審査期間 | 平成 22 年 1 月 8 日から 3 年 |

## 1. 製造販売後調査全般

「迷走神経刺激装置 VNS システム」（以下「本品」という。）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の発作頻度を軽減する補助療法に用いる。前胸部にパルスジェネレータを植込み、皮下に埋植したリードを通して電極を左迷走神経に取り付けることにより、迷走神経を刺激する電気刺激装置である。本品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から構成される。

なお、本品は当初、日本光電工業株式会社が承認を取得（以下「既承認品」という。）したが、再審査期間中の平成 26 年 7 月 4 日に、本品の製造元である Cyberonics, Inc（現 LivaNova USA, Inc）が、日本光電工業株式会社を選任製造販売業者とする上記承認内容と同一の医療機器の外国製造医療機器製造販売承認申請を行い、販売名「迷走神経刺激装置 VNS システム」（承認番号 22600BZI00008000）として新たに承認を取得した。この際、Cyberonics ,Inc.が外国製造医療機器製造販売承認を受けたことに基づき、日本光電工業株式会社は既承認品の承認整理を平成 26 年 8 月 1 日に行った。なお、本品の現在の選任製造販売業者はリヴァノヴァ株式会社である。

また、再審査申請については、日本光電工業株式会社が平成 25 年 3 月 28 日に既承認品を対象として申請したが、上記の外国製造医療機器製造販売承認申請に伴い、Cyberonics, Inc が平成 26 年 8 月 28 日に本品を対象として申請し、調査についての全てを継承したものである。

本品は、再審査期間中に、リードの追加（平成 24 年 5 月 31 日承認取得）及びジェネレータの追加（平成 25 年 2 月 19 日承認取得）にかかる 2 度の承認事項一部変更承認申請が行われた。

本品の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかんに対して本品を植込んだ患者を対象に実施された。本調査は、調査予定施設での全症例、及び 12 歳未満の小児症例については調査施設にかかわらず全例、について実施された。

## 2. 使用成績調査の概要

(1) 患者背景

本調査は、全国 62 施設において連続調査方式により、平成 22 年 1 月 8 日から平成 28 年 1 月 7 日までの 6 年間で実施され、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に対して、本品の埋め込みを実施した 385 例が登録された。本調査の症例構成を図 1 に示す。安全性評価は登録された 385 例全例が対象とされ、有効性評価は本品を植込み、刺激開始後 3 か月後時点の評価が可能であった者が対象とされた。過去に本品の植込みが実施され、本調査登録後にパルスジェネレータの電池寿命によりパルスジェネレータを交換した 15 例、植込み時のテスト刺激で一時的な心静止が発生したために植込みを中止した 2 例及び植込みを実施したが刺激を開始しなかった 1 例、刺激開始 3 か月までに刺激を中止した 5 例の計 23 例が除外され、362 例が有効性評価の対象とされた。

本調査における安全性評価集団の患者背景を表 1 に示す。性別は、男性 59.0%（227 例）、女性 41.0%（158 例）で、年齢は 12 歳未満が 22.1%（85 例）を占めた。また、抗てんかん薬以外の前治療を有する症例の割合は 56.4%、合併症を有する症例の割合は 9.6%であった。

