

平成 28 年 11 月 25 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] 集束超音波治療器
[販 売 名] MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 4000
[申 請 者] InSightec Ltd.
[申 請 日] 平成 27 年 12 月 17 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 28 年 11 月 25 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 5 年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会により策定された適正使用指針を遵守し、本品を用いた治療に関する技能や治療に伴う合併症等に関する講習の受講等により、十分な知識のもと、本品が適切に用いられるよう必要な措置を講ずること。

審査報告書

平成 28 年 11 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
- [一般的名称] : 集束超音波治療器 (新設予定)
- [販 売 名] : MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 4000
- [申 請 者] : InSightec Ltd.
- [申請年月日] : 平成 27 年 12 月 17 日
- [特 記 事 項] : 通常審査
- [審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 28 年 11 月 16 日

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 集束超音波治療器 (新設予定)
[販 売 名] : MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 4000
[申 請 者] : InSightec Ltd.
[申請年月日] : 平成 27 年 12 月 17 日

審査結果

MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 4000 (以下、「本品」という。)は、頭蓋外部から治療ターゲットである視床に集束超音波を照射することにより、脳組織を局所的に加熱、壊死させる集束超音波治療器であり、薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦、パーキンソン病の振戦の症状緩和を目的として製造販売承認申請されたものである。ヘルメット形状のトランスデューサから照射される 650 kHz 付近の超音波を、視床の神経核の一つである視床中間腹側核 (ventral intermediate nucleus、以下、「Vim 核」という。)(体積は 40 mm³程度)に集束させることにより、標的領域の温度を短時間 (10~30 秒程度)で急上昇 (51~60℃)させ、細胞壊死させることを作用原理としたものである。本品は MR 装置と接続して使用することにより、治療計画を MR 画像上で行い、治療中も MR 装置から得られる画像データをもとに治療ターゲットの位置、温度等を実時間でモニタリングし、照射位置の検証及び熱線量の検証を行いつつ治療を実施する。本治療は、薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦及びパーキンソン病の振戦に対する治療として、これまで行われている視床破壊術に分類される治療法であるが、既存の視床破壊術が穿頭し、脳内に電極を穿刺して視床部分を焼灼する方法であるのに対し、本治療は、穿頭することなく、視床を破壊することが可能である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性、生物学的安全性、並びに性能を裏付ける試験の試験成績に関する資料が提出された。本品は、頭蓋骨を通して治療ターゲットに正確に超音波を集束させ、適切に細胞を壊死させることが重要である。照射位置決め精度として誤差範囲が 2 mm であり、温度分布としては上昇温度測定誤差が 2℃の範囲であることが確認できた。動物を用いた臨床模擬試験においては、計画された範囲での細胞壊死が、病理学的評価により確認された。これらの結果をもとに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「総合機構」という。)は、治療ターゲットの大きさと比較して、照射位置決め精度の誤差がやや大きいこと、位置がずれた場合の近接部

位への照射による合併症が懸念されることについて、重点的に審査をした。その結果、現時点の技術レベルに鑑み、非臨床試験成績によって性能及び安全性を担保するには限界があり、使用方法として、神経核に影響を与えない程度の照射エネルギー（熱効果が可逆的な範囲）で照射する位置の確認を慎重に行い、治療照射に移行する手順を周知、徹底することで、臨床使用上の安全性は確保できると判断した。

本品の臨床試験成績に関する資料として、異なる 2 種類の適切な薬剤を適切な用量で使用したが十分な効果が得られず振戦が継続している本態性振戦患者を対象に前向き多施設共同 Sham 対照ランダム化評価者二重盲検試験が、米国、カナダ、韓国の 7 施設で実施された。試験群と Sham 群を 3:1 に割り付け、計 74 例（試験群 55 例、Sham 群 19 例）の患者が登録された。主要評価項目は、振戦症状の評価指標として広く用いられている CRST^aを用い、副次評価項目は、CRST 各項目のサブ解析や日常生活の質を評価する指標である QUEST^b等が用いられた。いずれの評価項目も Sham 群に比べ試験群では有意な改善が確認された。臨床試験で発現した重篤な有害事象（SAE^c）について、2 件中 1 件は本品と関係がなく、もう 1 件については指、唇、舌にしびれの症状が生じたが、これら SAE 及び本品に関連するしびれ/刺痛、めまい、頭痛等の 15 件の有害事象については、既存の治療法である視床破壊術等においても発現し得る事象であり、臨床試験における頻度は同程度以下であった。以上より、本臨床試験における安全性は確認された。

