

1. 品目の総括

1.1 品目の概要

1	類 別	理学診療用器具
2	名 称	該当する一般的名称なし
	販売名	MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 4000
3	クラス分類	クラスⅢ
4	申請者名	InSightec Ltd.（外国製造医療機器等特例承認取得の区分、InSightec Japan 株式会社を選任製造販売業者）
5	使用目的又は効果	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
6	構造・原理	<構造> 主要構成部品は以下である。 (1) マグネットルーム：患者テーブル、フロントエンドキャビネット (2) 操作室：操作卓 (3) 機器室：エレクトロニクスキャビネット、水冷却キャビネット 患者テーブルにはヘルメット形フェーズドアレイトランスデューサとその位置機械的調整機構が組み込まれており、接続併用するMR装置の患者台として、また本装置の治療テーブルとして使用される。患者頭部固定のための定位脳固定フレームも取り付け。治療に関する指示はすべて操作者・インターフェースであるオペレータコンソールで操作され、本装置のコントロール部であるエレクトロニクスキャビネットを経由して超音波照射用トランスデューサ、フロントエンドキャビネットをコントロールする。 <原理> 半球面状に配置した 1024 のトランスデューサエレメントから照射される超音波を標的とする焦点領域（1.5×1.5×3 mm 程度）に集束させることにより、焦点組織の温度を上昇（54℃～60℃）させ、壊死せしめる。本装置はMR装置（本申請に含まれない）と接続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照射位置、温度等をリアルタイムでモニタリングしながら治療を実施する。 <併用するMR装置> 3T 及び 1.5T のMR画像診断装置、但し製造業者 InSightec 社が接続検証済の装置に限る。接続検証済の機種名は本品添付文書にて特定する。 3T の場合には、MR装置に組込まれたBodyコイルを治療時のMR撮像に用いる。 1.5T MR と本装置を接続する場合には、ヘルメット形トランスデ

		ユーサコンポーネントに組み込まれた専用の Head コイルを使用する。
7	使用方法	<u>治療前準備：</u> ● 頭蓋骨での収差補正のための CT 画像を採取（治療当日前） ● 定位脳固定フレームを用いて剃毛した患者の頭部を固定、患者テーブル上に患者を寝かせて、半球形の素子を配置したトランスデューサを装着し、頭部との隙間を脱気水で充満する（治療当日）。 <u>治療手順：</u> ● MR 画像を用いて治療領域を特定する。 ● トランスデューサの機械的な位置調整と位置検出を行う。 ● 照射パラメータ設定、解剖学的な位置の確認、治療計画の検証を行う。 ● 低出力照射から開始し、患者の神経的徴候の検査により照射標的が正しいことを確認しながら、徐々に出力を上げて標的部の温度を上げていく。 ● ヘルメット形トランスデューサを外し、通常の MR 診断用高周波コイルを用いて、治療領域の画像診断を MR 画像で行う。 <u>治療後：</u> ● 治療ソフトウェアを終了し、患者をテーブルから降ろし、定位脳固定フレームを外す。 ● 身体の状態を確認し、神経学的観察（CRST）を行う。 ● 本システムをシャットダウンする。
8	備考	申請年月日：平成 27 年 12 月 17 日 申請区分：（１）臨床あり （新医療機器） 該当する一般的名称なしの妥当性： 類似医療機器としてあげた既承認品 MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000 の一般的名称は「超音波式ハイパサーミアシステム」であるが、本装置は IEC 60601-2-62 で定義される強力集束超音波治療器（High Intensity Focused Therapeutic Ultrasound: HITU）に該当する動作原理と使用目的を持つ医療機器であることから、該当する一般的名称なしとし、新たな一般的名称を設けることは妥当と判断した。 新規性の説明： 運動障害振戦を呈する患者の症状緩和を意図した MR ガイド下集束超音波治療器である。（既承認 MR ガイド下集束超音波治療器の適用は子宮筋腫症状緩和、骨転移がんに対する疼痛の緩和治療である。その他、MR 装置との併用を必要としない集束音波治療機器としては、前立腺肥大症の治療がある。）