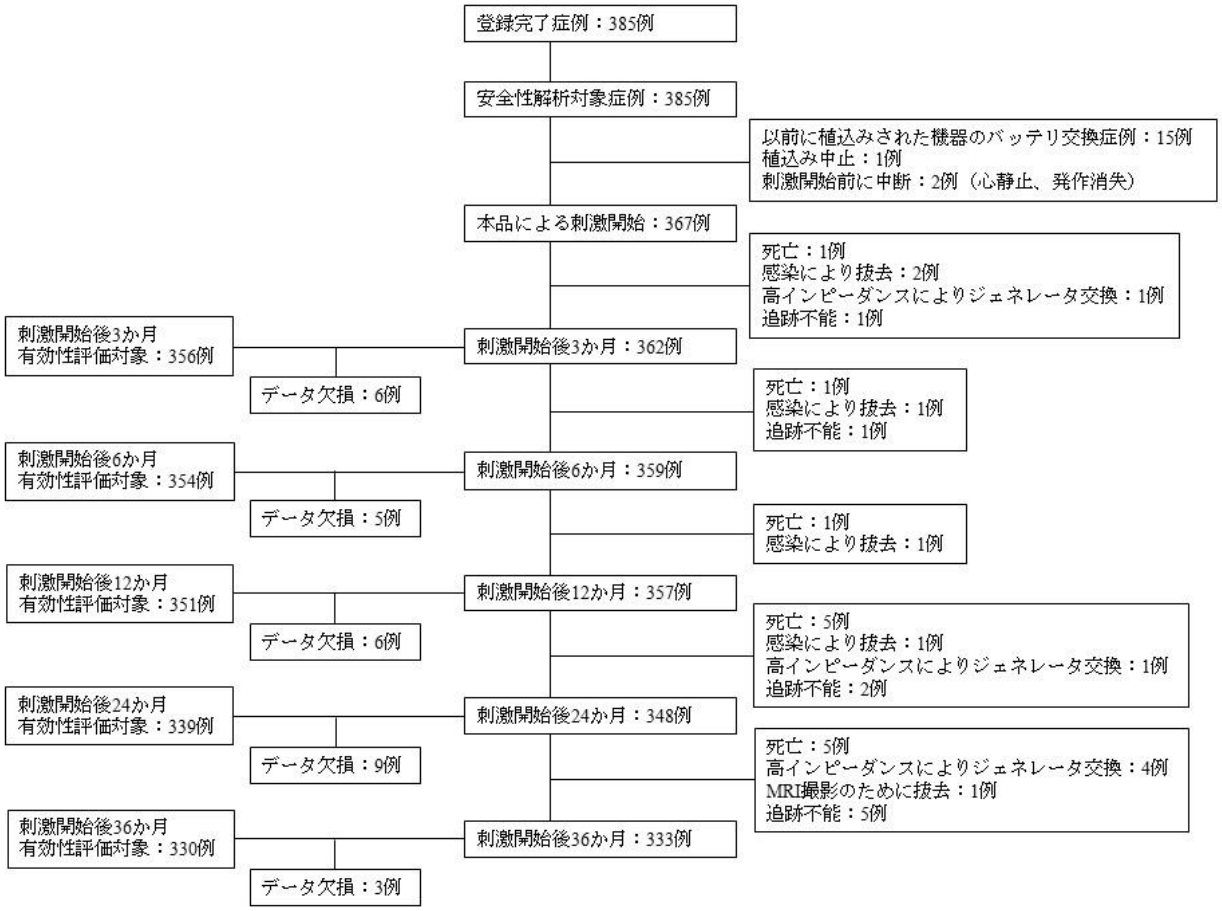



図 1　症例の構成

表 1　患者背景

| | | 症例数 | 平均±標準偏差<br>又は割合(%) |
|---|---|---|---|
| 調査症例 | | 385 | |
| 年齢 | | | 24.1±14.7 歳<br>（最大 72、最小 1） |
| 12 歳未満 | | 85 | 22.1% |
| 12 歳以上 | | 300 | 77.9% |
| 性別 | 男性 | 227 | 59.0% |
| | 女性 | 158 | 41.0% |
| 既往歴 *1<br>（重複あり） | あり | 138 | 35.8% |
| | なし | 247 | 64.2% |
| 合併症 *2<br>（重複あり） | あり | 37 | 9.6% |
| | なし | 348 | 90.4% |
| 併用薬 | あり | 384 | 99.7% |
| | なし | 0 | 0.0% |
| | 不明 | 1 | 0.3% |

*1、*2　既往歴及び合併症は多岐に渡り、一貫した特徴などを認めないため、本報告書においては記載省略。

(2) 安全性

i. 不具合・有害事象の発現状況

安全性評価対象症例 385 例中、149 例（38.7%）266 件の不具合・有害事象が発現した。調査期間中に報告された本品との因果関係ありと判断された不具合・有害事象は 138 例（35.8%）172 件であり、本品との因果関係が否定された事象が 25 例（6.5%）25 件、因果関係不明とされた事象は 68 例（17.7%）69 件であった。表 2 に本品との因果関係あり及び因果関係不明と判断された不具合・有害事象を示す。

因果関係ありの有害事象は高インピーダンス及び感染を除きすべて非重篤であり、発生率が 1%（4 例）以上のものはすべて既知のものであった。事象としては、変声 68 例（17.7%）、咳 52 例（13.5%）、嚥下障害 7 例（1.8%）、頚部痛 6 例（1.6%）、呼吸困難 5 例（1.3%）、声帯不全麻痺 4 例（1.0%）及び知覚異常 4 例（1.0%）が認められた。因果関係不明な不具合・有害事象のうち、高インピーダンス 18 例、死亡 3 例及び感染 6 例（ブドウ球菌感染、中枢神経感染症及び埋植部感染を含む。）以外はすべて非重篤であった。

本調査期間中に未知の不具合・有害事象は 27 件認められ、内訳を表 3 に示す。また未知の事象のうち、本品との因果関係を認めるものが 11 件（8 事象）及び因果関係不明なものは 10 件（9 事象）であり、いずれも重篤な事象ではなかった。

表 2　本品との因果関係あり及び因果関係不明と判断された不具合・感染症

| 事象 | 重篤度 | 件数（発現率） | |
|---|---|---|---|
| | | 因果関係あり | 因果関係不明 |
| 高インピーダンス | 重篤 | - | 18 (4.7%) |
| 死亡 | 重篤 | - | 3 (0.8%) |
| 感染 | 重篤 | - | 3 (0.8%) |
| ブドウ球菌感染 | 重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 中枢神経感染症 | 重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 埋植部感染 | 重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 変声 | 非重篤 | 68 (17.7%) | 7 (1.8%) |
| 咳 | 非重篤 | 52 (13.5%) | 6 (1.6%) |
| 嚥下障害 | 非重篤 | 7 (1.8%) | 8 (2.1%) |
| 頚部痛 | 非重篤 | 6 (1.6%) | - |
| 呼吸困難 | 非重篤 | 5 (1.3%) | - |
| 声帯不全麻痺 | 非重篤 | 4 (1.0%) | - |
| 知覚異常 | 非重篤 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) |
| 徐脈 | 非重篤 | 3 (0.8%) | 1 (0.3%) |
| 咽頭痛 | 非重篤 | 2 (0.5%) | - |
| 不整脈 | 非重篤 | 2 (0.5%) | 1 (0.3%) |
| しゃっくり | 非重篤 | 2 (0.5%) | - |
| 呼吸低下 | 非重篤 | 2 (0.5%) | - |
| 悪心 | 非重篤 | 2 (0.5%) | - |
| 埋植部痛 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |
| 発作 | 非重篤 | 1 (0.3%) | 3 (0.8%) |
| 眩暈 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |
| 誤嚥性肺炎 | 非重篤 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) |
| 不快感 | 非重篤 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) |
| 体重減少 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |
| 心停止 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |
| おくび | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |
| 筋攣縮 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |
| 興奮 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |
| 吐気 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |

| 事象 | 重篤度 | 件数（発現率） | |
|---|---|---|---|
| | | 因果関係あり | 因果関係不明 |
| 喘鳴 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |
| 電池早期寿命 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - |
| 酸素飽和濃度低下 | 非重篤 | - | 2 (0.5%) |
| 流涎 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 声帯麻痺 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 唾液分泌亢進 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 疼痛 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 胸部痛 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 泣き叫び | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 側腹痛 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 気管支炎 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 攻撃 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 失禁 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) |
| 合計 | | 172 | 69 |