申請時において、申請者は「パーキンソン病（振戦）の運動障害振戦の症状緩和」を本品の使用目的に記載していた。その根拠として、パーキンソン病の振戦においても、高周波電流等を用いた視床破壊術が国内ガイドライン^d及び米国ガイドライン^eで推奨されていること、本品は穿頭しないが、視床を頭蓋外から破壊する作用で振戦の治療をするものであることを挙げている。これに対し、総合機構は、以下のとおり考えた。1) パーキンソン病の振戦に対する高周波電流を用いた視床破壊術については、ガイドラインにも記載されているとおり、一定程度確立した治療法であることは認めるが、本品を用いてパーキンソン病の振戦の治療を実施した論文が現在存在しない。さらに、本態性振戦での本品の長期成績もない中で、病態や進行性の異なるパーキンソン病の振戦での長期成績を見積もることが困難である。2) 本態性振戦とパーキンソン病では病態や進行性等、疾病の特性が異なり、特に振戦の種類も異なるため、本態性振戦を対象とした海外ピボタル臨床試験で用いた治療中の効果判定方法をパーキンソン病の振戦でもそのまま同様に使うことが可能か十分に検証されていない。3) パーキンソン病の患者数は多いが、その中から、本品の治療に適したパーキンソン病患者を選択するための情報が現段階では十分に検証されていない。以上より、パーキンソン病の振戦に本品を使用した際の有効性及び安全性は、提出された資料からは確

^a CRST : Clinical Rating Scale for Tremor、振戦症状に関する臨床的評価尺度

^b QUEST : Questionnaire for Essential Tremor、本態性振戦患者の生活の質についての質問票

^c SAE : Serious Adverse Event、米国医薬食品局の規制における重篤な有害事象

^d 日本脳神経外科学会 定位・機能神経外科治療ガイドライン第 2 版

^e American Academy of Neurology 本態性振戦治療ガイダンス

認できないと判断し、本申請の使用目的から「パーキンソン病（振戦）の運動障害振戦の症状緩和」を削除することが妥当であると判断した。

本品の使用に際しては、適切な患者選択及び術中の治療効果等のモニタリングを行う医師の専門性が求められる。脳の構造及び機能並びに本態性振戦の治療について、十分な知識及び経験がある医師が、十分な講習を受けた上で本品を使用する必要があるため、本品に関する学会基準及び本品の使用に関するトレーニングプログラムを策定し、これらを遵守することで、本品の有効性及び安全性は担保することが可能であると判断した。

以上、専門協議での議論を踏まえた総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は頭蓋外部から集束超音波を照射することにより標的とする視床を局所的に加熱、壊死させる集束超音波治療器であり、以下の目的で使用する。

薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦における症状緩和

承認条件

本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会により策定された適正使用指針を遵守し、本品を用いた治療に関する技能や治療に伴う合併症等に関する講習の受講等により、十分な知識のもと、本品が適切に用いられるよう必要な措置を講ずること。

審査報告

平成 28 年 11 月 16 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 集束超音波治療器 (新設予定)
[販 売 名] : MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 4000
[申 請 者] : InSightec Ltd.
[申 請 年 月 日] : 平成 27 年 12 月 17 日
[申請時の使用目的] : 本品は頭蓋外部から視床を標的に集束超音波を照射することにより局所的に加熱、壊死させる集束超音波治療器であり、以下の目的で使用する。
本態性振戦、パーキンソン病 (振戦) の難治性運動障害振戦の症状の緩和
[特 記 事 項] : 通常審査