本品の外観写真を示す。

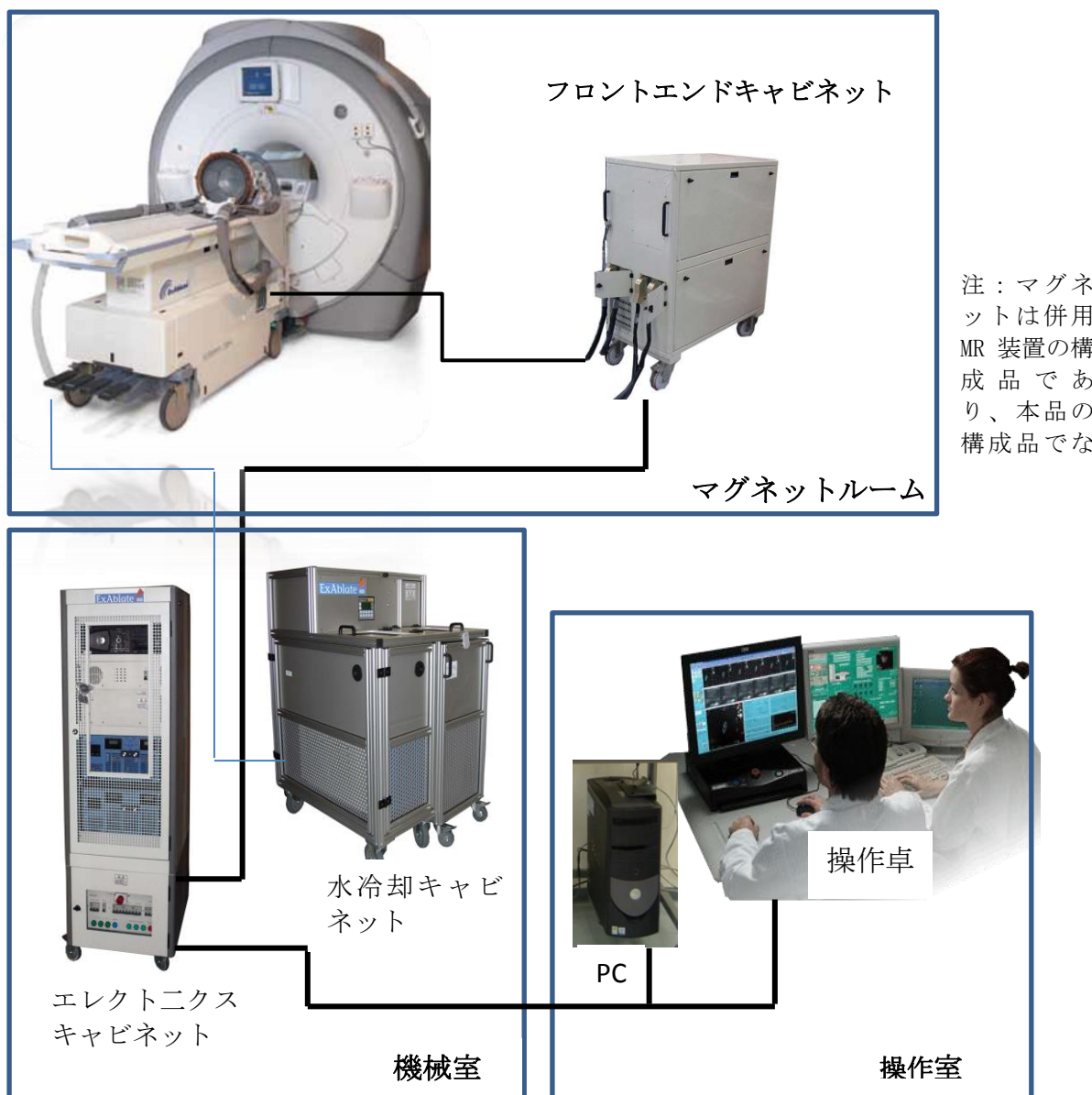
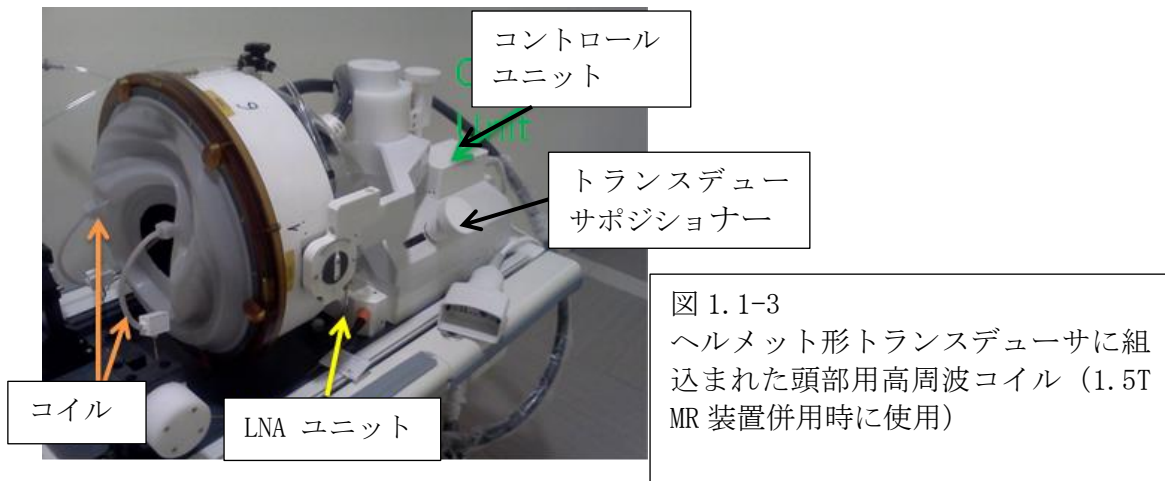


