

<提出された資料の概略>

本品の機械的安全性に関しては、「電気的安全性及び電磁両立性」の項に記載した規格への適合を示す資料において、本品の機械的安全性に関する項目が併せて評価されており、本項の資料としては省略された。

<審査の概略>

総合機構は、機械的安全性に関する申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

(6) 安定性及び耐久性

<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の原材料のポリアセタールの安定性について、「医療機器製造販売承認(認証)申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」(平成24年12月27日付け薬食機発1227第5号通知)1項に該当するため、安定性試験の試験成績書を申請資料として添付されなかった。なお、定位脳固定フレームのヘッドピンの有効期間は、製造日から3年間を定めている。

メンブレンに関しては患者毎の単回使用である旨が説明され、本品の使用を模擬した動物試験(頭蓋骨冷却機能の検証)において、治療中を通して脱気水が水漏れ等せずに使用できることを確認していると説明された。

また、本品のポリアセタール以外の原材料に関しては、性能及び安全性に影響を及ぼすような材質劣化を生じる原材料を使用していない旨を説明し、安定性に関する資料は提出されなかった。

<審査の概略>

総合機構は、本品の安定性及び耐久性に関する申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

(7) 性能

<提出された資料の概略>

機器の性能を裏付ける資料として、本品の特性に鑑み重要な性能について、*in vitro* 試験における、焦点の集束能及び位置精度、加熱性能等の基本性能試験成績に加え、動物を用いた脳組織の加熱・壊死性能及びMR装置との併用試験の試験成績が提出された。超音波照射に対する安全性に関する試験として、キャビテーション検出性能試験が提出された。さらに、有効性及び安全性の確認として、動物を用いて使用を模擬した試験成績が提出された。具体的な試験項目は以下のとおりである。

【本品の基本性能】

- 1) 焦点の集束能及び位置調整機能(電子的ステアリング機能)の検証

- 2) トランスデューサ位置検出機能の検証
- 3) 超音波照射位置精度の検証
- 4) 頭蓋骨を用いた収差補正機能の検証
- 5) 頭部固定方法の検証
- 6) トランスデューサ出力効率の検証
- 7) 焦点温度上昇の検証

【脳組織を加熱・壊死させる性能】

- 8) 熱凝固能の検証
- 9) 脳組織の局所的な熱凝固能の検証

【キャビテーション検出性能】

- 10) キャビテーション検出閾値の検証

【動物を用いた使用模擬試験】

- 11) 頭蓋骨冷却機能の検証

【MR 装置の併用試験】

- 12) MR 併用時の画像評価検証

【本品の基本性能】

- 1) 焦点の集束能及び位置調整機能（電子的ステアリング機能）の検証

本試験は、標的へ超音波を集束できること及び電子的ステアリング機能を用いて焦点位置を調整できることを確認するために実施された。水中のハイドロフォンを走査して焦点位置と焦点の大きさを実測し、その実測値とシミュレーション結果を比較し評価された。その結果、超音波は大きさ $1.3\text{ mm} \times 1.3\text{ mm} \times 2.6\text{ mm}$ の焦点に集束することが確認された。また、電子的ステアリング機能により、トランスデューサの自然焦点位置から $\pm 15\text{ mm}$ の範囲で変位が可能なが示された。シミュレーションとの比較評価では、超音波の集束の実測値とシミュレーション結果の差は $\pm 10\%$ の範囲内であること、焦点の大きさがシミュレーション結果と一致することが示された。なお、焦点位置以外のホットスポット（焦点強度の 10% 以上の強度をもつスポット）は発生しないことも確認されている。

- 2) トランスデューサ位置検出機能の検証

本試験は、本品のトランスデューサの位置情報が、MR 画像上で正確に反映されることを確認するために、MR 画像上でトランスデューサに搭載されている4つのトラッキングコイルの位置関係等を測定することで、トランスデューサの位置を精度・再現性よく検出できていることを評価した。その結果、トランスデューサ位置検出の精度は、本品が想定しているトランスデューサの設置範囲において $\bullet\text{ mm}$ 程度であることが示された。また、再現性も示された。

