

超音波照射をするため、本品の性能及び安全性の担保は、MR装置の性能に依存しているにも関わらず、併用するMR装置を機種で特定する必要がないとする妥当性について見解を求めた。

それに対し、申請者は以下の通り回答した。

本品との併用に特化した性能、機能を MR 装置に必要とするものではないが、総合機構の見解のとおり、本品の使用において、常に更新される MR 画像の情報を確認しながら照射の位置を決め、治療照射を行なうため、より性能の良い MR 装置が求められるところである。実際に MR 装置は、各社がより精度のよい装置を開発するため、性能が向上している。したがって、MR 装置を機種として特定するのではなく、本品の治療に求められる性能を、「性能及び安全性に関する規格」に明確に規定することにより、併用する MR 装置を特定することとし、現時点での使用可能な MR 装置については、添付文書に記載することとした。

本品の性能及び安全性を担保するために求められる MR 装置の性能は、MR 温度変化測定精度、MR 温度画像撮影処理時間及び本品と MR 装置のソフトウェアとの適合性と考え、これらを「性能及び安全性に関する規格」に設定し、該当する併用 MR 装置の接続性及び MR 温度画像撮影処理時間の試験成績を提出する。なお、MR 温度変化測定精度については申請時に試験成績を提出している。

＜追加で提出された資料の概要＞

① MR 装置のソフトウェアとの適合性

本試験は、本品と MR 装置の接続性を確認するために、ファントムを用いて制御信号等を本品から MR 装置へ、MR 装置から本品へ送受信し評価された。その結果、MR スキャンの開始コマンド、MR 信号受信中を示す Status 信号、データの双方向通信等が確認され、治療手順を実施可能であることが示された。なお、本試験は 1.5T 及び 3.0T の MR 装置で実施された。

② MR 温度画像撮影処理時間

本試験は、治療中にリアルタイムの温度画像が更新されることを確認するために実施された。MR 装置においてデータ収集をする時間と、本品でのデータ処理総時間（データ転送、本品での温度変化算出及び後処理・表示）を測定し評価された。その結果、MR 温度画像の更新時間は●秒以下であり、要求事項の●秒以下を満足する結果であった。なお、本試験は、1.5T 専用頭部コイルが 2 チャンネルの受信ポートをもつため 1.5T の MR 装置との併用がワーストケースになることから、1.5T の MR 装置と併用して実施された。

申請者の回答に対する、総合機構の見解は以下のとおりである。

総合機構は、本品は、治療中に常に更新される MR 画像や MR 温度測定画像を確認しながら治療をおこなうため、一般的には MR 装置を機種で特定して担保すべきと考える。しかしながら、MR 装置で行うことは照射の位置決め及び温度上昇のモニタリングであり、併

用される MR 装置には、本品との併用に際して特化した性能や機能が必要とはならないこと、本品の現時点での照射位置決め精度等の限界を、上述の通り使用方法にて規定することにより補っていることに鑑み、より性能のよい MR 装置と併用することで、照射位置決め精度等が向上することや、治療時間を短縮できること等が考えられる。したがって、MR 温度変化測定精度、本品と MR 装置の接続性及び MR 温度画像撮影処理時間を規定することにより、MR 装置を機種で特定せずとも性能及び安全性を担保できるようにする方法もあり得ると判断した。

MR 装置の性能のうち、静磁場強度の違いについては得られる画質（空間分解能等）が大きく異なるため、1.5T の場合には 1.5T 専用頭部コイルを使用することにより、画質を向上させることとしている。臨床試験は 3.0T の MR 装置で行っているが、非臨床試験においては 1.5T と 3.0T の装置を用いて、申請者が要求仕様に設定した温度変化を検出可能な画質が得られることが確認されている。このため、定められた使用方法で使用する限りにおいては、1.5T 及び 3.0T の MR 装置は使用可能であると考える。