表 3　未知の不具合・有害事象

| 不具合・有害事象 | 重篤度 | 件数(発現率%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 因果関係あり | 因果関係不明 | 因果関係なし |
| しゃっくり | 非重篤 | 2 (0.5%) | - | 1 (0.3%) |
| 呼吸低下 | 非重篤 | 2 (0.5%) | - | - |
| 悪心 | 非重篤 | 2 (0.5%) | - | - |
| おくび | 非重篤 | 1 (0.3%) | - | - |
| 筋攣縮 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - | - |
| 興奮 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - | - |
| 吐気 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - | - |
| 喘鳴 | 非重篤 | 1 (0.3%) | - | - |
| 酸素飽和濃度低下 | 非重篤 | - | 2 (0.5%) | - |
| 胸部痛 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) | - |
| 気管支炎 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) | - |
| 失禁 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) | - |
| 泣き叫び | 非重篤 | - | 1 (0.3%) | - |
| 攻撃 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) | - |
| 流涎 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) | - |
| 唾液分泌亢進 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) | - |
| 声帯麻痺 | 非重篤 | - | 1 (0.3%) | - |
| 下部気道感染 | 非重篤 | - | - | 1 (0.3%) |
| 発熱 | 非重篤 | - | - | 1 (0.3%) |
| ミオクローヌス | 非重篤 | - | - | 1 (0.3%) |
| 大腿骨骨折 | 非重篤 | - | - | 1 (0.3%) |
| 急性膵炎 | 非重篤 | - | - | 1 (0.3%) |
| 合計 | | 11 | 10 | 6 |
| | | 27 | | |

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、本調査において未知の有害事象を認めていることから、安全性の観点から対策を講じる必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりであった。

未知の不具合・有害事象のうち、因果関係ありのものとしては、しゃっくり 2 例（0.5%）、呼吸低下 2 例（0.5%）、悪心 2 例（0.5%）、おくび、筋攣縮、興奮、吐気及び喘鳴がそれぞれ 1 例（0.3%）認められたが、いずれも重篤な事象ではなかった。また、因果関係が不明な有害事象は 0.3%から 0.5%までの発

生率で認められたが、いずれも重篤なものではなかった。以上より、本品の臨床使用において、安全性について大きな問題は認めないが、現行版の添付文書に記載されていない事象については、添付文書に追記することで注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を踏まえ、未知の不具合に関しては、その重篤性及び発生率から安全性について特段の問題はなく、添付文書にて適切に情報提供されることから、適切に対応されたと判断した。

ii. 重篤な不具合・有害事象

本調査期間中、重篤な不具合・有害事象は 40 件であり、内訳は高インピーダンス 20 件（5.2%）、死亡 14 件（3.6%）及び感染症 6 件（1.6%）であった。本品との因果関係が否定できない不具合・有害事象は高インピーダンス及び感染であった。

表 4　重篤な不具合

| 事象 | 重篤度 | 件数（発現率） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 因果関係あり | 因果関係なし | 因果関係不明 |
| 死亡 | 重篤 | - | 11 (2.9%) | 3 (0.8%) |
| 感染 | 重篤 | - | - | 3 (0.8%) |
| ブドウ球菌感染 | 重篤 | - | - | 1 (0.3%) |
| 中枢神経感染症 | 重篤 | - | - | 1 (0.3%) |
| 埋植部感染 | 重篤 | - | - | 1 (0.3%) |
| 不具合（高インピーダンス） | 重篤 | - | 2 (0.5%) | 18 (4.7%) |
| 合計 | | 40 | | |

iii. 重点調査項目

重点調査項目のうち、「リードインピーダンス」、「循環器系・消化器系・呼吸器系・神経系への影響」及び「感染」の 3 項目について、以下に示す。

1）リードインピーダンス

本調査期間中、高インピーダンスが 19 例（4.9%）20 件認められ、再手術が必要になった症例数は 13 例（3.4%）であった。本品との因果関係無しが 2 件、因果関係不明が 18 件であった。そのうち、未回復とされた症例は 6 例であったが、36 か月目でその後のフォローアップができなかった症例や、出力を 0 mA にして経過観察した症例であった。

承認時の臨床試験における高インピーダンスの発現率は、観察期間が 12 週から 14 週までの試験である「E03～05 試験」では 0%～1.1%であったが、観察期間が 5 年であった「E5 Long Term 試験」では 13.7%であった。また、E5 Long Term 試験における高インピーダンスのうち、リードやジェネレータの交換を行ったものは 4 例（発現率 7.8%）であった。高インピーダンスは、リードの破損、断線等物理的障害によって起きることがほとんどであり、長期間埋植状態が継続することにより、リードが損傷される確率が高まるものと考えられた。

本調査では、当初の承認品である 302 及び 303 のリードの使用が多く、302 の使用例数が 240 例、303 が 113 例、304 が 24 例で、使用したリードの詳細不明が 9 例であった（1 例で、リード交換により 302 から 304 に変更しているため重複し、総計が 386 になっている）。それぞれのリードでの発現例数、発現割合は、302 で 18 例（19 件、7.9%）、詳細不明の発生が 1 例（1 件、11.1%）であった。また使用され

たリードにより高インピーダンスの発生率が異なることが海外の臨床使用成績（2016 年版 CER）において報告されており、リード別の高インピーダンスの発生率（リード 302、303 及び 304）はリード 302 で 11.69%、303 で 1.93%、304 で 1.48%であった。本調査では当初の承認品である 302 及び 303 のリードの使用が多いことからも、本調査結果から高インピーダンスについて新たな注意喚起は必要ないものと判断された。

機構は、高インピーダンスの結果について、リード 302 で発生率が高いことを踏まえて、安全性の観点から対策を講じる必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりであった。

高インピーダンスは既知の不具合、有害事象であり、承認時、あるいは海外の臨床試験成績と比較し特に注意すべき事項は認められなかった。リード 302,303,304 の本邦での販売本数は表 5 のとおりであった。リード 302 については、今後も販売する予定はないが、現時点で 84 名の患者様の体内に留置し続けていることが弊社内の資料で確認されている。303 の販売は今後も継続するが、市場における主流は M304 に移行しており、製造数量は段階的に減少している過程にある。高リードインピーダンスの回避策についても、これまでに十分な情報提供が行われてきたものと認識している。例えば、添付文書には、当該事象の原因となるリード植込み部位への応力を防止するために、患者様の行動様式に対する注意喚起をしており、植込み部位への刺激を避けることや、激しい運動は、担当医との相談の範囲で行うことを記載している。また、直近の高インピーダンスの発生率は、表 6 に示すとおりである。過去 3 年間で報告された国内の発生率から、減少傾向が認められている。本邦における VNS 治療の導入から 5 年近くが経過し、その普及に伴って、医療機関や患者様の間で、当該治療の手技や術後管理に対する注意喚起への理解が深められてきたことが、この一因にあると考える。したがって、今般の調査結果を受けて、新たに追加して実施すべき、特段の注意喚起はないと考える。