図 1. 1-1
本装置の外観図

- マグネットルーム内
- 機器室内
- 操作室内

図 1. 1-2
患者テーブルに取り付けられたヘルメット形トランスデューサとトランスデューサポジショナー



1.2 開発の経緯

1.2.1 開発コンセプト

(1) 製造業者 InSightec Ltd. の背景

1999 年に GE メディカルシステムズとエルビット・メディカル・イメージングの合資会社として設立された InSightec Ltd. は、超音波を体外から非侵襲的に患部組織に照射して疾患の治療を行う集束超音波治療器の先端的な研究及び製品開発を専業としている。この集束超音波治療器を扱う企業は世界で数社あり、2013 年 12 月には国際電気規格 IEC 60601-2-62 の個別規格も制定され、医療機器として徐々に認知されつつある。InSightec Ltd. は、既存の画像診断装置である MR 装置と併用する集束超音波治療器（MR ガイド下集束超音波治療器と称している）を研究開発及び製品開発の基本コンセプトとしている。

(2) MR ガイド下集束超音波治療器

MR ガイド下集束超音波治療器は体外から集束超音波を照射することにより患部軟組織の温度を上昇させ、標的部位の組織を局所的に加熱し、熱凝固作用を生じさせ、壊死させることを作用原理とした非侵襲的な治療法である。MR 画像上で治療計画を行い、治療中も MR 装置から得られる MR 画像データをもとに照射位置、組織温度等をリアルタイムでモニタリングしながら治療パラメータを制御するクローズドループ治療法である。

治療対象領域を含む解剖学的な情報を得るため一連の MR 画像を撮影する。この MR 画像上で集束超音波照射の標的領域の位置・大きさの特定、超音波を避けたい部位（神経、骨、腸などの空隙等）を描出して照射経路を決定する。この情報をもとに、効果的な治療に必要な治療パラメータと、標的位置に超音波の焦点を結ぶようフェーズドアレイトランスデューサの各素子の位相・振幅を計算する。設定した治療パラメータが正しいことを低出力照射により MR 画像にて検証し、治療用の照射を開始する。治療中、リアルタイムに撮影する MR 画像から温度上昇マップ、照射位置と熱凝固部分の大きさを確認する。指定された治療領域全体をカバーするよう、順次焦点をずらして治療照射を行う。