以上より、「性能及び安全性に関する規格」に本品との併用に求められる MR 装置の性能を追加設定すること、現時点で使用可能な MR 装置の機種を添付文書に記載することをもって、併用 MR 装置の特定方法は妥当であると判断した。

その他、提出された性能に関する資料及び新たに提出された評価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。なお、総合機構は、申請者がキャビテーション検出閾値の検証の試験目的で説明されている臨床研究において、治療 48 時間後に標的領域に出血が生じた有害事象については、後述の海外臨床試験の安全性に関する審査を踏まえ、総合的に検討することが妥当と考えた。

ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概要＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

＜審査の概略＞

総合機構は、基本要件への適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概要＞

ISO 14971 「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出され

た。

＜審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメント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。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料及び本品の滅菌方法に関する資料が提出された。

＜審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣がみとめる資料

本品の有効性及び安全性を確認する資料として、海外ピボタル臨床試験の試験成績及び臨床評価報告書が提出された。海外ピボタル臨床試験は本態性振戦を対象とした臨床試験であり、臨床評価報告書はパーキンソン病の振戦への適応拡大に関する臨床データで構成された。

(1) 臨床試験の試験成績

1) 試験デザイン及び方法

① 試験方法

海外ピボタル臨床試験（以下、「本臨床試験」という。）は、「薬剤難治性の本態性振戦の患者に対する本品を用いた片側視床破壊術治療が安全に実施できることを検証するとともに、本品の有効性及び安全性を評価すること」を目的としている。対象を薬剤難治性本態性振戦の患者として、出力ゼロの疑似治療を受けた対照群（以下「Sham 群」という。）を設定した前向き多施設共同 Sham 対照ランダム化評価者二重盲検試験として、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）の患者に対し行われた。観察期間 3 か月時点の盲検の解除の後、Sham 群 19 例のうち 18 例、試験群 55 例のうち 2 例が本品による治療を受けた。また、試験群 55 例のうち、主要有効性評価を実施する治療 3 か月後の観察に参加しなかった 2 例、再治療を受けた 2 例、他の治療を受けた 1 例、6 か月後観察に参加しなかった 1 例の計 6 例を脱落として、49 例について 12 か月までの観察を行った。本臨床試験のデザインの概要を表 4.、治療の流れを表 5.、被験者の内訳を図 6.に示す。

表4. 海外ピボタル臨床試験 試験方法概要

項目	概要
スポンサー	InSightec Ltd.
法的根拠	米国 FDA 21CFR 812 に適合した IDE# G120046 に基づく臨床試験
試験の目的	薬剤難治性の本態性振戦患者に対する本装置を用いた片側視床破壊術治療が安全に実施できることを検証する共に、本品の有効性と安全性を評価することである。
試験の種類	<ul style="list-style-type: none"> • 前向き・多施設 • 無作為 Sham コントロール（試験群 3 : Sham 群 1 の割合に無作為に割り当て） • 二重盲検（盲検は被験者・各施設評価者・コアラボの評価者） • クロスオーバー（治療 3か月後、Sham 群被験者の本治療可）
試験対象	<p>薬剤難治性本態性振戦の患者 （薬剤難治性は、異なる2種類の適切な薬剤治療を適切な用量で試行したにも関わらず振戦が継続した場合として定義）</p>
症例数	74 例 (ITT:Intent-to-Treatment)
検査・観察項目	CRST ^f 、QUEST ^g 、PHQ-9 ^h 、画像診断 (MR, CT)、診察 有害事象等安全性
治験期間	2013 年 8 月～2015 年 9 月 (1 年間の観察期間を含む)
実施施設	米国 5 施設、カナダ 1 施設、韓国 1 施設