表 5　本邦におけるリードの販売実績

| リードモデル | 2019 年 | 2020 年 | 2021 年 | 計 |
|---|---|---|---|---|
| 302 | 0 | 0 | 0 | 84* |
| 303 | 74 | 76 | 47 | 197 |
| 304 | 171 | 128 | 170 | 469 |

* 社内資料で確認された植込み患者数

表 6　2019 年以降のリード別の高インピーダンス発生率

| リードモデル | 年度 | 国内 | 海外** |
|---|---|---|---|
| 302* | 2019 | 2 (2.4%) | 5,936 (18.2%) |
| | 2020 | 1 (1.2%) | |
| | 2021 | 1 (1.2%) | |
| 303 | 2019 | 2 (2.7%) | 191 (1.6%) |
| | 2020 | 2 (2.6%) | |
| | 2021 | 0 (0%) | |
| 304 | 2019 | 8 (4.7%) | 992 (2.1%) |
| | 2020 | 4 (3.1%) | |
| | 2021 | 6 (3.5%) | |

* 植込み患者 84 名を分母として%発生率を算出

** 調査期間: 2005 年 5 月 1 日～2020 年 12 月 31 日

機構は、高インピーダンスの発現割合及び高インピーダンスの治療として再手術を要する割合が承認時の臨床試験と比較して高くないことから、発生頻度に関して新たな注意喚起は不要とする申請者の判断は妥当と判断した。

また、リード 302 において高インピーダンス発現率が報告されていたが、本邦では新たな販売実績が存在せず、現在埋め込まれているリードについても、2019 年からの 3 年間においては、高インピーダンスの発現は低下していることから、新たな注意喚起は不要とする申請者の判断は妥当と判断した。

2）循環器系、消化器系、呼吸器系及び神経系への影響

循環器系、消化器系、呼吸器系及び神経系の有害事象は 197 件発生し、うち 8 件のみが因果関係が否定された（表 7）。このことから本品の循環器系、消化器系、呼吸器系及び神経系への影響は少なからず存在することが明らかである。一方、その程度はいずれも非重篤であり、発生した有害事象も発生率が 1%以上のものはすべて既知の有害事象であった。承認時、あるいは海外の臨床試験成績で認められなかった未知の有害事象で、因果関係が否定できないものとしては、しゃっくり 2 例（0.5%）、悪心 2 例（0.5%）及びおくび、吐気、喘鳴、唾液分泌亢進及び声帯麻痺がそれぞれ 1 例（0.3%）認められたが、いずれも重篤な事象はなかった。

本調査における循環器系/消化器系/呼吸器系/神経系の有害事象は 197 件（発現率 51.2%）、器官別では循環器系（2.1%）、消化器系（5.7%）、呼吸器系（39.0%）及び神経系（4.4%）であった。発現率が突出して高いものは呼吸器系の有害事象である変声（嗄声を含む）20.3%（78 件）及び咳 15.4%（59 件）であるが、これは承認時に報告している、無作為に長期間（3 か月以上）フォローアップされた 314 症例における発現率（変声 50.3%、咳の増加 41.1%）と比較すると、発現率としては低い結果であった。

変声と咳を除いても、本品の循環器系、消化器系、呼吸器系及び神経系への影響は上述のとおり少なからず存在すると考えられる。しかしながら、その症状の発現は多岐にわたり、嚥下障害（4.2%）を除き、いずれも 1.3%以下であることから、個々の症状で発現率を考察するのではなく、器官別に承認時の臨床試験における有害事象の発現率と比較検討したところ、申請時に添付した臨床試験成績と本調査結果を比較し、大きな差異は認められなかったことから、新たな注意喚起は必要ないものと判断された。

表 7　循環器系、消化器系、呼吸器系及び神経系の有害事象

| | 事象 | 重篤度 | 件数(発現率%) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 因果関係あり | 因果関係なし | 因果関係不明 |
| 循環器系 | 不整脈 | 非重篤 | 2 (0.5%) | — | 1 (0.3%) |
| | 徐脈 | 非重篤 | 3 (0.8%) | — | 1 (0.3%) |
| | 心停止 | 非重篤 | 1 (0.3%) | — | — |
| 消化器系 | 嚥下障害 | 非重篤 | 7 (1.8%) | 1 (0.3%) | 8 (2.1%) |
| | おくび | 非重篤 | 1 (0.3%) | — | — |
| | 悪心 | 非重篤 | 2 (0.5%) | — | — |
| | 吐気 | 非重篤 | 1 (0.3%) | — | — |
| | 急性膵炎 | 非重篤 | — | 1 (0.3%) | — |
| | 唾液分泌亢進 | 非重篤 | — | — | 1 (0.3%) |
| 呼吸器系 | 変声 | 非重篤 | 68 (17.7%) | 3 (0.8%) | 7 (1.8%) |
| | 咳 | 非重篤 | 52 (13.5%) | 1 (0.3%) | 6 (1.6%) |
| | 咽頭痛 | 非重篤 | 2 (0.5%) | — | — |
| | 呼吸困難 | 非重篤 | 5 (1.3%) | — | — |
| | しゃっくり | 非重篤 | 2 (0.5%) | 1 (0.3%) | — |
| | 誤嚥性肺炎 | 非重篤 | 1 (0.3%) | — | 1 (0.3%) |
| | 喘鳴 | 非重篤 | 1 (0.3%) | — | — |
| 神経系 | 声帯不全麻痺 | 非重篤 | 4 (1.0%) | — | — |
| | 知覚異常 | 非重篤 | 4 (1.0%) | — | 2 (0.5%) |
| | 発作 | 非重篤 | 1 (0.3%) | — | 3 (0.8%) |
| | ミオクローヌス | 非重篤 | — | 1 (0.3%) | — |
| | 流涎 | 非重篤 | — | — | 1 (0.3%) |
| | 声帯麻痺 | 非重篤 | — | — | 1 (0.3%) |
| 合計 | | | 157 | 8 | 32 |