(3) MR ガイド下集束超音波治療器の臨床適用実績

2004 年 10 月、症候性子宮筋腫の症状改善への適用を意図した ExAblate 2000 の米国 PMA 承認を取得した。その後、本邦においても GE ヘルスケアジャパン(株)を製造販売業者として承認申請がなされ、2009 年 9 月に製造販売承認を取得した。更に、2012 年 10 月に米国 PMA 承認を得た骨転移がんに対する疼痛の緩和治療の適用を追加する製造販売承認を 2014 年 11 月に取得している。既承認品 MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000 では、208 個の圧電素子から構成される径 12 cm の湾曲形フェーズドアレイトランスデューサを標的領域に超音波を集束するよう各エレメントの発振位相と振幅を制御して周波数 1~1.15MHz の範囲で 10-30 秒程度連続波送信する。装置としての焦点集束能は径 4-6 mm、長さ 24-32 mm である。この焦点領域に最大出力 300W、標的領域に最大 5000 ジュールの熱線量を供給できる。

子宮筋腫症状の改善、骨転移がんに対する疼痛の緩和の適用は日本、米国以外にも、欧州（CE マーク）、カナダ、ロシア、ブラジル、メキシコ、韓国などですでに許認可を得ていて、子宮筋腫では 1 万例以上の治療実績、骨転移がん疼痛緩和では 900 近い症例の実績（2015 年 1 月時点）である。

(4) 集束超音波治療器の臨床応用

集束超音波治療器の臨床への応用は本申請者 InSightec 社のみならず、他の製造業者も手掛けており、本邦においても集束超音波治療器を用いた多くの臨床研究がなされている。世界的にも集束超音波治療器を子宮筋腫の症状改善、骨転移がんに対する疼痛の緩和以外にも、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がんなどの悪性及び良性腫瘍など多用な疾患に適用されている。このような背景から、集束超音波治療器の IEC 個別安全規格 IEC 60601-2-62 (Particular requirements for the basic safety and essential performance of high intensity therapeutic ultrasound (HITU) equipment) が 2013 年末に制定され、新しい治療医療機器として認知されたと言える状況にある。

本邦での集束超音波治療器の臨床応用の現状について日本超音波医学会が 2014 年に特集を組んでおり、本資料 1 項のその他参考になる資料として添付する。

参考文献#1 特集「集束超音波 (high-intensity focused ultrasound: HIFU)
Japanese Journal of Medical Ultrasonics Vol.41 No.5(2014)

(5) 本品の製品設計コンセプト

本品の製造業者である InSightec 社はユーザーからの要望等により、子宮筋腫の症状緩和、骨転移がんによる疼痛緩和以外の臨床適用として、
運動障害などの疾患に MR ガイド下集束超音波治療器を適用する技術

開発、臨床研究を継続的に行っている。今回、運動障害である振戦症状の改善を目的に、MR ガイド下集束超音波による外科的治療の適用を使用目的とした装置 ExAblate 4000 を開発した。

電気・磁気による刺激、又は高周波・放射線を脳神経系の部位に与えることによって、疾患の治療、予防的な処置、機能回復の促進、機能代償を図ることを目的とする医療機器はすでに多く開発され、臨床で使用されている。今回対象とする視床部位を標的として、脳深部刺激術（DBS: Deep Brain Stimulation）、高周波破壊術、定位放射線破壊術が外科治療法として有効性が認知されており、広く臨床に適用されている。

骨の超音波吸収は軟組織の 40 倍程度と高いことと、不均一な骨密度分布をもつ頭蓋骨内部での超音波の散乱から、脳組織への超音波の適用は開頭が必要とされていた。このような状況のもと、非侵襲的に脳組織領域に集束超音波を安全かつ効率的に伝播させ、標的部位をシャープに熱凝固し、標的部位の解剖学的な位置と温度変化の確認、及び患者の神経学的徴候を検証しつつ治療を行うことが可能な、MR ガイド下集束超音波治療器の安全性と有効性を確立することを目的に本品の開発を行った。