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

^g QUEST : Questionnaire for Essential Tremor、本態性振戦患者の生活の質についての自己記入式質問票。

^h PHQ-9 : Patient Health Questionnaire-9、うつ病性障害に関わる 9 つの質問項目を抽出して作成された自己記入式質問票。

主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 病歴、及び運動障害専門の神経内科専門医又は脳神経外科医により本態性振戦と確定診断されている。 少なくとも 2 つの薬剤の適切な投薬試行に対して難治性の振戦であり、プロプラノロール（アロチノロールを含む）又はブリミドンを第 1 選択薬剤とする。適切な投薬試行とは、投与量を決めるための各薬剤の治療的用量又は副作用発症用量とする。 本臨床試験に同意した日から 1 か月間の投薬安定化期間の後、投薬が安定した状態になっている。 視床の Vim 核を ExAblate 装置の標的にすることができる。すなわち、視床領域が MRI 上で明確に描出され、標的部位の位置決めのために、脳の前交連と後交連をつなぐ線を正確に測定ことができる。 治療中の感覚（痛みなど）を伝えることができる。 薬物治療にもかかわらず、本態性振戦による顕著な能力障害が生じている。 臨床試験担当チームの 2 名により適用基準と除外基準に適合していることが合意されていること。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 過去 12 か月以内に、アルコール又は薬物乱用に該当する振る舞いを示す。 MR 画像撮影の禁忌事項に該当する被験者。心臓ペースメーカー等の MRI 不適合の金属製埋め込み医療機器を使用、体重制限を超える等。 異常出血、凝固異常、又は頭蓋内出血の病歴をもつ。 本品による治療の 1 週間以内前に抗凝固剤や抗血小板剤治療を受けているか、本治療の 1 か月以内に出血リスクの高まる薬剤の投与を受けている。 脳血管障害がある場合。 脳圧亢進をもつ被験者で、症状・徵候がコントロールされていない場合。長時間に渡る治療中に、静止背臥の姿勢を維持することができないか、又は耐える意思がない。 軽度の深さの鎮静剤投与では耐えることができないような著しい閉所恐怖症がある。 治験医師及びスタッフとの意思疎通ができない被験者。 過去 1 年間にてんかん発作の病歴がある場合。 精神病が現在認められるか、又はその病歴がある場合。鬱病を含め、「顕著な気分障害」がある被験者。 術中出血又は術後出血のリスクが高い場合。 深部脳刺激術を受けたことがある、又は基底核の定位脳アブレーションを以前に受けたことがある場合。 スクリーニング CT 画像 から計算した頭蓋骨密度比 (SDR) が 0.45 (± 0.05) 以下の場合。
観察期間	<p>治療後 1 年間</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要有効性評価：3 か月 安全性及び 2 次的有効性評価：1 年

検査・観察 項目及び時期	スクリーニング、ベースライン（スクリーニングから1か月の時点で、投薬が安定していることを確認）、治療から1週間後、1か月後、3か月後、6か月後、12か月後に観察／評価を実施する。
評価方法及び 評価基準 有効性	<p><u>主要有効性評価基準：</u> 振戦症状の程度を CRST を用いて 5 段階で評価する。試験群の治療 3 か月後時点において、治療照射を行った対側の上肢に対する CRST (Part A&B を適用) のベースラインからの変化が、Sham 群と比較して統計的に有意に差があること。</p> <p><u>二次的有効性評価項目：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) QOLⁱについての評価：上肢に関するQUESTの、治療実施前のベースライン値に対する3か月後の値の変化の程度を、試験群とSham群間での比較結果を評価 2) 効果持続性の評価：上肢に関するQUESTの、治療実施前のベースライン値に対する12か月後フォローアップまでの各測定値の変化量を評価 3) 被験者の日常的機能：CRST のパートC(サブスケール) を用いて、①12か月時点の値をベースライン値と比較、及び② 3か月フォローアップまでの試験群とSham群間での比較、の2つで評価
安全性	治療日から 1 年間のフォローアップ期間までの間ににおける本品／治療に関連する有害事象の発生率及び危害の重大さによって評価する。

