

## WG 報告書

医療機器の名称	迷走神経刺激装置（Vagus Nerve Stimulation Therapy System）
対象疾患、 使用目的	抗てんかん薬が無効の難治性部分てんかん又は全般てんかんの患者に対し、長期的なてんかん発作の発生頻度の軽減及び発作強度の軽減を図る。
検討医療機器名 （医療機器名・ 開発者名）	Vagus Nerve Stimulation Therapy™ System （輸入業者：日本光電工業株式会社）
外国承認状況	EU：1994年5月1日付 CE-mark 取得 米国：1997年6月16日付 HDE 取得 その他、計 64 カ国で販売されている。 <b>【適 応】</b> ・欧州：抗てんかん薬無効の難治性部分発作又は全般発作によるてんかん患者の発作頻度を軽減するための補助療法。 ・米国：12歳以上の患者を対象とした抗てんかん薬無効の難治性部分てんかんによる発作頻度を軽減するための補助療法。
<b>【対象医療機器の概要】</b>	
<p>本品は左胸部皮下にパルスジェネレータを植込み、左頸部を走行する迷走神経束に電極（リード先端が螺旋状の形状を有している）を固定し、その電極より間欠的（ノーマルモード）又は任意のタイミング（マグネットモード）で刺激を行う植込み型医療機器である。</p> <p>本品は出力電流（振幅）、パルス幅、出力周波数、オンタイム、オフタイムの5つのパラメータの設定が可能であり、ノーマルモードでは、事前に設定したパラメータにより間欠的な刺激を繰り返す。一方、マグネットモードでは、発作の前兆を感じた際や発作の開始段階で、患者自身又は第三者により付属のマグネットを用いて刺激することができる。マグネットモードについては、医師により事前に設定された刺激が行われた後、ノーマルモードに自動復帰する。</p> <p>本体は横45mm×縦32mm×厚み6.5mmと小さく、本体の胸部皮下への植込みはペースメーカー植込み術と同様の手技により行われるが、リードについては左頸部の迷走神経束に巻き付けて固定することから、リードの留置に際しては技能習得が必要であり、当該医療機器の植込み技術を習熟した脳神経外科医のみが植込み可能と推測される。</p>	

**【対象疾患について】**

本品の対象となる患者は、抗てんかん薬が無効の難治性部分てんかん又は全般てんかんの患者であり、長期的な発作の発生頻度の軽減及び発作強度の軽減を目的に使用する。

抗てんかん薬無効の難治性のてんかん患者は全体の20-30%であり、そのうち実際に焦点切除の外科手術を行う症例は本邦では年間500例程度で、それ以外の難治性てんかん患者であって本装置の治療対象となりうる症例は、その数倍以上と推定される。

米国神経学会からのエキスパートオピニオンとしての総説論文（2008年3月15日現在）では、てんかんに対する非薬物治療の選択肢として、てんかん手術、迷走神経刺激療法、ケトン食療法を位置づけ、病変のない新皮質てんかんで焦点が明らかでない場合は迷走神経刺激療法が選択されること、また、難治性であることの多い症候性又は潜因性の全般てんかんについては、脳梁離断術などの姑息的手術の実施前に、迷走神経刺激療法とケトン食事療法を検討することが推奨されている。本邦の日本神経学会が策定した「てんかん治療ガイドライン 2002」では、抗てんかん薬無効の難治性部分てんかんの治療法としては外科的処置による治療を推奨している。

**【医療上の有用性について】**

## 1) 短期／長期効果、継続性に関して

米国FDAの認可前に施行された臨床試験5件のうち、2件が多施設無作為化2重盲検試験であり（115例と198例）、13才以上の難治てんかん発作（部分発作と2次性全般化発作）を対象とした。12週間の治療効果判定では、高頻度刺激条件で平均発作減少率は約25%、また50%以上の発作減少を示した患者は約30%であった。他の3件の非盲検試験（10例、5例、123例）では、主に部分発作を対象に（一部全般発作を含み）施行された。その結果、平均発作減少率は7-40%（24%、40%、7%）、また50%以上の発作の減少を示した患者は29-50%であった（それぞれ30%、50%、29%）。

長期の有効性に関しては、上記の試験のうち4試験の251例を対象に解析された。1年、2年、3年経過時点での継続率は、95%、82%、69%であった。また効果判定症例（それぞれ202例、95例、55例）での発作頻度の減少率は、それぞれ31%、40%、40%であり、継続する長期効果が示された。

## 2) 安全性に関して

上記の多施設無作為化2重盲検試験からの長期観察の313例の中で、17例の重篤な有害事象が発生している。手術に起因した13例以外に、本装置による刺激に関連した重篤な有害事象は4例（1.2%）で、事象発生率は0.007%（1装置あたり1年間で有害事象が発生する率）であった。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であるが、いずれも回復して継続加療されている。重篤でない副作用のうち最も高頻度は嘔声であるが、刺激条件の調節で消失している。

てんかん患者では、突然死：SUDEP(sudden unexpected death in epilepsy)があり、上記の臨床試験5件のうち4例で報告されている。その後本装置での治療患者のコホート調査では、1,819患者(3176.3患者x年)を対象にした場合に、SUDEPは25名であり、これは統計学的には薬剤加療の難治てんかん患者での出現率との差異がないことが示されている。

(Annegers JF et al., *Epilepsia*, 2000; 41: 549-53)