開発コンセプトは以下である。

- ① 視床部位への経頭蓋超音波照射：経頭蓋の超音波照射による脳組織への治療効果をもつ照射が可能であり、標的とする視床の領域を焦点がカバーできること。より具体的には、頭蓋骨での超音波の吸収減衰による脳内部の温度上昇を臨床上問題ない程度に抑制すること、頭蓋骨での屈折による焦点の位置ずれ（収差）の補正、治療効果をもつ照射が可能な超音波出力の確保、である。
- ② 1 mm以下の治療標的位置合わせ込み手順の確立：脳神経系の治療への適用から治療標的位置は従来の既承認品の子宮筋腫症状緩和・骨転移がんによる疼痛緩和への適用時より、より厳しい精度が要求される。本装置の焦点の集束性能（焦点位置精度）に加え、以下③に示す MR 画像を用いた焦点位置の確認／調整と患者の神経的徴候検査の治療手順を踏むことで、1 mm程度に治療標的位置を合わせこむことを可能とする。
- ③ 安全な治療手順の確立：MR 画像を治療計画及び治療中の照射位置と照射による組織の温度上昇のモニタに用いる。45℃程度であれば熱による影響は可逆的であること、脳機能への効果は即効性があることを考慮し、治療照射前の低レベルの超音波出力により焦点位置と焦点形状を MR 画像にて確認、更に治療レベルの照射においても、照射毎に患者の神経的徴候の検査を行うことで、より安全な治療手順を確立する。既存の高周波破壊術では、挿入する電極の位置は事前に撮像した MR 画像を用いて特定、加えて標的領域の微小電極記録による生理的な反応により特定する。これに対し、リアルタイムな MR 画像・温度情報のフィードバックし、及び患者の神経的検査のフィードバックのもと、熱による脳組織の影響が可逆的である範囲での事前確認照射で、治療効果を最適とする標的位置を決める手順を確立する。

1.2.2 開発の経緯

1.2.2.1 開発に着手した経緯

(1) 経頭蓋超音波の研究開発経緯

1950 年以降、集束超音波により脳深部領域に焦点を形成し熱破壊を生じさせることが可能であることが、いくつかの研究により示されている。Fry *et al.* は、低周波

数（約0.5MHz）ビームが頭蓋を通過して集束可能であることを示している。

Fry, F.J. and J.E. Barger, *Acoustical properties of the human skull*. J Acoust Soc Am, 1978. 63(5): p 1576-90.

Fry, F.J., S.A. Goss, and J.T. Patrick, *Transkull focal lesions in cat brain produced by ultrasound*. Journal of Neurosurgery, 1981. 54(5): p659-63

Ex-Vivoの試験として、500の素子から構成されるトランスデューサを低周波数（約0.5MHz）で駆動、水に浸したヒト頭蓋骨片を通過して集束し、内側に配置したラットの軟組織を55℃まで上昇、熱凝固領域を形成することが可能なことが検証された。650－700kHzの周波数によるブタを用いた試験では、MRによる頭蓋骨近傍の温度モニタが可能で、水を用いた冷却で頭部表面の温度上昇が制御可能なこと、更にシャープな形状をもつ熱凝固領域形成が可能であることを検証した。

512の素子からなるフェーズドアレイトランスデューサを3T MR装置と組み合わせた初期プロトタイプ ExAblate 3000によるMRガイド集束超音波を、ヒトの頭部形状と近いサルに適用し、脱気水を用いた循環冷却水で頭皮の温度を制御可能であることと、MRを用いて頭蓋表面の温度計測が可能であることを確認した。

MRガイド下集束超音波の経頭蓋伝播が基本的には可能なことが検証されたが、しかしながら、頭蓋骨の厚さと内部構造が均一でないため、頭蓋を通して超音波を標的部位に焦点を形成するよう伝播させることは技術的に難しい。更に、超音波は骨表面で大幅に減衰する特性を持つため、体外からの超音波が最初に伝播する頭蓋骨表面部で超音波が熱に変換され、この熱吸収により骨内に生じる高温が、頭皮や骨、隣接する脳組織に損傷をもたらす安全上のリスクもある。製品化には解決すべき技術的な課題がある。

(2) 既承認MRガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000との比較概要

本装置は既承認ExAblate 2000と同じくMR装置と併用し、MR画像を治療計画・治療モニタリング・治療効果の確認に用いるMRガイド下集束超音波治療器であり、既承認品と構造、作動原理、使用方法は基本的に同一である。しかしながら、① 超音波の吸収・減衰が軟組織の40倍程度、体表の5倍程度と大きい骨（頭蓋骨）を伝播通過させて脳組織の標的部位に超音波を集束、焦点を形成すること、② 標的部位は数mm程度の大きさであり、既承認の子宮筋腫・骨転移がん疼痛緩和と異なり、焦点位置を順次ずらして照射し広い体積又は面積の軟組織を熱凝固する必要がないこと、③ 標的部位近傍に存在する種々の神経核への影響を避けるため存在より高い焦点位置の精度が必要、といった設計仕様の要求から、下記(3)に記載する技術を開発した。既承認品と同一な部分も多くあるが、差分もある。既承認品との比較は、本資料1.3項に記載した。