2. 審議品目の概要

MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 4000 (以下「本品」という。)は、頭蓋外部から治療ターゲットである視床に集束超音波を照射する機器であり、薬物療法で十分な効果が得られない本態性振戦の症状の緩和を目的として使用される。本品は、MR 装置 (本申請には含まれない) に接続する患者テーブル、フロントエンドキャビネット、操作卓、機械室に設置するエレクトロニクスキャビネット及び水冷却キャビネット、1.5T 専用頭部コイル並びに定位脳固定フレーム、メンブレン等のトリートメントキットから構成される (図 1.)。患者テーブルは、超音波を照射するヘルメット形状のトランスデューサと、照射位置を調整する機構からなる。トランスデューサは、電圧を加えることで機械的な振動を生じ超音波を発振する 1024 個の圧電素子 (以下「エレメント」という。) を径 30 cm のヘルメット形状表面に配列したフェーズドアレイ形であり、キャビテーション検出用の受信素子及びトランスデューサの位置を MR 画像上で検出・認識するためのトラッキングコイルを搭載する。フロントエンドキャビネットは、エレメントを駆動するための電圧増幅器モジュールからなる。

本品は、エレメントの位相及び振幅を制御することで、トランスデューサから照射される超音波を、頭蓋外部から小体積 (*in vitro* 試験による検討で 1.5 mm×1.5 mm×3.0 mm 程度) を焦点として集束させることができる。集束超音波のエネルギーは、局所的な熱エネルギーに変換され、焦点領域の温度を 10~30 秒程度で 51~60℃まで上昇させることでタンパク質の熱凝固作用により細胞を壊死させる。(図 2、図 3.及び図 4.)

本品は、頭蓋骨での屈折による焦点位置のずれを補正する収差補正機能を有し、治療の事前取得した CT 画像の頭蓋骨情報から、トランスデューサの各エレメントから照射される超音波の焦点位置の収差補正を行う。また、安全機能として、治療中の患者の動き検出機能、キャビテーション検出機能等を有する。

治療計画は、MR 画像と CT 画像の位置合わせを行った上で治療ターゲットを特定し、MR 画像をもとに照射経路を決定する。事前に撮像した CT 画像は石灰化領域を超音波照射経路から外すために使用する。

超音波照射による治療は、照射部位の正確性が重要であることから、患者覚醒下で 2step で実施する。Step1 では、電子のステアリング機能を用いて焦点位置を調整するために、神経核に影響を与えない程度の照射エネルギー（熱効果が可逆的な範囲）を治療ターゲットに与え、治療ターゲットを 40～50℃程度にまで上げ、MR 画像上での焦点形状の確認と患者の反応を確認しながら、焦点位置を確認する。Step2 では、照射エネルギーをさらに上げ（熱効果が不可逆的な範囲）、治療ターゲットの温度を 51～60℃とし、患者の神経学的徴候及び治療効果を確認しながら照射を行う。本品での 1 回の照射による治療範囲は小さいことから、上記手順で、1 回の照射毎に振戦症状の改善を確認しつつ、照射位置を微細にずらしながら、振戦症状が十分に緩和されるまで治療を行う。