- 3) 超音波照射位置精度の検証

本試験は、ヒト軟組織に近い音響特性を持つファントム（以下、「ファントム」という。）を用い、電子的ステアリング機能による照射位置決め精度及び再現性を確認する目的で実施された。

MR画像上に設定した標的に対して、治療時の焦点位置の調整手順と同様、電子的ステアリング機能を用いて照射位置を調整した後に照射し、照射位置とMR画像上に設定した標的を比較し評価された。その結果、差分の最大値は●mmであった。なお、要求仕様は2mm以内としている。また、同じ照射位置を同じ照射条件で操作を繰り返して照射した際の差分は最大●mmであった。

4) 頭蓋骨を用いた収差補正機能の検証

本試験は、ヒトの頭蓋骨（脳実質を含まない頭蓋骨のみ）を用い、頭蓋骨を通過して超音波を焦点に集束できるかを確認するために実施された。収差補正機能を用いた場合と用いない場合の音場をマイクロフォンにより測定し、両者の音場を比較し評価された。その結果、収差補正機能を用いることにより、音圧のピークは●%程度の改善が示された（図5）。焦点の形状及び大きさを水中における結果と比較し評価したところ、焦点の形状及び大きさも改善され、両者は近い値となった。また、本機能により作り出された音場では、二次的なホットスポット（焦点強度の10%以上の強度をもつスポット）は生じなかった。加えて、頭蓋骨を通過した際の、脳中心部領域に伝播する超音波伝播の度合いを評価するために、頭蓋骨の異なった場所を超音波ビームが通過するよう繰り返し測定した。その結果、本品での使用を想定している周波数帯（620～720kHz）での焦点ピーク強度は●%まで減衰することが示された。

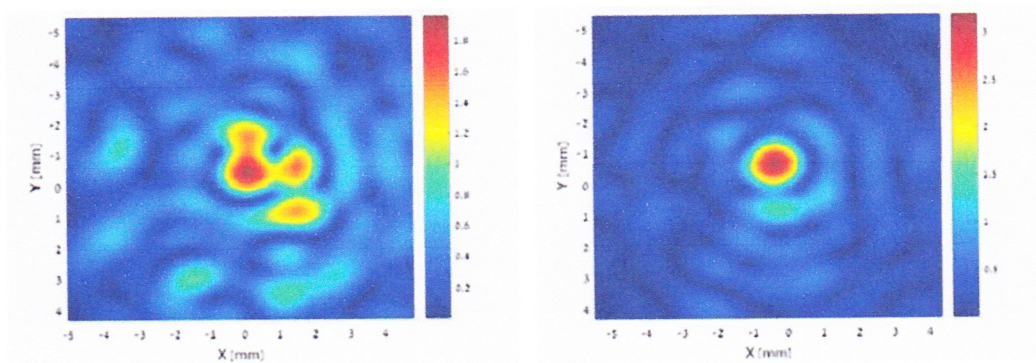


図5. マイクロフォンの測定によるXY平面の音場
左：収差補正なしの場合、右：収差補正ありの場合

5) 頭部固定方法の検証

本試験は、定位脳固定フレームを用いて患者頭部を固定できることを確認するために実施された。●kgの負荷（頭の重さを想定）がかかった状態と負荷を取り除いた状態を繰り返

返し測定し、定位脳固定フレームを取り付ける患者テーブルに対する変位量から評価された。負荷が加わったときの変位は最大 1.5 mm であり、要求事項の 2 mm 以下を満たす結果であった。また、フレームによる MR 画像にアーチファクトは認められないことを確認した。

6) トランスデューサ出力効率の検証

本試験は、本品の使用範囲の周波数及びパワーレベルにおいて、校正されたトランスデューサが、要求される出力効率である規格値 90% 以上を供給できることを確認するために実施された。トランスデューサを脱気水で満たし、トランスデューサへの入力パワーに対する出力効率を測定した。その結果、本試験検体は周波数 1.5 MHz で出力効率が最大となり、その値は 95% であった。