3）感染

感染症は 7 例で 8 件（2.1%）認められた。6 件 6 例は術部に関連する感染であり、いずれも本品を抜去することで回復しており、因果関係を完全に否定することはできない。また 1 例 2 件の下部気道感染と気管支炎のうち、気管支炎のみが誤嚥性によることから本品の治療による影響が否定できないことから因果関係が不明とされた。

本調査における感染の全体の発現率は 1.6%であり、申請時に添付した臨床試験成績と比較しても同等以下であることから、感染症の発現頻度について新たな注意喚起は必要ないものと判断された。

機構は、循環器系、消化器系、呼吸器系及び神経系への影響及び感染症に関して、申請者の説明は妥当であり、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

iv. 死亡例

本調査期間中、14 例（3.6%）の死亡が発生した。死因および本品との関連性を表 8 に示す。14 例中 11 例は本品との関連は否定されたが、3 例は因果関係不明であった。てんかん患者にみられる原因不明の突然死（SUDEP）は 3 例であった。

表 8　死亡原因と本品との関連性

| 死亡時期と死亡原因 | 本品との関連性 |
|---|---|
| 12 か月：2012 年 6 月 30 日に直腸がんで死亡。 | なし |
| 6 か月：詳細不明であるが、製品との因果関係はなし。 | 不明 |
| 36 か月：2014 年 1 月 4 日　SUDEP であり、起床してこず発見時死亡。因果関係なし | なし |
| 6 か月：2011 年 6 月 20 日　死亡確認。状況：溺水死 | なし |
| 24 か月：2013 年 4 月 13 日　肺がんのため死亡。 | なし |
| 3 か月：2011 年 4 月 22 日　突然死、死因不明（剖検あり）。製品との因果関係なし | なし |
| 24 か月：2014 年 4 月 12 日　死亡。剖検にて誤嚥による窒息と診断。 | なし |
| 24 か月：死亡（2013 年 9 月 14 日）　風呂場で発見。検死の結果、水は吸い込んでいないが、発作で転倒したかについては判断不能。発見後より鼻出血あったため、くも膜下出血の可能性も否定できない。 | なし |
| 24 か月：2013.11.2　朝起きてこないため、家人が見に行くと、うつぶせで手を握り締めてなくなっていた。検死では窒息と考えられた。うつぶせで発作を生じ窒息した可能性が高い。 | 不明 |
| 12 か月：2013 年 7 月 21 日　SUDEP にて死亡。因果関係なし。 | なし |
| 24 か月：2014 年 2 月 17 日に風呂場でなくなっているのを家族が発見。死亡理由は SUDEP と考える。VNS との因果関係は不明。 | 不明 |
| 12 か月：2013 年 12 月 24 日に SUDEP 発生のために死亡。本品との因果関係はないと判断する。 | なし |
| 6 か月：2013 年 3 月 30 日　風呂場で溺死している状態で発見された。 | なし |
| 12 か月：2013 年 2 月 27 日　原発性脳腫瘍で死亡。 | なし |

機構は死亡例が 14 例認められたことから、安全性の観点から対策を講じる必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者の回答は以下のとおりであった。

死亡例 14 例のうち 11 例においては担当医師により因果関係はなしと判断されており、残り 3 例も因果関係は不明であった。てんかん患者では SUDEP という突然死が一定数（難治性てんかんでは 0.35-0.93%）存在することはよく知られており[1]、海外の臨床試験でも認められている。本調査における SUDEP とのコメントがある死亡例は 3 例（発現率 0.8%）であった。

因果関係不明の 2 例のうち、1 例についても SUDEP と考えられる。残りの 1 例もうつぶせで発作を生じ窒息した可能性大とされながらも、因果関係が不明とされたものである。承認時に利用した海外の臨床試験及び本調査の観察期間、安全性解析対象症例数、死亡数、SUDEP 数並びに本品との関連が否定できない死亡数及び死亡率を表 9 に示す。本調査におけるすべての死亡の発生率は承認時に利用した海外の E-01～E-05 臨床試験における死亡率に比べると高値となるが、これは本調査の観察期間が 3 年と長く、その間に合併症の腫瘍等で死亡した例が発生したことが一因と考えられ、承認時に利用した観察期間が 5 か月から 5 年までに及ぶ XE5 や E-05 long term 試験では死亡率や SUDEP の発生率が本調査と同程度であることからも推察できると考えている。

以上から本調査結果から、死亡について新たな注意喚起は必要ないものと判断した。

[1] 「てんかん診療ガイドライン 2018」（監修 日本神経学会）

表 9　海外臨床試験と本調査の死亡例の比較

| 試験 | 観察期間 | 安全性解析対象症例数 | 死亡数（%） | SUDEP 数（%） | 本品との関連性が否定できない死亡数（死亡率：%） |
|---|---|---|---|---|---|
| E-01 | 12～27 か月 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| E-02 | 5～12 か月 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| E-03 | 14 週 | 115 | 1（0.9） | 0 | 0 |
| E-04 | 3 か月 | 124 | 0 | 0 | 0 |
| E-05 | 14 週 | 199 | 0 | 0 | 0 |
| XE5 | 1～24 か月* | 193 | 2（1.0） | 1（0.5） | 0 |
| E-05 long term | 埋め込み後 5 年の追跡調査 | 51 | 2（3.9） | 1（2.0） | 0 |
| 本調査 | 3 年 | 385 | 14（3.6） | 3（0.8） | 2（0.5） |

*申請時に試験は継続中で最長 5 か月までのデータで申請

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(3)　有効性

有効性の評価は、各観察時点で評価可能であった症例について、術前（植込み時）と術後（本品による刺激開始後）のてんかん発作の発生回数を比較した。

i.　全発作及び年齢別の有効性

発作回数減少率についての評価結果を表 10 に示した。全体の発作回数減少率は、平均値では刺激開始後 3 か月で 3.19%、6 か月で 17.35%、12 か月で 25.22%、24 か月で 28.37%、36 か月で 27.16%であり、中央値では、刺激開始後 3 か月で 25.00%、6 か月で 40.95%、12 か月で 53.33%、24 か月で 60.00%、36 か月で 66.24%であり、経時的に減少率が向上する傾向が確認できた。これは、承認時の海外臨床試験の発作回数減少率の平均値と比較しても同等以上の結果であり、本調査結果から本品の有効性について再確認することができた。