なお、治療中は、超音波による頭蓋骨の温度上昇を防止するために、頭部とトランスデューサの間を冷却循環水（脱気水）で充填したメンブレンで冷却する。

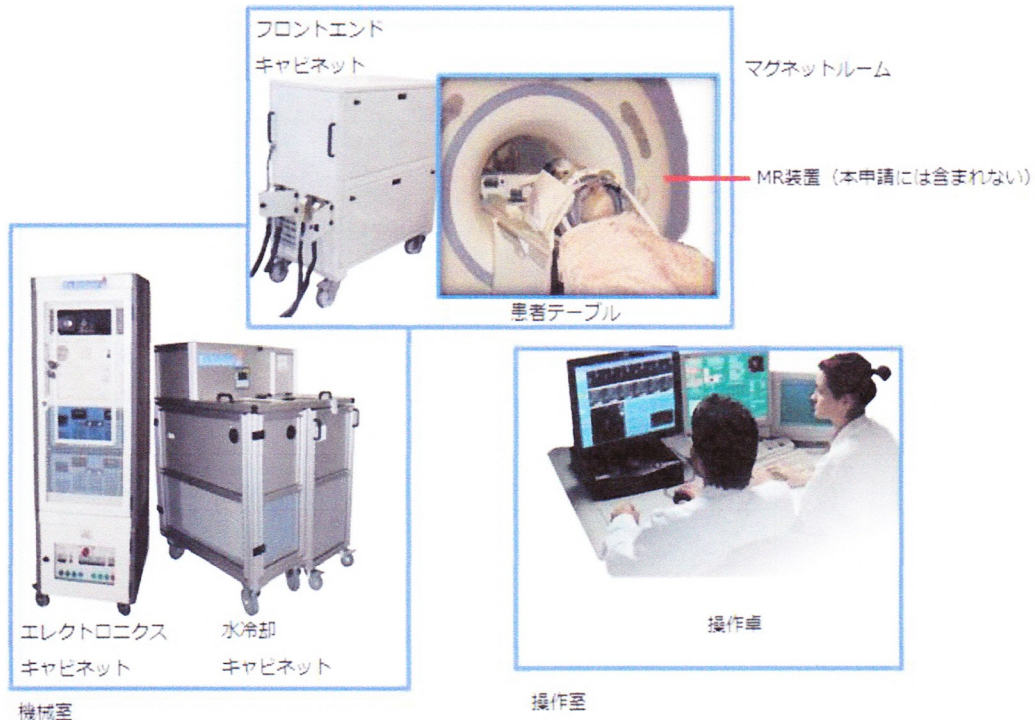


図 1. 主な構成品の外観図

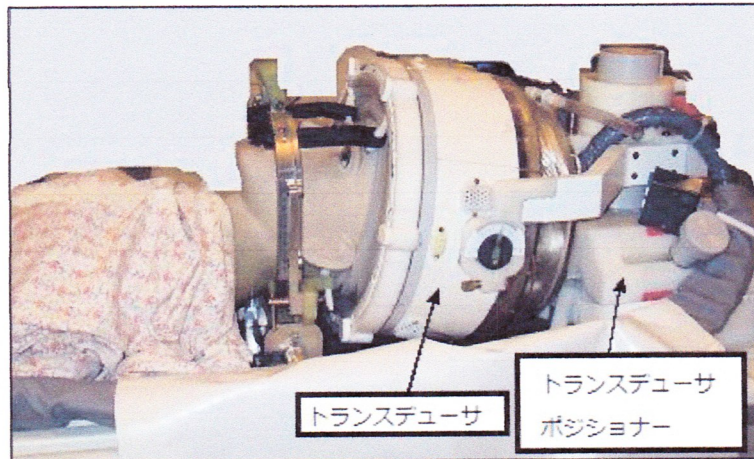


図2. 患者に取り付けた状態

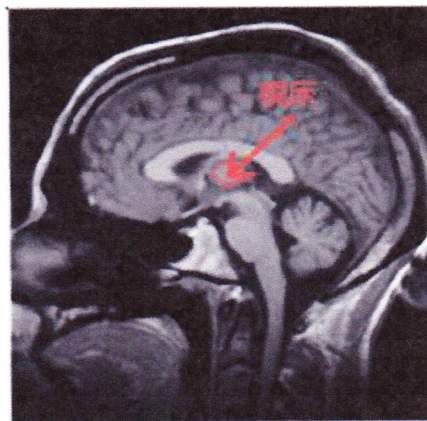


図3. 視床

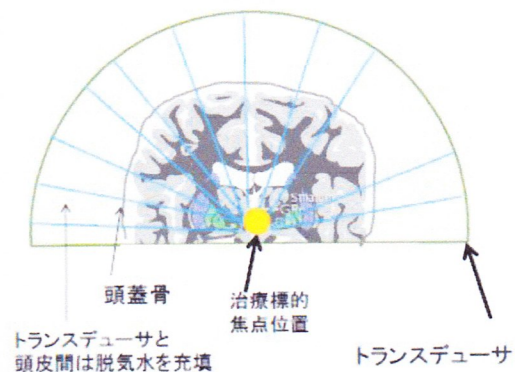


図4. 超音波ビームのフォーカスの模式

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概要は以下のとおりであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