表 5. 治療の流れ

項目	概略
治療前	<ol style="list-style-type: none"> 1. インフォームドコンセント取得 2. 選択基準・除外基準に基づくスクリーニング検査、CT画像採取 3. 投薬30日間安定の確認後のベースライン評価実施
無作為化	<ol style="list-style-type: none"> 1. 造影MR撮像、スクリーニング基準への適合の再確認 2. 試験責任医師が無作為化データベースにログインし、治療群割当を取得 ※この時点では試験責任医師はどちらの群の割当かはわからない
治療	<ol style="list-style-type: none"> 1. 剃髪、定位頭部フレーム取り付けによる頭部固定 2. 振戦症状のベースライン評価実施 3. MR画像を用いた治療計画（トランステューサ位置調整、標的領域の特定） ※この時点で試験群、Sham群割当が治療チームに伝えられる 4. 治療開始 <ul style="list-style-type: none"> ● 試験群、Sham群とも同じ手順で実施される。ただしSham群被験者の治療時には、超音波出力は常に「0」に設定される ● 低い照射出力で照射位置、形状を確認する

ⁱ QOL : Quality of life、生活の質。

	<ul style="list-style-type: none"> 出力を上げて照射、照射毎に被験者の神経学的徵候の検査を行い、照射位置が正しく、標的領域以外への影響がないことを確認する 治療照射毎に振戦症状の検査を実施（定位頭部フレームで頭部固定のまま、検査ベッド上で円を描く等）
治療後	<ol style="list-style-type: none"> MR画像を撮影し照射治療部位の確認を行う 被験者を患者テーブルから降ろし、定位脳手術フレームを外す プロトコルに従い、追跡調査を実施する
レスキュー治療	3か月後の観察において、Sham群被験者に対して開示し、希望がある場合には本品による治療を実施する



図6. 被験者の内訳

② 評価方法

本臨床試験における主要有効性評価は、治療照射を行った視床とは対側の上肢に対する3か月時点のCRST (Part AとPart Bを適用) のベースラインからの改善率と設定された。

CRSTは、American Academy of Neurology (以下、「AAN」という。) の本態性振戦治療ガイドラインで振戦症状の治療効果の指標として用いられており、振戦症状の治療改善の評価方法として確立した指標である。CRSTのPart Aは、静止時振戦(Rest)・姿勢時振戦(Posture)・動作時／企図振戦(Action/Intention)の3つに区分される症状の度合いを測定する項目であ

り、Part B は書くこと、円形・直線を描くこと及び水を注ぐ時の動きを評価する項目である。いずれも点数基準に従って、5 段階評価でスコアリングされ、低い点数であるほど症状の程度が軽いことを示す。

本臨床試験は、Part A と Part B を併せて評価することで、3 つの振戦要素（Tremor）と 3 つの動き機能（Motor）の両方を評価できる指標となっている。また、副次評価項目には、本態性振戦患者の生活の質を評価する QUEST（自己記入式質問票）、CRST の Part C（被験者の日常的活動）が用いられ、これらもベースラインからの改善率が評価された。

なお、CRST は、手順に従い撮影されたビデオを用いて、トレーニングを受けたコアラボ担当者がスコアリングした。コアラボの担当者は盲検化の対象となっており、評価者によるスコアのばらつき要因が排除されるよう設計された。

③ 結果

1) 有効性

主要有効性評価項目及び二次的有効性評価項目に関する両群間の比較を表 6.に示す。主要有効性評価項目は、試験群では 47.7% の改善、一方、Sham 群では -0.07% であり、Sham 群に対して有意に改善していることが示された ($P < 0.001$)。また、二次的有効性評価項目においても、全ての項目において、Sham 群に対して有意に改善が示された。さらに、主要評価項目について 12 か月までの改善が認められ、1 年間の効果の持続が示された（表 7.）。