7) 焦点温度上昇の検証

本試験は、ファントムを用いて、焦点の温度上昇を MR 温度画像で測定できるかを確認するために実施された。ファントム内に挿入した熱電対により測定した温度と MR 温度画像で測定した温度を比較し評価された。その結果、両者の差分は最大 0.5°C であり、要求仕様の 2°C 以内であった。また、温度は照射したエネルギー量に比例して上昇する傾向がみられた。

【脳組織を加熱・壊死させる性能】

8) 熱凝固能の検証

本試験は、開頭した生きたブタを用いて、超音波を頭蓋骨を通さずに照射し、脳組織の照射焦点領域内で不可逆的に熱凝固が生じることを、種々の条件で照射し、照射エネルギー量による焦点温度と熱凝固が生じた面積から評価した。その結果、集束超音波照射により熱凝固が生じること、照射エネルギー量に依存して熱凝固面積が増加することが示された。また、熱凝固面積の実測値との比較により、シミュレーションで算出された熱凝固面積を検証したところ、シミュレーションより実測した熱凝固面積の方が大きい結果であった。これは、本試験が開頭したブタを用いたため、シミュレーションでは考慮されている頭蓋骨での超音波の減衰がないためであると考察された。

9) 脳組織の局所的な熱凝固能の検証

本試験は、開頭した生きたブタを用いて、脳組織に対して局所的に熱凝固ができることを確認するために実施された。超音波エネルギーを上げながら照射し、局所的に脳組織を熱凝固できることを評価し、MR 画像と病理検査所見を比較することで照射後の脳組織を評価した。その結果、集束超音波を照射することで脳組織を熱凝固できることが示され、MR 画像で確認できる熱凝固領域は、病理検査所見において組織の壊死を観察した位置と相関する結果であった。

【キャビテーション検出性能】

10) キャビテーション検出閾値の検証

本試験は、生きた開頭したブタを用いて、キャビテーション検出機能が有効かを確認するために実施された。A~C の3つの条件（表3.）で試験を行い、キャビテーション検出能を確認するとともに、キャビテーション機能により安全に組織を熱凝固できることを MR 画像解析、肉眼的所見、顕微鏡的所見及び病理学的検査により確認した。

表3. キャビテーション検出能試験の試験条件

Group A	5つの照射領域、超音波照射パラメータはキャビテーション閾値以下で安全機能を ON の状態
Group B	7つの照射領域、超音波照射パラメータはキャビテーション閾値以上、安全機能を ON の状態
Group C	2つの照射領域、キャビテーション安全機能の OFF に設定し、キャビテーション閾値を越える高い出力

その結果、Group A ではキャビテーションは検出されず、Group B 及び C ではキャビテーションを検出し、操作画面上にキャビテーション検出素子の受信信号のスペクトラムが表示されることが示された。

また、MR 画像解析と肉眼的所見及び顕微鏡的所見による病理学検査によると、キャビテーション安全機能を使用した Group A 及び B は、標的領域を超えた位置が加熱により損傷した箇所はなく、治療による組織の加熱・壊死は照射領域に明確に限定されていた。また、治療領域とそれ以外の領域との境界は、両者とも同様であった。キャビテーション安全機能が動作しない Group C では、大量の出血が認められる結果であった。この結果から、キャビテーション検出能は適正であり、当該機能を使用することで、安全に組織凝固が可能であることが示された。

【動物を用いた使用模擬試験】

本品を用いた治療において、頭蓋骨の温度上昇の安全性及び次の照射までの冷却待ち時間の設定について、適正な使用方法を確認するために、実臨床での使用条件を模擬した動物試験が実施された。

11) 頭蓋骨冷却機能の検証

本試験は、ブタとサルを用いて使用方法を模擬し、MR 装置の温度測定精度、頭蓋骨と近傍組織を、メンブレン内を循環する循環水で冷却できること及び次の照射までの冷却待ち時間の見積もりができることを確認するために実施された。

ブタを用いた試験は、頭蓋骨近傍の MR 装置の温度測定値精度を、頭蓋骨近傍に取り付けた熱電対による温度測定値と MR 装置の温度測定値を比較し評価された。その結果、熱電対による温度測定値と頭蓋骨外側の MR 装置の温度測定は一定程度の相関があることが