表 10　全発作及び発作型別の発作回数減少率

| 発作回数減少率 | | 全体 | てんかん分類 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 部分発作型全体 | 全般発作型全体 |
| 刺激開始後 3 か月 | 症例数 | 356 | 220 | 265 |
| | 平均値（標準偏差） | 3.19% (163.47%)* | 8.97% (159.82%)* | 8.15% (208.86%)* |
| | 中央値 | 25.00% | 30.00% | 36.67% |
| 刺激開始後 6 か月 | 症例数 | 354 | 221 | 262 |
| | 平均値（標準偏差） | 17.35% (128.59%)* | 25.29% (116.45%)* | 11.75% (653.77%)* |
| | 中央値 | 40.95% | 46.67% | 50.68% |
| 刺激開始後 12 か月 | 症例数 | 351 | 218 | 260 |
| | 平均値（標準偏差） | 25.22% (127.44%)* | 22.13% (136.90%)* | 40.14% (131.13%)* |
| | 中央値 | 53.33% | 51.67% | 69.85% |
| 刺激開始後 24 か月 | 症例数 | 339 | 213 | 250 |
| | 平均値（標準偏差） | 28.37% (145.96%)* | 28.76% (147.87%)* | 42.56% (143.59%)* |
| | 中央値 | 60.00% | 65.00% | 75.17% |
| 刺激開始後 36 か月 | 症例数 | 330 | 207 | 245 |
| | 平均値（標準偏差） | 27.16% (141.75%)* | 18.75% (185.75%)* | 43.39% (140.59%)* |
| | 中央値 | 66.24% | 66.67% | 83.33% |
| 最終観察時点 | 症例数 | 360 | 223 | 268 |
| | 平均値（標準偏差） | 29.33% (136.78%)* | 21.26% (180.17%)* | 45.13% (134.94%)* |
| | 中央値 | 66.67% | 66.67% | 81.43% |

*p<0.0001（術前との比較）

次に、発作回数減少率 50%以上を達成した症例の割合を表 11 に示す。発作回数 50%減少率は発作回数減少率と同様、刺激開始後 3 か月 39.0%、6 か月 46.9%、12 か月 56.4%、24 か月 59.3%、36 か月 59.1%と経時的に改善の傾向が認められた。これは、承認時の海外臨床試験の発作 50%減少率の比率（E01：30%、E02：50%、E03：LOW：14%、HIGH：30%、E04：29%、E05：LOW：16%、HIGH：23%）と比較しても同等以上の結果である。

表 11　全発作及び発作型別の発作回数減少率

| 発作回数減少率 50%以上 | 全体 | てんかん分類 | |
|---|---|---|---|
| | | 部分発作型全体 | 全般発作型全体 |
| 刺激開始後 3 か月 | 139/356 (39.0%) | 94/220 (42.7%) | 124/265 (46.8%) |
| 刺激開始後 6 か月 | 166/354 (46.9%) | 110/221 (49.8%) | 144/262 (55.0%) |
| 刺激開始後 12 か月 | 198/351 (56.4%) | 122/218 (56.0%) | 165/260 (63.5%) |
| 刺激開始後 24 か月 | 201/339 (59.3%) | 129/213 (60.6%) | 169/250 (67.6%) |
| 刺激開始後 36 か月 | 195/330 (59.1%) | 120/207 (58.0%) | 175/245 (71.4%) |
| 最終観察時点 | 216/360 (60.0%) | 132/223 (59.2%) | 191/268 (71.3%) |

さらに、12 歳未満の小児における発作回数減少率を表 12 に示す。平均値では、刺激開始後 3 か月で 12.38%、6 か月で 21.29%、12 か月で 35.71%、24 か月で 24.52%、36 か月で 34.31%であり、中央値では、刺激開始後 3 か月で 8.97%、6 か月で 40.23%、12 か月で 50.00%、24 か月で 50.00%、36 か月で 60.00%であった。承認時の 12 歳未満の有効性については、文献的考察で発作頻度の減少率は、1 か月で 37%、3 か月で 48%、6 か月で 79%、一方、E04 試験では、変化率の中央値は 17.9%、50%減少率は 31.3%であることから、承認時の結果と比較しても本調査結果は同程度の結果であり、12 歳未満の小児における有効性について再確認することができた。

表 12　年齢別の全発作の発作回数減少率

| 発作回数減少率 | | 全体 | 年齢別 | 年齢別 |
|---|---|---|---|---|
| | | | 12 歳以上 | 12 歳未満 |
| 刺激開始後 3 か月 | 症例数 | 356 | 280 | 76 |
| | 平均値（標準偏差） | 3.19% (163.47%)* | 0.70% (178.38%)* | 12.38% (89.44%)** |
| | 中央値 | 25.00% | 27.92% | 8.97% |
| 刺激開始後 6 か月 | 症例数 | 354 | 279 | 75 |
| | 平均値（標準偏差） | 17.35% (128.59%)* | 16.29% (137.62%)* | 21.29% (87.81%)*** |
| | 中央値 | 40.95% | 41.18% | 40.23% |
| 刺激開始後 12 か月 | 症例数 | 351 | 276 | 75 |
| | 平均値（標準偏差） | 25.22% (127.44%)* | 22.37% (139.07%)* | 35.71% (69.31%)* |
| | 中央値 | 53.33% | 53.85% | 50.00% |
| 刺激開始後 24 か月 | 症例数 | 339 | 268 | 71 |
| | 平均値（標準偏差） | 28.37% (145.96%)* | 29.38% (157.12%)* | 24.52% (93.23%)** |
| | 中央値 | 60.00% | 61.91% | 50.00% |
| 刺激開始後 36 か月 | 症例数 | 330 | 258 | 72 |
| | 平均値（標準偏差） | 27.16% (141.75%)* | 25.17% (152.53%)* | 34.31% (93.91%)* |
| | 中央値 | 66.24% | 66.67% | 60.00% |
| 最終観察時点 | 症例数 | 360 | 283 | 77 |
| | 平均値（標準偏差） | 29.33% (136.78%)* | 27.63% (146.86%)* | 35.59% (91.12%)* |
| | 中央値 | 66.67% | 66.67% | 60.00% |