表6. 有効性評価項目に関する両群間の比較（観察期間3か月後）

項目	内容		
	試験群	Sham 群	P 値
主要評価項目	CRST (Part A + Part B) 改善率※1	47.7%	-0.07% $P < 0.001$
二次的有効性評価項目	CRST (Part C) 改善率※2	64.9%	3.2% $P < 0.001$
	CRST (Part A Posture) 改善率※3	72.2%	-16.5% $P < 0.001$
	QUEST 改善率※4	47.7%	7.2% $P < 0.001$

※1: CRST (Part A + B) 改善率= $(\text{CRST_AB_baseline} - \text{CRST_AB_3months}) / \text{CRST_AB_baseline} * 100$

※2: CRST (Part C) 改善率= $(\text{CRST_C_baseline} - \text{CRST_C_3month}) / \text{CRST_C_baseline} * 100$

※3: CRST (Part A Posture) 改善率

= $(\text{CRST_posture_baseline} - \text{CRST_posture_3months}) / \text{CRST_posture_baseline} * 100$

※4: QUEST 改善率= $(\text{QUEST_baseline} - \text{QUEST_3month}) / \text{QUEST_baseline} * 100$

表7. 試験群における主要評価性評価項目の12か月までの改善率

観察時期	試験群 N=55	P値
	% Change	
3 か月	47.7%	$P < 0.001$
6 か月	43.8%	$P < 0.001$
12 か月	40.3%	$P < 0.001$

2) 安全性

本臨床試験の安全性における評価項目は、「治療日から 1 年間のフォローアップ期間における本品／治療に関連する有害事象の発現率及び危害の重大さ」と定義された。発現した有害事象 207 件（試験群 181 件、Sham 群 26 件）（表 8.）のうち、99.5% は軽度又は中程度であり、本品／治療に関連した重度又は生命を脅かす事象は発現していない。

また、2 件の SAE 区分の有害事象が報告されている（表 9.、表 10.）。SAE の 2 件のうち 1 件は、視床部位の治療に関連した事象で唇及び味覚に影響する舌の中程度のしびれ、仕事での筆記に使う人差し指・親指のしびれである。この有害事象は本治療の後直ちに発現しており、3 か月後のフォローアップ時点で日常生活に影響する進行中の中程度の支障と記録された。他の 1 件は、左側の頸動脈又は心疾患によると思われる中大脳動脈左側領域内末梢大脳皮質に塞栓性の脳卒中が発現したが、治療 6 週間後の時点で本品に関連しないと結論づけられた。

本治療に関連のある事象は表 8. の 15 件であったが、類似治療法の視床破壊術／Vim-DBS で報告されている電極挿入・植込みに関連する脳内出血など、機器に関連した重篤な有害事象の発生はなく、本態性振戦の疾患固有の有害事象もない。しびれ／刺痛、めまい、不安定、頭痛、高血圧症、吐気／幅吐など、視床破壊術／Vim-DBS に共通する予期される有害事象の発現はみられたが、これら軽度の有害事象は外科的治療法に伴って起こり得る一過性の事象であると判断された。