振戦とは、身体部分が不随意にリズムカルに振動する不随意運動であると定義される症状であり、安静時振戦（安静時にみられる振戦）と動作時振戦（随意運動時の振戦）に大別される。振戦患者の大部分は本態性振戦、パーキンソン病の振戦で占められると言われているが、本態性振戦は動作時振戦（特に姿勢時振戦）、パーキンソン病の振戦は安静時振戦であり、振戦による生活への影響は異なる。例えば、本態性振戦の場合、何か物を取ろうとする際に振戦が生じるため、物がつかめない、字が書けない、食事が食べられないといった影響が生じるのに対して、パーキンソン病の振戦ではじっとしている時に振戦が生じ、動作中には振戦が生じないことから、上記のような影響は少ない。

本態性振戦及びパーキンソン病の振戦の中等度以上の患者は、薬物療法を実施するが、薬物療法で十分な効果が得られず、日常生活の維持が困難な患者に対しては、外科治療が検討される。外科治療は、全身の体性感覚を中継し調整して大脳皮質に送る中継点である視床中間腹側核（ventral intermediate nucleus：以下、「Vim核」という。）を破壊又は刺激することで運動障害を改善することを目的に、視床破壊術や、刺激電極を体内に埋植する脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation：以下、「DBS」という。）の一種である Vim-DBS が行われている。また、視床破壊術は、高周波電流による視床破壊術（以下、「視床破壊術（高周波）」という。）とガンマナイフによる視床破壊術（以下、「視床破壊術（ガンマナイフ）」という。）が行われている。表 1.に本品を含めた各治療法の特徴の比較を記す。

表1. 本品の治療法と既存治療法との比較

	本品	視床破壊術 (高周波)	視床破壊術 (ガンマナイフ)	Vim-DBS
侵襲度	低	高（要穿頭手術）	低	高（要穿頭手術）
治療法	経頭蓋による 集束超音波照 射	2 mm 径程度の電極 を挿入し標的部位を 焼灼する	経頭蓋による放射線 （コバルト60）照射	2 mm 径程度の電極及びパ ルス発生装置を埋植し、継 続的に電気刺激する
治療対象とする視床	片側推奨	片側推奨	片側推奨	片側または両側
主な合併症	視床領域治療に伴う一過性及び永続性有害事象（四肢や顔面の痺れ等）			
	—	手術に伴う合併症 (出血等)	放射線障害	手術に伴う合併症(出血等) 埋植後の感染、機器故障、電 極外れ
効果発現時間	即時かつ不可 逆的	即時かつ不可逆的	数ヶ月後かつ不可逆 的	即時かつ可逆的
その他	—	—	—	他の医療行為（MR検査等） に制限がかかる

本邦で Vim-DBS に用いる医療機器としては、販売名「パーサイス DBS システム」(承認番号: 22600BZX00496000) 等がある。パーサイス DBS システムは、植込み型パルス発生装置 (IPG) であり、「本品は、脳深部 (視床、視床下核又は淡蒼球内節) に一側又は両側電気刺激を与え、薬物療法で十分に効果が得られない以下の症状を軽減することを目的として使用する。」という使用目的で、振戦及びパーキンソン病に伴う運動障害を適応疾患として承認されている。パーサイス DBS システムは、体内にパルス発生装置を留置するため、一般的な心臓ペースメーカ等と同様、MRI 及びジアルテルミとの併用ができない。したがって、砕石術、電気焼灼、体外式除細動器、放射線治療、経頭蓋刺激、超音波スキャン、高出力超音波検査といった医療行為については、DBS を留置した後には制限を受けることとなる。また、「定位・機能神経外科治療ガイドライン第 2 版 (2012 年)」(以下、「治療ガイドライン」という。) によると、DBS の機器に関連する合併症は、2006 年以降の報告では 4.0~9.7% で、頭蓋骨電極の迷入・脱落、電極・延長コードの断線、刺激装置埋没部の皮膚潰瘍、感染、刺激装置の故障などが報告されており、電磁波・電流を発生する装置に注意を払う必要がある。その他、意識障害・けいれん発作・空気塞栓・出血リスクの合併症が指摘されている。