*p<0.0001、**p=0.0015、***p=0.0002（術前との比較）

ii. 発作別及び年齢別の有効性

部分発作型の年齢別発作回数についての評価結果を表 13 に、部分発作型の年齢別発作回数減少率 50%以上の比率を表 14 に示す。また、全般発作の年齢別発作回数についての評価結果を表 15 に、全般発作型の年齢別発作回数減少率 50%以上の比率を表 16 に示した。

表 13　部分発作型の年齢別発作回数減少率

| 発作回数減少率 | | 部分発作全体 | 部分発作型 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 12 歳以上 | 12 歳未満 |
| 刺激開始後 3 か月 | 症例数 | 220 | 186 | 34 |
| | 平均値（標準偏差） | 8.97% (159.82%)* | 7.80% (168.04%)* | 15.36% (105.62%)*** |
| | 中央値 | 30.00% | 29.29% | 33.33% |
| 刺激開始後 6 か月 | 症例数 | 221 | 187 | 34 |
| | 平均値（標準偏差） | 25.29% (116.45%)* | 25.74% (118.84%)* | 22.82% (103.87%)*** |
| | 中央値 | 46.67% | 45.00% | 50.00% |
| 刺激開始後 12 か月 | 症例数 | 218 | 183 | 35 |
| | 平均値（標準偏差） | 22.13% (136.90%)* | 23.43% (140.14%)* | 15.36% (120.09%)*** |
| | 中央値 | 51.67% | 56.67% | 42.86% |
| 刺激開始後 24 か月 | 症例数 | 213 | 178 | 35 |
| | 平均値（標準偏差） | 28.76% (147.87%)* | 31.37% (152.00%)* | 15.49% (125.87%)*** |
| | 中央値 | 65.00% | 65.00% | 62.03% |
| 刺激開始後 36 か月 | 症例数 | 207 | 172 | 35 |
| | 平均値（標準偏差） | 18.75% (185.75%)* | 26.83% (147.01%)* | 20.93% (313.71%)** |
| | 中央値 | 66.67% | 65.83% | 74.75% |
| 最終観察時点 | 症例数 | 223 | 188 | 35 |
| | 平均値（標準偏差） | 21.26% (180.17%)* | 29.12% (142.29%)* | 20.93% (313.71%)** |
| | 中央値 | 66.67% | 66.67% | 74.75% |

*p<0.0001、**p=0.0031、***p<0.05（術前との比較）

表 14　部分発作型の年齢別発作回数減少率 50%以上の比率

| 発作回数減少率 50%以上 | 部分発作全体 | 部分発作 | |
|---|---|---|---|
| | | 12 歳以上 | 12 歳未満 |
| 刺激開始後 3 か月 | 94/220 (42.7%) | 78/186 (41.9%) | 16/34 (47.1%) |
| 刺激開始後 6 か月 | 110/221 (49.8%) | 91/187 (48.7%) | 19/34 (55.9%) |
| 刺激開始後 12 か月 | 122/218 (56.0%) | 105/183 (57.4%) | 17/35 (48.6%) |
| 刺激開始後 24 か月 | 129/213 (60.6%) | 109/178 (61.2%) | 20/35 (57.1%) |
| 刺激開始後 36 か月 | 120/207 (58.0%) | 99/172 (57.6%) | 21/35 (60.0%) |
| 最終観察時点 | 132/223 (59.2%) | 111/188 (59.0%) | 21/35 (60.0%) |

表 15　全般発作型の年齢別発作回数減少率

| 発作回数減少率 | | 全般発作全体 | 全般発作型 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 12 歳以上 | 12 歳未満 |
| 刺激開始後 3 か月 | 症例数 | 265 | 202 | 63 |
| | 平均値（標準偏差） | 8.15% (208.86%)* | 0.99% (237.28%)* | 31.10% (50.26%)* |
| | 中央値 | 36.67% | 39.71% | 10.00% |
| 刺激開始後 6 か月 | 症例数 | 262 | 200 | 62 |
| | 平均値（標準偏差） | 11.75% (653.77%)* | 26.76% (747.28%)* | 36.66% (62.43%)* |
| | 中央値 | 50.68% | 50.34% | 55.91% |
| 刺激開始後 12 か月 | 症例数 | 260 | 198 | 62 |
| | 平均値（標準偏差） | 40.14% (131.13%)* | 35.16% (148.19%)* | 56.04% (41.81%)* |
| | 中央値 | 69.85% | 69.85% | 68.33% |
| 刺激開始後 24 か月 | 症例数 | 250 | 192 | 58 |
| | 平均値（標準偏差） | 42.56% (143.59%)* | 43.46% (146.13%)* | 39.59% (136.02%)* |
| | 中央値 | 75.17% | 75.00% | 81.43% |
| 刺激開始後 36 か月 | 症例数 | 245 | 186 | 59 |
| | 平均値（標準偏差） | 43.39% (140.59%)* | 38.73% (158.35%)* | 58.10% (53.64%)* |
| | 中央値 | 83.33% | 83.33% | 82.86% |
| 最終観察時点 | 症例数 | 268 | 204 | 64 |
| | 平均値（標準偏差） | 45.13% (134.94%)* | 41.16% (151.81%)* | 57.78% (51.93%)* |
| | 中央値 | 81.43% | 83.33% | 80.00% |