† SAE : Serious Adverse Event 、 FDA 規制における重篤な有害事象。

表8. 本臨床試験における有害事象

		試験群		Sham 群		
		件数 N=181	被験者数 N=55	件数 N=26	被験者数 N=19	
本治療に 関連した 事象	耳鼻咽喉 系	耳鳴り	3 (1.7%)	3 (5.5%)	0 (0%)	
	胃腸系	嚥下障害	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
	総合	疲れ	2 (1.1%)	2 (3.6%)	0 (0%)	
		虚弱	1 (0.6%)	1 (1.8%)	1 (3.8%)	
	筋骨格系	アンバランス	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	
	神経系	認識障害	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
		しびれ/刺痛	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
	痛み/不 快感	頭痛	4 (2.2%)	3 (5.5%)	0 (0%)	
		照射に伴う痛み	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
	前庭障害	めまい	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
		小計	15 (8.3%)	-	2 (7.7%)	
視床 破壊・ 刺激術に 共通の事 象	筋骨格系	作動不全	2 (1.1%)	2 (3.6%)	0 (0%)	
		歩行障害	4 (2.2%)	4 (7.3%)	0 (0%)	
		アンバランス	10 (5.5%)	10 (18.2%)	0 (0%)	
		骨格系の虚弱	2 (1.1%)	2 (3.6%)	0 (0%)	
		ふらつき	4 (2.2%)	4 (7.3%)	0 (0%)	
	神経系	運動失調	7 (3.9%)	7 (12.7%)	0 (0%)	
		知覚異常	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
		味覚障害	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
		測定障害	2 (1.1%)	2 (3.6%)	0 (0%)	
		しびれ/刺痛	21 (12%)	14 (25.5%)	0 (0%)	
		感覚異常	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
		不明瞭発語	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	
		前庭障害	めまい	1 (0.6%)	1 (1.8%)	
		小計	57 (31.5%)	-	0 (0%)	
		総計	72 (39.8%)		2 (7.7%)	

表9. SAE に区分した有害事象

被験者 ID	治療 日	SAE 発生日	SAE 完了日	危害の大 きさ	SAE に区分 の理由	機器との関 連性	事象の概要
106219	04/25 /2014	04/25 /2014	継続中	中程度	仕事に障害 があり、治療 が必要	視床破壊術 共通に発生 しえる事象	指、唇、舌にしび れの訴え
111207	01/24 /2014	03/09 /2014	03/11 /2014	重度	発病、治療が 必要	関連なし	中大脳動脈左側領 域内に塞栓性脳卒 中が発生

表 10. SAE に区分した有害事象の症例の詳細

被験者 ID	症例の詳細
106219	治療直後、左人差し指、親指、下唇にしびれと刺し痛みを感じた。しびれは収まらず、段々悪くなつた。3か月後の観察検査時、指（親指と人差し指）と同様唇と舌のしびれが継続していること、口のしびれによる味覚の衰えを訴えている。MR検査を受けたところ、治療により熱凝固を生じたVim核を識別することができ、かすかな信号強調が観察された。本品による視床Vim核の照射破壊が正常に行われたことを示していた。これらの症状はペンを持って行う被験者の仕事に障害となつてゐるため、危害の重大さの基準としては中程度であるが、「SAE」の区分として報告された。症状は続いており、観察を継続している。DSMB ^k はこの事象を‘THALAMOTOMY related’と判断した。
111207	左側の頸動脈又は心疾患によると思われる中大脳動脈（MCA）左側領域内末梢大脳皮質に塞栓性の脳卒中が発生した。Life-threateningに該当する可能性があるとの判断に基づき、急患室にてアスピリン325mgを処方した。専門医師による診察と梗塞場所の特定のための画像診断を受けた。その日は入院した。被験者は、病的なほどの肥満であり常時座つての生活スタイルを取つており、たばこを常用しており、脳卒中を発病するリスク要因を持っていた。後遺症はあるが生命に異常はない、との診断結果であり、治療を必要としない状態であった。専門医師、本治療担当医師、DSMBは、本有害事象を‘UNRELATED to ExAblate’（本治療には関連しない事象）と区分した。

＜審査の概要＞

総合機構は、提出された臨床評価について、以下の点に関して評価した。

- 1) 本臨床試験を本邦へ外挿することの妥当性について
- 2) 有効性について
- 3) 安全性について
- 4) 既存治療との位置づけについて
- 5) 適用患者について

1) 海外ピボタル臨床試験を本邦へ外挿することの妥当性について

本品を使用し実施された臨床試験は、本臨床試験のみであり、国内臨床試験は実施されていない。本臨床試験を本邦に外挿できるかどうかについては、内的要因及び外的要因が影響しないかを考慮する必要がある。この点について、申請者は以下のように説明をした。