視床破壊術は、古くは 1950 年代から行われ、多くの患者において効果が確認された治療法である¹⁾。1950 年代当時はアルコールや塩酸プロカインといった薬液を注入する方法で実施されたが、高周波電流治療機器の開発に伴い、現在では高周波による視床破壊術が実施されている。視床破壊術 (高周波) は、局所麻酔下で穿頭し、2 つの記録電極でターゲットとする部位を同定し、数百 Hz 通電することで、電極間の視床組織を破壊する。また、視床刺激術とは異なり、不可逆的な治療となるため、位置特定が正確でなかった場合は合併症 (構音障害、認知機能障害、高次機能障害、脱力、意識障害、顔面神経麻痺、半身不全麻痺等) が発現するリスクがある。このように合併症の頻度が高いため片側のみ行い、一般的には両側視床破壊術は実施されない。したがって、視床破壊術においては、正確に視床を破壊することが重要である。

視床破壊術 (ガンマナイフ) は、ガンマ線ビームを治療ターゲットに集中して照射し、細胞死を引き起こす治療方法である。本治療法は穿頭手術を行うことなく視床を破壊できる利点があるが、被ばくリスクがあること、及び治療中に標的部位を確認することができないため照射の正確性に問題があることが指摘されている。また、破壊進行に長期間 (中央値は数箇月間であり、3 か月から 1 年程度の長い時間) 必要となることから、現在ではほとんど実施されておらず、Vim-DBS や視床破壊術 (高周波) など穿頭による定位脳手術を行うにはリスクが高いと考えられる高齢者や医学的条件 (抗凝固剤治療を受けている等) の患者に限定されている。

近年、MR 診断画像分析の向上と電気生理学的位置特定の技術が進歩し、外科治療の対象となる部位特定の精度が向上してきたことにより、上述した視床破壊術の弱点を克服すべく、MR ガイド下で治療ターゲットを特定し、周辺部位への悪影響を最小に留めつつ、治療ターゲットを限定的に破壊する MR ガイド下集束超音波治療器の開発が進められ、穿頭しない視床破壊術として期待されている。

2016年10月時点において、不具合に関する行政への報告はない。

表2. 海外における承認状況

承認状況	承認日	使用目的
欧州	2012年11月	本態性振戦、パーキンソン病振戦、神経障害性疼痛等の脳神経障害の治療目的で、視床、視床下核、淡蒼球領域を治療標的とする。
米国	2016年7月 P150038	22歳以上の薬剤難治性本態性振戦患者への片側視床破壊術の適用
カナダ	2016年5月 License number: 96969	22歳以上の薬剤難治性本態性振戦患者への片側視床破壊術の適用
韓国	2015年11月 SH15-1716Ho	運動障害、神経障害性疼痛、強迫性障害患者に対する大脳基底核、大脳辺縁系を治療標的とする。

(3) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概要>

性能に関する規格として、焦点位置精度、電子的ステアリング機能、トランスデューサ出力効率、焦点の大きさ、キャビテーション検出機能が設定された。詳細については、ロ. 設計及び開発に関する資料 (7) 性能の項で後述する。ExAblate 2000で設定された音響カップリング検出は、① 本品はトランスデューサと頭皮間に脱気水を充填することで音響インピーダンスの整合をとるため、空気層の混入リスクは無視できること、② 頭蓋骨での反射が大きいため、反射波形による音響インピーダンスの整合の異常を検出することができないことを理由に設定されなかった。

患者テーブル、フロントエンドキャビネット、エレクトロニクスキャビネット、水冷却キャビネット、1.5 T 専用頭部コイル及び操作卓の安全性に関する規格について、電気的安全性に関する規格として、IEC60601-1 : 2005 「Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance」、電磁両立性に関する規格として、IEC60601-1-2 : 2007 「Medical electrical equipment - part 1-2: general requirements for basic safety and essential performance - collateral standard: electromagnetic compatibility - requirements and tests」が設定された。また、個別規格として、IEC60601-2-62 : 2013 「Medical electrical equipment - Part 2-62: Particular requirements for the basic safety and essential performance of high intensity therapeutic ultrasound (HITU) equipment」が設定された。

本品の定位脳固定フレームの安全性に関する規格について、生物学的安全性に関する規格として、ISO 10993-1:2009 「Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process」、エチレンオキサイド滅菌残留物に関する規格としてISO10993-7:2008 「Biological evaluation of medical devices -Part 7:Ethylene oxide sterilization residuals」が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、後述の「ロ.設計及び開発に関する資料 (7) 性能」における審査の結果、「性能及び安全性に関する規格」として以下の項目を追加することで、当該規格の設定項目及び規格値について特段の問題はないと判断した。