*p<0.0001（術前との比較）

表 16　全般発作型の年齢別発作回数減少率 50%以上の比率

| 発作回数減少率 50%以上 | 全般発作全体 | 全般発作 | |
|---|---|---|---|
| | | 12 歳以上 | 12 歳未満 |
| 刺激開始後 3 か月 | 124/265 (46.8%) | 95/202 (47.0%) | 29/63 (46.0%) |
| 刺激開始後 6 か月 | 144/262 (55.0%) | 111/200 (55.5%) | 33/62 (53.2%) |
| 刺激開始後 12 か月 | 165/260 (63.5%) | 126/198 (63.6%) | 39/62 (62.9%) |
| 刺激開始後 24 か月 | 169/250 (67.6%) | 133/192 (69.3%) | 36/58 (62.1%) |
| 刺激開始後 36 か月 | 175/245 (71.4%) | 135/186 (72.6%) | 40/59 (67.8%) |
| 最終観察時点 | 191/268 (71.3%) | 148/204 (72.5%) | 43/64 (67.2%) |

刺激開始後 3 か月、6 か月、12 か月、24 か月、36 か月において、てんかん分類別（部分発作型及び全般発作型）にかかわらず発作減少率の向上が認められた。また、それぞれのてんかん分類別においても、12 歳未満の小児において同様の有効性が確認できた。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(4) 特別な背景を有する患者に関する事項

1） 小児

12 歳未満の小児 85 例に対して本品が使用された。小児において不具合及び有害事象は 47.1%（40/85 例）、42 件発現したが、12 歳以上の発現率 63.7%（191/300 例）と比較し有意差は認められなかった。また、小児に特有の有害事象の発現も認めなかった。

有効性については、上述のとおり、発作回数の減少率の平均値は、刺激開始後 3 か月で 12.38%、6 か月で 21.29%、12 か月で 35.71%、24 か月で 24.52%及び 36 か月で 34.31%であり、12 歳未満の小児における有効性について確認され、てんかん分類別によらず、12 歳未満の小児において有効であることが確認された。

本装置の添付文書、及び診療ガイドライン（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）に従い、「12 歳未満の小児への適用については、慎重に判断すること」などの適切な処置が行われたことを裏付ける結果となったと考えている。

2） 高齢者

高齢者（65 歳以上）4 例に対して本品が使用された。高齢者において有害事象の発現はなく、不具合（高インピーダンス）の発生が 1 件のみであった。高インピーダンスは機器の不具合であり、高齢者という患者背景に依存して発生率が変化するような特性のものではない。また、本調査における例数も少ないことから、申請時に添付した臨床試験成績及び本調査結果から、高齢者に対して新たな注意喚起は不要と判断した。

3） 妊婦・授乳婦

本品を妊産婦へ使用した症例は収集されなかった。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、特別な背景を有する患者について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

**3. 特定使用成績調査の概要**

本品目において特定使用成績調査は実施されていない。

**4. 不具合及び感染症**

(1) 既知で重篤な不具合

再審査期間中に 30 例 31 件（本調査報告例 19 例 20 件を含む）の既知で重篤な不具合が報告された。収集された報告は全て高インピーダンスであった。申請者は、当該事象に関して、植え込み部位に対する注意喚起が既に添付文書に記載されていることから、現時点では特段の対応の必要性はないと説明した。

機構は、当該事象の発生率も踏まえて、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(2) 未知で重篤な不具合

再審査期間中、本調査報告例以外に未知で重篤な有害事象は報告されなかった。

(3) 未知で非重篤な不具合

再審査期間中、本調査報告例以外に未知で非重篤な有害事象は報告されなかった。

(4) 感染症

再審査期間中、本調査報告例以外に感染症の報告は認められなかった。

**5. 研究報告**

再審査期間中に収集された研究報告はなかった。

**6. 重大な措置、海外からの情報**

海外での回収及び安全性情報提供について

2010 年 1 月 19 日、米国において当該機器を体内に植込む際、静電気が帯電した物体への接触又は電気メス等の通電による当該機器の誤作動により、製品のバッテリ寿命が短くなる事象が報告され、自主回収となった。国内においては、販売実績が無いことから、当該事象に対する市場対策は行われていない。

2010 年 4 月 20 日､英国にてプログラミングワンドでパルスジェネレータの電池寿命を確認する際に、実際のバッテリ電圧と一致しない事象が報告された。同事象を受け、英国、スイス連邦及びフランスでは安全性情報が配布されると共に、カナダ、米国及びドイツ連邦共和国では自主回収となった。国内においては、販売実績が無いことから、当該事象に対する市場対策は行われていない。

2015 年 5 月 8 日、米国において製造時にバッテリが入った状態のままプログラムされたため、バッテリ寿命の短いものが確認され、自主回収となった。国内においては、当該シリアルの輸入実績がなかったため、当該事象に対する市場対策は行われていない。

2015 年 5 月 12 日、米国においてラベル表記の誤りが報告され、自主回収となった。対象機器の輸入実績がなかったため、当該事象に対する市場対策は行われていない。

機構は、海外での回収及び安全性情報提供について、適切に対応されており特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

**7. 承認条件**

本品の承認時に以下の 2 つの承認条件が付されている。

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。

● 承認条件 1 について

承認条件 1 に対して、申請者は次のように説明した。

日本てんかん学会等関連学会と連携し、 VNS 資格認定制度を設定し、資格を持つ医師のみが本品を

使用できることとした。VNS 資格認定制度を基に、本品の適応、有効性及び安全性等を十分に理解し使用していただく為に、2010 年 7 月より 2015 年 10 月までの間で計 12 回、申請者主催の迷走神経刺激療法技術講習会を実施した。

- 承認条件 2 について

承認条件 2 に対して、一定数の症例を調査開始後 300 症例として症例登録を実施した。なお、症例登録対象期間は平成 22 年 1 月 8 日から平成 28 年 1 月 7 日までであり、全症例登録対象期間に登録された 385 症例の解析結果が安全性上特段の問題を認めなかったことを平成 28 年 3 月 4 日に報告しており、承認条件 2 は達成されたと判断した。

機構は、いずれの承認条件についても申請者の説明を了承し、承認条件 2 については達成されたと判断した。また、再審査期間終了後においても引き続き安全性及び有効性の確保のために、適切な施設基準の下で、本品の操作に際し十分な知識及び経験を有した術者のみが本品を使用することが望ましいと考える。したがって、承認条件 1 については引き続き適切に対応することが妥当であると機構は判断した。

**総合評価**

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）であると機構は判断した。

継続される承認条件は以下のとおりである。

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。

以上