示され、動物の頭蓋骨近傍で MR 装置により温度測定ができることが示唆された。

サルを用いた試験は、以下の2点を評価した。

- ① 次の照射までの待ち時間を見積もるために使用するシミュレーションの精度を、頭蓋骨近傍に取り付けた熱電対による温度測定値とシミュレーション結果を比較し評価
- ② シミュレーションを用いて算出した次の照射までの待ち時間の精度を、頭蓋骨近傍温度の冷却時間の実測値とシミュレーション結果を比較し評価

その結果、①は、シミュレーション結果の方が熱電対による温度測定値より高い温度である傾向が示された。②は、両者ともに照射終了後、約 10 秒でほぼ照射前の定常状態の温度に戻り、シミュレーションを用いて次の照射までの待ち時間を算出できることが示唆された。

【MR 装置の併用試験】

12) MR併用時の画像評価検証

本試験はファントムを用いて、本品の 1.5T の MR 装置と 3.0T の MR 装置で治療に用いる MR 画像を取得できるかを確認するために実施された。その結果、ファントム内の著しい不均一や画像の歪みといった画像アーチファクトは観察されず、1.5T 及び 3.0T において温度モニタリングに必要な画質を得られることを確認した。

<審査の概略>

総合機構は、以下の評価資料の提出及び申請者の見解を求めた。

- 1) 治療計画等を担うソフトウェアの評価資料の提出
- 2) 安全機能に関する評価資料の提出
- 3) 性能試験の妥当性
- 4) 併用 MR 装置の特定方法の妥当性

1) 治療計画等を担うソフトウェアの評価資料の提出

総合機構は、治療画像準備、治療計画及び治療照射時には操作卓のパーソナルコンピュータにインストールしたソフトウェアを用いて操作することから、当該ソフトウェアに関する評価資料の提出を求め、併せて治療計画及び治療を担うソフトウェアの機能について「性能及び安全性に関する規格」に設定することを指示した。

それに対し、申請者は以下のとおり回答した。治療時に使用するソフトウェアの評価資料として、治療フローとソフトウェアタスクに係る資料及び試験成績を提出する（試験成績の概要は後述）。また、総合機構の指摘の通り、本品の治療には操作卓のソフトウェアは必須であることから、「性能及び安全性に関する規格」に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機能、治療計画用 MR 画像撮像及び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) の設定機能、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、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を設定する。

<追加で提出された資料の概要>

- ① トランスデューサ位置検出スキャン機能
トランスデューサ位置を検出し、装置座標とMR画像座標の整合がとれ、操作卓に自然焦点位置が表示されることが確認された。
- ② MRスキャンの中心周波数測定機能
中心周波数を測定し記録できることが確認された。
- ③ 治療計画用MR画像撮像及び標的位置の特定機能
治療計画用のMR画像の保存、コロナル画像の生成、及びMR画像撮像範囲の操作者が指定できることが確認された。
- ④ 治療標的領域の中心位置の特定機能
自然焦点位置と治療標的位置の座標を認識できること及び標的位置がMR画像上で認識できることが確認された。
- ⑤ CT画像の取込み機能
CT画像の取込み、保存及びMR画像との座標軸整合ができることが確認された。
- ⑥ No Pass Region (NPR) の設定機能
NPRを避ける照射経路を設定できることが確認された。
- ⑦ 温度領域の設定
MR画像に温度モニタ領域の設定ができることが確認された。
- ⑧ 治療パラメータの設定機能
初期値表示、設定値の表示及び操作者の変更パラメータの格納ができることが確認された。
- ⑨ 治療当日MR画像、CT画像、事前撮像MR画像の座標軸整合
CT値によるセグメント化、CT画像と治療当日MR画像のレジストレーション、及びレジストレーションの修正ができることが確認された。
- ⑩ MR画像上の基準マーカー設定機能
基準マーカーの設定と表示ができることが確認された。
- ⑪ 治療領域設定機能
治療領域の設定と表示ができることが確認された。
- ⑫ 石灰化領域設定機能
石灰化領域の設定と表示ができることが確認された。
- ⑬ 照射レベル設定機能
照射レベル (Align Level, Verify Level, Treat-low Level及びTreat-high Level) の照射パラメータ設定・表示・変更、標的位置・照射経路、トランスデューサエレメントの位相・振幅情報の表示、超音波照射、MRモニタ画像撮像・表示、動き検出機能の動作、温度変化の表示、