性能及び安全性に関する規格として追加した項目

安全機能に関して、トランスデューサ出力モニタリング機能、水冷却キャビネットの異常検出機能、患者の動き検出機能及びトランスデューサ位置検出機能、本品とMR装置の併用に関して、MR装置のソフトウェアとの適合性、MR温度変化測定精度及びMR温度画像処理時間、並びに治療計画及び治療を行なうためのソフトウェアに関して、トランスデューサ位置検出スキャン機能、MRスキャンの中心周波数測定と決定機能、治療計画用MR画像撮像と標的位置の特定機能、治療標的領域の中心位置の特定機能、CT画像の取込み機能、No Pass Region (NPR) の指定機能、温度領域の設定機能、治療パラメータの設定機能、治療当日MR・CT・事前撮像MRの座標軸整合機能、MR画像上の基準マーカー設定機能、治療領域設定機能、石灰化領域設定機能及び照射レベル設定機能が追加で設定された。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 物理的、化学的特性

<提出された資料の概要>

本品は原材料等の物理的、化学的特性が医療機器としての本質に係るものではないこと、リスクマネジメントにおいても材料の特性に関連するハザードはないことが説明され、本項は省略された。

<審査の概略>

総合機構は、上記の省略理由について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概要>

患者テーブル、フロントエンドキャビネット、エレクトロニクスキャビネット、水冷却キャビネット、1.5 T 専用頭部コイル及び操作卓について、性能及び安全性に関する規格に設定された電気的安全性及び電磁両立性に関する規格 (IEC60601-1 : 2005、IEC60601-1-62 及び IEC60601-1-2) に適合することを示す資料が提出され、全ての規格に適合することが示された。当該資料以外に、1.5 T 専用頭部コイルに関する電気的安全性に関する資料として IEC 60601-2-33: 「Medical electrical equipment - Part 2-33: Particular requirements for the basic safety and essential performance of magnetic resonance equipment for medical diagnosis」が、電磁両立性に関する資料として IEC60601-1-2 : 2007 「Medical electrical equipment - part 1-2: general requirements for basic safety and essential performance - collateral standard: electromagnetic

compatibility - requirements and tests」が提出され、両規格に適合することが示された。

<審査の概略>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

定位脳固定フレームのヘッドピンは、患者頭蓋骨をフレームに固定するため頭蓋骨に一時的接触すると申請者は説明したが、生物学的安全性を担保する資料は提出されなかった。

<審査の概略>

総合機構は、定位脳固定フレームのヘッドピンは、患者頭蓋骨をフレームに固定するため頭蓋骨に一時的接触するため、生物学的安全性に関する評価資料の提出を申請者に求めた。また、ヘッドピンを頭蓋骨まで到達させる使用方法から、ヘッドピン部は単回使用とすることが好ましい旨申請者に伝えた。

それに対し申請者は、定位脳固定フレームのヘッドピンの原材料に関する申請書上の記載を明確にするとともに、生物学的安全性に関する評価資料として、細胞毒性試験、感作性試験及び刺激性/皮内反応試験の試験成績書を提出し、ISO 10993-1:2009「Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process」に適合していると説明した。ヘッドピンの単回使用に関しては、エチレンオキサイドガス滅菌を行い、単回使用にする旨が回答され、無菌性保証水準（SAL）を担保するためのバリデーションに関する宣言書、残留エチレンオキサイド及びエチレンクロロヒドリンの試験結果を示す報告書、並びに滅菌バリデーション基準：ISO 11135-1:2007への適合を示す文書を提出した。

総合機構は、提出された生物学的安全性に関する資料について審査した結果、本品の生物学的安全性に特段の問題はないと判断した。

(4) 放射線に関する安全性

<提出された資料の概略>

本品は放射線を放出する医療機器ではないことから本項は省略された。

<審査の概略>

総合機構は、放射線に関する安全性に関する資料を省略することについて、特段の問題はないと判断した。

(5) 機械的安全性