(3) ExAblate 4000で開発した技術

2002 年、脳腫瘍（神経膠腫）の患者へのMRガイド下集束超音波治療の臨床研究がFDAによりIDE許可され、650kHz／512素子のフェーズドアレイトランスデューサを用いた装置の臨床研究がなされた。これらの臨床研究、動物試験の結果を受け、MRガイド下による経頭蓋集束超音波を安全に有効に間脳、大脳基底核領域へ伝播することを可能にするための技術開発が推進された。

MRガイド下集束超音波治療器の基本的な技術は、既存の製品であるExAblate 2000ですでに確立している。体内標的部位に熱凝固を生じさせる集束超音波の形成・制御は、フェーズドアレイトランスデューサの構成エレメントの位相・振幅制御により

実現できる。MRを用いた温度モニタの臨床応用の技術も確立している。

既存技術をベースに、超音波吸収が軟組織の40倍程度と高く、不均一な骨密度分布をもつ頭蓋骨に超音波を安全かつ効率的に伝播させて焦点を形成し、標的部位をシャープに熱凝固させるため、本承認申請の装置では、既存製品ExAblate 2000で開発した集束超音波の技術と各サブシステムコンポーネントをベースに、以下の技術を開発した。

- ① 大型フェーズドアレイトランスデューサ：頭蓋表面全体を覆うヘルメット状に1024個の圧電素子（エレメント）を配置した。頭蓋表面に局所的に過剰な温度上昇を生じることなく、頭蓋骨を通して適切な超音波エネルギーを頭部内部に伝播できる。

- 超音波周波数は650kHz付近（仕様は620～720kHz）とした。「経頭蓋超音波の研究開発経緯」に記載したように脳深部領域への集束超音波では低周波数帯（約0.5MHz）が用いられていた経緯がある。頭内部における超音波伝播の減衰をなるべく少なくするためである（本添付資料3.1(1)集束超音波の原理 ④周波数 a)超音波強度の減衰を参照）。本品の周波数を決めるにあたり、この超音波伝播時の減衰に加え、脳深部中心領域にある視床を治療標的とする既存の外科的治療である高周波破壊術・脳深部刺激術では2mm程度の電極を用いていること、及び開発コンセプトに記載のとおり1mm程度の治療標的位置合わせが要求されることから、1-2mm程度の焦点径が必要となる。220mm径程度の大きさを持つ患者頭部を包括し、かつ下記②循環冷却水装置、に記載の通り頭皮とトランスデューサ間を冷却水を循環させる空間を確保することから本トランスデューサ径は300mmとした。軟組織での超音波伝播速度を1600m/secとすると、本添付資料3.1(1)集束超音波の原理 ③焦点領域のビーム径の式1, 2から決まる焦点径を1-2mm程度範囲とするには600-700KHz程度の周波数範囲となる。このように超音波が頭蓋骨を透過し、かつ10-30秒オーダーの照射時間で標的部位に1-2mm焦点径をもつシャープな形状の熱凝固を生じさせるため、本品の集束超音波の周波数は650kHz付近となるようトランスデューサのエレメントを設計した。
- また当初512のエレメント数で設計、プロト機を作製したが、動物試験、臨床試験の結果を踏まえてエレメント数を2倍の1024に増やした。下記④のエレメント制御と関連するが、収差補正・超音波ビーム経路において不都合なエレメントをオフにする機能が必須であり、エレメント数を増やすことでよりフレキシブルにエレメント制御が可能になること、及びエレメント数を増やしてトランスデューサ総面積を細分化ことで、エレメント一個当たりの照射エネルギー密度を下げ、頭蓋骨への照射エネルギーをより均一化し局所的に過度な温度上昇部分が頭蓋骨に生じないようにするためである。これにより、収差補正、照射経路の計画、頭蓋骨の温度冷却/頭蓋骨全般に渡る均一な照射と、設計上の柔軟性を高めることができる。