熱線量の表示及び次の照射までの待ち時間の計算ができることが確認された。

申請者の回答に対し総合機構は、提出された評価資料は、治療フローに基づき治療画像準備、治療計画及び治療照射をソフトウェアが担う機能について評価されており、特段の問題はないと判断した。また、申請者が「性能及び安全性に関する規格」に設定した項目についても、治療時にソフトウェアが担う機能が設定されていることから、特段の問題はないと考える。

2) 安全機能に関する評価資料の提出

安全かつ適切に治療を行うための安全機能として、キャビテーション検出機能、トランスデューサ出力モニタリング機能、冷却装置の異常検出機能、患者の動きモニタリング機能等を有するが、キャビテーション検出機能以外の評価資料は提出されていない。そのため、総合機構は、評価資料が提出されていない安全機能についての評価資料の提出を求め、併せて「性能及び安全性に関する規格」に設定することを指示した。

それに対し、申請者は以下の通り回答した。安全機能の評価資料として、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、及び患者の動き検出機能の試験成績を提出する（試験成績の概要は後述）。また、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を「性能及び安全性に関する規格」に設定する。

<追加で提出された資料の概要>

① トランスデューサ出力モニタリング機能

本試験は、照射中のトランスデューサ圧力素子のチャンネルの出力値をモニタリングし、許容範囲を越えた場合（設定の \blacksquare %以上又は \blacksquare %以下）に照射を停止できることを確認するために実施された。ON状態のエレメントの総出力値に対し、許容範囲を越える条件を模擬し評価された。その結果、ON状態のエレメントの総出力値は検出され、許容範囲を越えると照射が停止されることが示された。

② 水冷却キャビネットの異常検出機能

本試験は、水冷却キャビネットと患者テーブルのメンブレンを循環する脱気水の水漏れが検出できることを確認するために実施された。圧力センサの上限値及び下限値、並びに温度センサの上限値及び下限値を模擬し、水冷却キャビネットの制御盤エラーメッセージ、脱気水の循環の停止、操作卓上にある水冷却コントローラの表示及び警告音の動作を評価した。その結果、全てが想定通りの動作をすることを確認した。また、循環する脱気水の温度を測定する温度センサの表示精度は $\pm 1^{\circ}\text{C}$ であった。

③ 患者の動き検出機能

本試験は、治療中の患者頭部の動きが検出できることを確認するために実施された。MRモニタ画像データを用いて、基準マーカを設定し、初期画像を基準に撮像されたMR画

像の基準マーカの位置ずれ量を、時系列のMR画像毎に比較し評価された。その結果、基準マーカのずれが2mm以上になると警告が表示されることが示され、要求事項の2mm以内の患者の位置ずれを検出できることが示された。

申請者の回答に対し、総合機構は、提出された試験成績により、治療時の基本的な安全性を担保するための安全機能は評価されており、特段の問題はないと判断した。また、申請者が「性能及び安全性に関する規格」に設定した項目についても特段の問題はないと考える。

3) 性能試験の妥当性

本品は、開頭することなく、MR画像を見ながら超音波を治療ターゲットであるVim核に集束させて照射部位を加熱・壊死させるが、照射位置がずれて近接組織を照射することによる合併症が懸念される。そのため、1024個のエレメントを有するヘルメット形状のトランスデューサが治療ターゲットに見合う大きさの焦点を形成できること、治療ターゲットに焦点位置が決められること、治療ターゲット及び治療ターゲット近傍の温度モニタリングができること、脳組織を加熱・壊死できることが重要であると考えられる。提出された資料から、焦点の大きさが1.5mm×1.5mm×3.0mm以内、照射位置決め精度は2mm以内、MR温度測定は上昇温度測定誤差が2℃以内、動物試験において集束超音波を用いて標的部位の脳組織を加熱・壊死できること等が確認できる。しかしながら、治療ターゲットであるVim核の大きさと比較して照射位置決め精度の誤差が大きいこと、また、上昇温度誤差や脳組織を加熱・壊死できる性能等は、ファントムや開頭した動物等で確認され、超音波が頭蓋骨を通過していない等、試験条件が臨床使用とは異なり、実臨床を模擬した試験系ではない。総合機構は、これらの試験成績をもって、臨床使用上の性能及び安全性を許容できるとする妥当性について、申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