国内外での主な違いとして、人種差・民族差及び使用薬の差が考えられる。人種差・民族差について、本品を使用するにあたり考えられる影響は、頭蓋骨の形状、厚みがあるが、本品を使用する際には、CT 画像を事前に撮像し、頭蓋骨の CT 値をもとに経頭蓋集束超音波の収差補正アルゴリズムを適用するため、頭蓋骨の厚さ・硬さといった個人差・人種差は補正される。また、使用薬の差については、AAN における治療ガイドラインでは、抗てんかん薬のプリミドン、β遮断薬のプロプラノロール及びプロプラノロール LA（徐放剤）の使用

^k DSMB : Data and Safety Monitoring Board、効果安全性評価委員会

を推奨レベル A としているのに対し、本邦では β 遮断薬のプロプラノロール／アロチノロール、抗てんかん薬のプリミドンを第一選択薬としている。使用薬剤の相違はあるが、本臨床試験の対象患者は、『少なくとも 2 つの薬剤の適切な投薬試行に対して難治性の振戦であり、プロプラノロール（アロチノロールを含む）またはプリミドンを第一選択薬とする。適切な投薬試行とは、投与量を決めるための各薬剤の治療的用量または副作用発症用量とする。』としており、本邦の『標準的神経治療：本態性振戦』の治療ガイドラインにおける第一選択薬と同じ設定である。したがって、欧米と本邦で第一選択治療薬に大きな差ではなく、同ガイドラインにおける外科治療の項における視床破壊術の適応患者は、本臨床試験における患者と同じである。

この説明に対して、総合機構は、以下のように考える。内的要因である民族差・人種差については、特に頭蓋骨形状の違いが考えられるが、申請者の説明のとおり、非臨床試験で収差補正アルゴリズムの設定において、バリデーション及びその妥当性を確認している。また、本臨床試験においては、韓国施設において 14 例の韓国人被験者が含まれており、日本人と類似した骨格形状と考えられる韓国人被験者のデータにおいて、欧米人と異なる傾向は認められていない。

次に、本邦における本態性振戦の治療パラダイムは、図 7 のとおりであり、米国においても「薬物療法」における薬物の種類を除き、治療選択は同じである。本品の対象となる本態性振戦患者は薬剤難治性であり、次の治療選択肢がないという点で、国内外で同一の患者群である。本品は物理的にターゲットを加熱することによる細胞壊死が作用原理であり、薬理作用による医薬品とは異なる原理で作用するため相互に影響するものではないこと、本品の対象患者が薬剤難治性患者であることから、本品の対象患者となるのは、各国で使用されている薬剤で治療困難な患者であり、海外及び日本のガイドラインにおいてそのような患者への次なる治療法として視床破壊術又は Vim-DBS が推奨されていることに鑑みると、国内外で使用薬剤の相違はあるが、視床破壊術の位置づけである本品の臨床試験データとして、本臨床試験結果を外挿することは可能と考えた。なお、本臨床試験で使用された MR 装置は本邦既認証品である「ディスカバリーMR750」（認証番号：221ACBZX00095000）及び「ディスカバリーMR750w」（認証番号：223ACBZX00061000）であり、いずれも 3.0 T の性能を持ち、国内でも使用されている MR 装置であることから、本臨床試験結果を外挿することは可能と考えた。1.5T の MR 装置を使用した臨床試験成績はないが、性能試験において 1.5T 専用頭部コイルを使用することにより 3.0T と同等の画質を得られることが確認されていることから、1.5T の MR 装置の成績としても外挿可能であると判断した。

以上より、総合機構は、本臨床試験の結果を本邦へ外挿することは妥当であると考え、本臨床試験の成績をもとに、以下のとおり有効性及び安全性について審査を行った。

¹ 日本神経治療学会「標準的神経治療：本態性振戦」p.309 より抜粋