### 3) 本邦での治験結果

1993年から4年間の非盲検臨床試験では、18才以上の34症例の難治てんかん発作の患者に対して(部分発作、2次性全般化発作が4/月以上で出現)手術後6ヶ月までの期間での治療効果を判定した。平均発作減少率は43%で、60%以上の発作減少を示した患者は45.5%であった。重篤な副作用はなく、9例で嘔声、咽頭違和感などを認めた。試験中死亡例が2例あり、1例はてんかん発作後の窒息(上記のSUDEP)、1例は剖検で虚血性心不全と診断され、2例ともに臨床試験との直接の因果関係はないと判断された。(その後、臨床試験の検査項目にホルター心電計検査が追加されている。)

### 4) FDA 認可後の症例蓄積研究

1997年の米国FDAの認可後、6ヶ月から12年間の長期観察の結果が蓄積的に報告(16報告、それぞれ13症例から454症例)されているが、20-80%の平均発作減少率で、32-100%の治療継続率を示している(Loddenkemper & Alexopoulos: Vagus nerve stimulation: human study. In: Lüders, *Textbook of Epilepsy*, Informa UK: London, pp1188-1200, 2008)

### 5) まとめ

本装置を用いた難治てんかん患者における発作の抑制効果は、部分発作あるいは2次性全般化発作を有する12才以上の患者において、多施設無作為化2重盲検試験において、平均発作減少率は25%、50%以上の発作の減少を示した患者が30%という有効率が過去に示され、長期間の効果も同様である。過去の本邦の治験結果もこれに矛盾しない。また副作用は、長期間観察においても低く、難治てんかん患者の治療の選択肢として有用であると判断される。

#### 【諸外国における使用状況について】

欧州では1994年にCE-markを取得、米国では1997年にFDの承認を

受けており、主な販売地域としては、北米ではアメリカ、カナダ、中南米では、メキシコ、ブラジル、コロンビア、チリ等、欧州では、ドイツ、スイス、オーストラリア、イギリス、フランス等、アジア地域では、中国、インド、インドネシア、韓国等、64カ国において販売されており、現在までの販売台数は約7万台で、そのうち米国だけで約5.8万台が販売されている。

#### 【我が国における開発状況】

これまで本邦においては、てんかん検査用で開頭手術により留置する頭蓋内電極は存在するものの、本品と同等又は類似の植込み型迷走神経刺激装置の承認取得はなされていない。

本品を使用した国内臨床試験は、1993年4月～1997年11月にかけて9施設34症例に対して実施されおり、臨床試験において当該機器が植え込まれた患者に対しては、継続使用されている。また、個人輸入による国内使用実績もある模様。

この臨床試験結果を受け、本製品については、今回と異なる業者から1998年に薬事承認取得のための申請がなされたが、2005年に申請が取り下げられた。

#### 【検討結果】

##### 1) 有用性と早期導入に関して

抗てんかん薬無効の難治性てんかん患者のうち、切除する焦点が特定できない、焦点が広く脳内に分布するあるいは複数の焦点があり切除術の対象とならない、などの理由で、外科手術適応とならない症例については有効な治療法を現行の本邦の治療選択肢からは選べない。一方で本装置によるてんかん発作の抑制法は、既に海外で10年以上の治療実績を有し、計64カ国で承認されのべ5万台近くが使用されており、一般的な抗てんかん薬の使用状況にもほぼ匹敵するもので標準的な治療法のひとつとなっている。また小児期の難治てんかんは極めて難治で、てんかん発作のために著しい発達障害を引き起こす症例が少なくない。現在施行されている特殊なてんかん手術である脳梁離断術は手術侵襲が大きくまた効果も一定ではない。本装置での治療は小児難治てんかんに対しても、大きな効果が期待される治療法である。

以上より、早期導入による治療上の有用性は極めて高いものと判断される。

##### 2) 対象患者の規定

本装置による治療は、手術を要することと、根治的治療法ではないことを勘案して対象患者を選定する必要がある。これまでの報告を踏まえ、各種抗てんかん薬が無効で難治であり、部分発作あるいは2次性全般化発作がADL上大きな障害をもたらしていて、12才以上を対象とする必要がある。それに

加えて、12才未満小児難治てんかんに関しても、諸外国の成績から、一定の疾患患者群（レノックスガストー症候群、結節性硬化症など）も対象とすることが望まれる。

### 3) 改めての治験の必要性の有無

本装置のように体内に刺激電極を慢性的に留置する方法は、パーキンソン病の深部脳刺激療法に匹敵し、治療手段としては十分に認知受容されていると理解される。また、本装置そのものおよび運用方法に関する経験は、諸外国での10年以上の治療実績からほぼ確定しているものとする。さらに既に、本邦でも過去に少数ながら非盲検臨床試験で18才以上の34症例での臨床試験がなされているので、まずはこれらの既存の臨床データを評価することが妥当である。ただし、市販後調査で、一定の症例数の蓄積が必要であり、さらに次項4)の承認後の適正使用の確保のための方策が必要と考える。

### 4) 承認後の適正使用の確保のための方策

手術手技は一定の経験と技能が必要なこと、対象患者を適切に選択すること、手術後の適切な評価と抗てんかん薬の併用などの専門的調整が必要なこと、合併症発現時に適切に対処できること、など多くの専門的医療行為が必要である。上記の外科的および内科的な適切な使用を確保するために、関係学会を中心として基準を作成して遵守することが適正使用上最も推奨される。