- ② 循環冷却水装置：頭皮とトランスデューサとの間を脱気水で充填する。脱気機能を備えた冷却装置により一定水温に維持するよう循環冷却する。これにより音響インピーダンスを整合させると共に、頭蓋骨及び脳内温度を安全範囲内に維持することができる。本資料3.2 本装置の作動原理の項を参照のこと。

- ③ 超音波収差補正アルゴリズム：頭蓋骨部位における屈折現象による焦点位置のずれ（収差）を補正する機能を開発した。治療前に事前に採取するCT画像の情

報（頭蓋骨のCT値分布）を基に、トランスデューサ各エレメントから標的とする焦点領域までの超音波照射経路における収差を予測し、設定した位置に焦点を形成するよう各エレメントの位相補正を計算する。類似の位相補正技術（TAC: Tissue Aberration Correction）は既存のExAblate2000にも搭載しているが、本品では頭蓋骨の密度に応じて生じる屈折を、治療前に撮像した3次元CT 画像データを用いて補正するアルゴリズムである。本資料3.2 (1)本装置の主要機能の項を参照のこと。

- ④ トランスデューサの各エレメントの位相／振幅制御：頭蓋骨から超音波を集束させる標的部位までの照射経路上に超音波吸収が高い石灰化部分や、副鼻腔など超音波が伝播しない空隙部位がある場合に、その照射経路を形成するトランスデューサのエレメント（素子）を装置がオフにする機能をもつ。また上記③の収差補正において、超音波ビームの頭蓋骨への入射角度が $\blacksquare$ 度以上となる超音波ビーム担当の素子を補正が不可能として装置がオフにする。1024個の素子のOn/Offのマップは本装置操作コンピュータの操作画面にて操作者に表示される。なお、超音波照射経路上に空隙、石灰化領域、頭皮の疵などが存在する場合に超音波ビームの通過を避けるため、トランスデューサを構成する各エレメントをOn/Offして実効開口面積を制御する技術（開口制御）は既存のExAblate 2000にもすでに搭載しており臨床での実績がある。
- ⑤ 併用MR装置：治療計画、治療時のリアルタイムモニタのためにMR装置との併用が必要であり、頭部のMRI画像診断で主流となりつつある3T装置との併用から製品開発を行なった。MR装置マグネットに内蔵するBodyコイルを用いることを前提とした。その後設置台数が最大である1.5T装置との併用を製品化するに際し、併用MR装置接続条件の一つであるMR温度画像及び治療計画用画像のSNR確保のため、1.5T専用頭部コイルを本品の構成品として開発した。これにより、静磁場強度に比例して相対比で0.5と劣化するSNRを、小型専用コイルにすることで3Tと同等のSNRを確保した。

(4) 本装置の開発と既承認品 MR ガイド下集束超音波治療器 ExAblate 2000 関連

- MR ガイド下集束超音波治療器の主要な技術項目について、本装置と ExAblate 20000 との比較を表 1.2-1 に示す。

表 1.2-1 本品開発技術の既存品との比較		
技術項目	本装置	既承認品
フェーズドアレイトランスデューサ	- 周波数：650 KHz - 径 30 cmヘルメット形 1024 エレメント	- 周波数：1 -1.15 MHz - 径 12 cm湾曲型 208 エレメント
冷却水装置	必須	併用 MR 3T の場合はトランスデューサ冷却オイルを冷却する装置が必要
超音波収差補正アルゴリズム	必須	TAC は付加的な機能
エレメント位相・振幅制御とエレメントのオフ制御	必須	位相・振幅制御は必須 エレメントオフ制御（開口制御）は付加的な機能

- 上記(2)及び(3)に記載のとおり、本品は ExAblate 2000 で開発確立した MR ガイド下集束超音波治療を脳神経領域の治療に適用するため、技術改良及び技術開発を行っている。この技術開発の経緯を模式的に示したのを図 1.2-1 に示す。