超音波を集束させて組織を加熱・壊死させる技術は、ExAblate2000でも確立した技術であるが、本品は、開頭せずに頭蓋骨を通して超音波を集束させて視床を破壊するため、超音波を吸収かつ屈折する頭蓋骨を通過させて集束させる性能が求められる。また、既存の集束超音波治療器と比較して、脳の視床という小さい部位を治療ターゲットにしていることからより厳密な照射位置決め性能が要求される。長年の研究を通じて様々な試験を実施し、一定程度の照射位置決め精度、超音波集束能、温度測定能に関する精度を担保しているが、装置の性能のみにより、治療に要求される性能を担保するには限界がある。そのため、低い照射エネルギーで照射位置を決定し、患者とコミュニケーションをとり振戦の症状緩和の治療効果を確認する治療方法で、治療機器としての有用性を確保している。

主な治療手順：

治療準備時に、MR画像を用いて焦点位置を確認する。

治療時には、神経核に影響を与えない低い照射エネルギー（熱効果が可逆的な範囲）にて、

治療ターゲットの温度を 40～45℃程度にして焦点位置決め及び形状の確認を行う。さらに、標的領域の神経を刺激する照射エネルギーで照射し治療ターゲットを 45～50℃程度にして焦点形状の確認と患者の反応から焦点位置を確認する。

その後、治療ターゲットを 51～60℃程度とし、治療照射により治療ターゲットの組織を加熱・壊死させる。治療中は、患者は覚醒下で医師等とコミュニケーションをとり、患者の神経学的反応（Vim 核に隣接する体性感覚、運動感覚への影響）を確認しつつ、治療効果を確認する。また、照射停止ボタンを、患者自身、操作者及び付き添い人が持ち、緊急停止が可能である。

組織の熱凝固の温度との関係については、S.A Sapareto and W.C. Deweyの式²が知られており、この式より、細胞組織を壊死させるために必要な時間は、43℃で240分、45℃で60分、51℃で55秒程度であると考えられる。焦点位置決め及び形状の確認においては、最大60秒間の超音波照射で40～45℃程度にするため、細胞組織の壊死が生じない温度・時間の条件である。このため、組織が可逆的な状態での温度上昇が得られ、確認段階においては十分に安全であると考えられる。

治療においては、51～60℃にするため、55秒程度以上の照射により細胞組織の壊死が得られると考えられ、本品により十分治療効果が得られると考えられる。

上述の使用方法を使用者にトレーニング等で徹底することで、臨床使用上求められる照射位置決め性能、脳組織の加熱・壊死性能等の性能及び安全性を担保できると判断している。なお、この使用方法については、本品の海外における使用方法と同じであり、照射位置決め等に関する大きな問題は現時点までに報告されていない。

申請者の回答について、総合機構の見解は以下のとおりである。機器の性能及び安全性は実施した試験成績によって担保されるものと考えられるが、現時点での技術レベルに鑑み、試験成績のみによる担保には限界があるとする申請者の説明は理解できる。

また、本品の使用方法に定めている位置決め及び形状確認のための温度領域(40～45℃)、並びに治療時の温度領域(51～60℃)の設定は、妥当と考える。以上より、MR画像を用いて焦点位置を確認しながら、神経核に影響を与えない低い照射エネルギーで照射位置決めを慎重に行った後に、治療の照射に移行する手順を周知、徹底すること、治療の照射は、常に更新されるMR画像を確認し、患者とコミュニケーションをとりながら治療効果が得られていることを確認することにより、臨床使用上の安全性は確保できると判断した。そのため、申請者が説明するのとおり、使用方法を徹底するためにトレーニングを実施することが必要と考える。

4) 併用MR装置の特定方法の妥当性

総合機構は、本品は、治療中に常に更新されるMR画像を確認しながら焦点の位置決め、