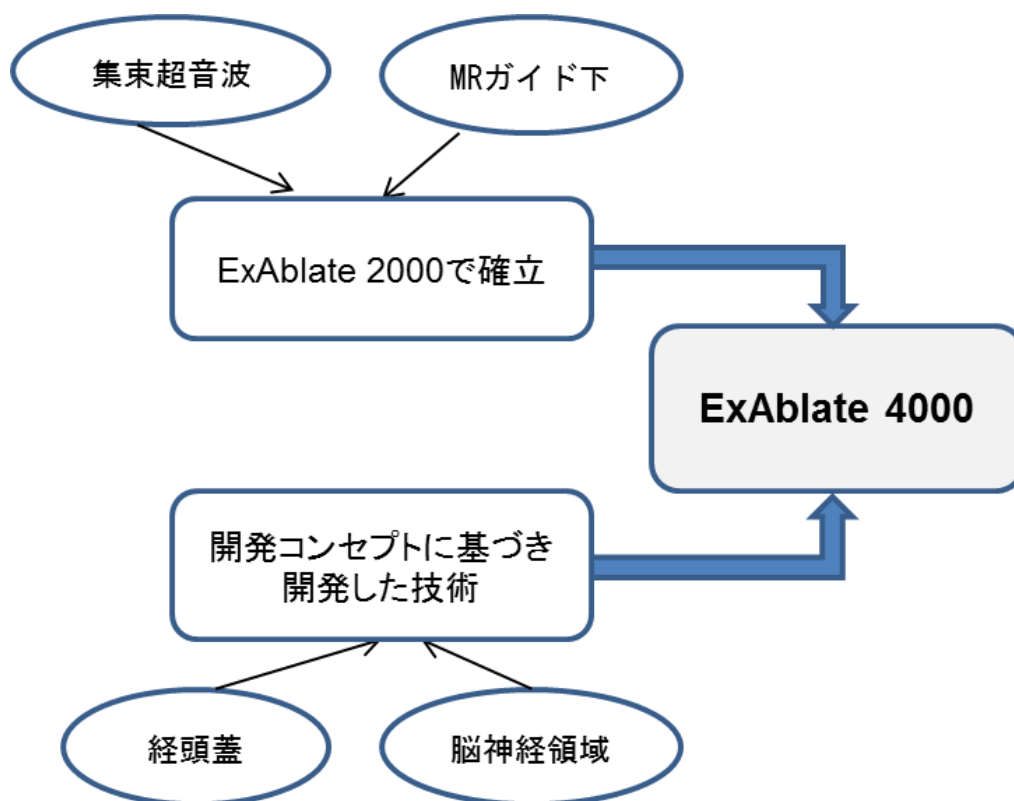


図 1.2-1 本装置開発と既承認品 ExAblate 2000 との関連（模式図）

1.2.2.2 ExAblate 4000 製品開発設計の経緯

(1) 設計管理の概要

本品の設計管理の経緯を図 1.2-2 に示すと共に、以下に概要をまとめた。

- ■■■年- ■■■年：Feasibility 研究の段階
既存承認品 ExAblate2000 で確立した MR ガイド下集束超音波治療器の基本的な技術をもとに、経頭蓋超音波集束のための技術の開発と付随する安全リスクの特定・リスク低減策の開発、Feasibility としての臨床研究を実施
- ■■■年- ■■■年：開発設計要求仕様検討と設計インプットの段階
開発コンセプトに基づくシステム設計仕様、及びリスクコントロール手段に基づく設計インプットの明確化
- ■■■年- ■■■年：設計検証の段階
設計インプットを受けての製品設計開発、その設計アウトプットの設計検証の段階であり、2 つの Phase からなる。

Phase-I: 臨床試験機器 Alpha system (所謂プロト機) の構築と検証試験実施、
この Alpha system を用いて各臨床研究を開始し、実際の臨床の場における装置の妥当性の確認を行った。

Phase-II: 製品プロト機の構築と設計検証試験の実施。

- ✓ 医用電気機器の一般安全要求規格である IEC60601-1 2 版への適合試験は■■■年■■月に実施、3 版の基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項への適合試験は■■■年■■月に実施している。
- ■■■年-■■■年: 製品化のための設計移管 (製造開始準備) と妥当性確認の段階
 - ✓ 1.5T MR との併用時の専用高周波コイルを含めるための IEC60601-1 3 版への適合試験を■■■年■■月に実施
 - ✓ IEC 60601-1-2 EMC 適合試験は■■■年■■月に実施
 - ✓ FDA ピボタル臨床試験は妥当性確認の一環として実施
 - ✓ 製造手順書、設置手順書、取扱い説明書等発行

Design Development history

設計開発の経緯

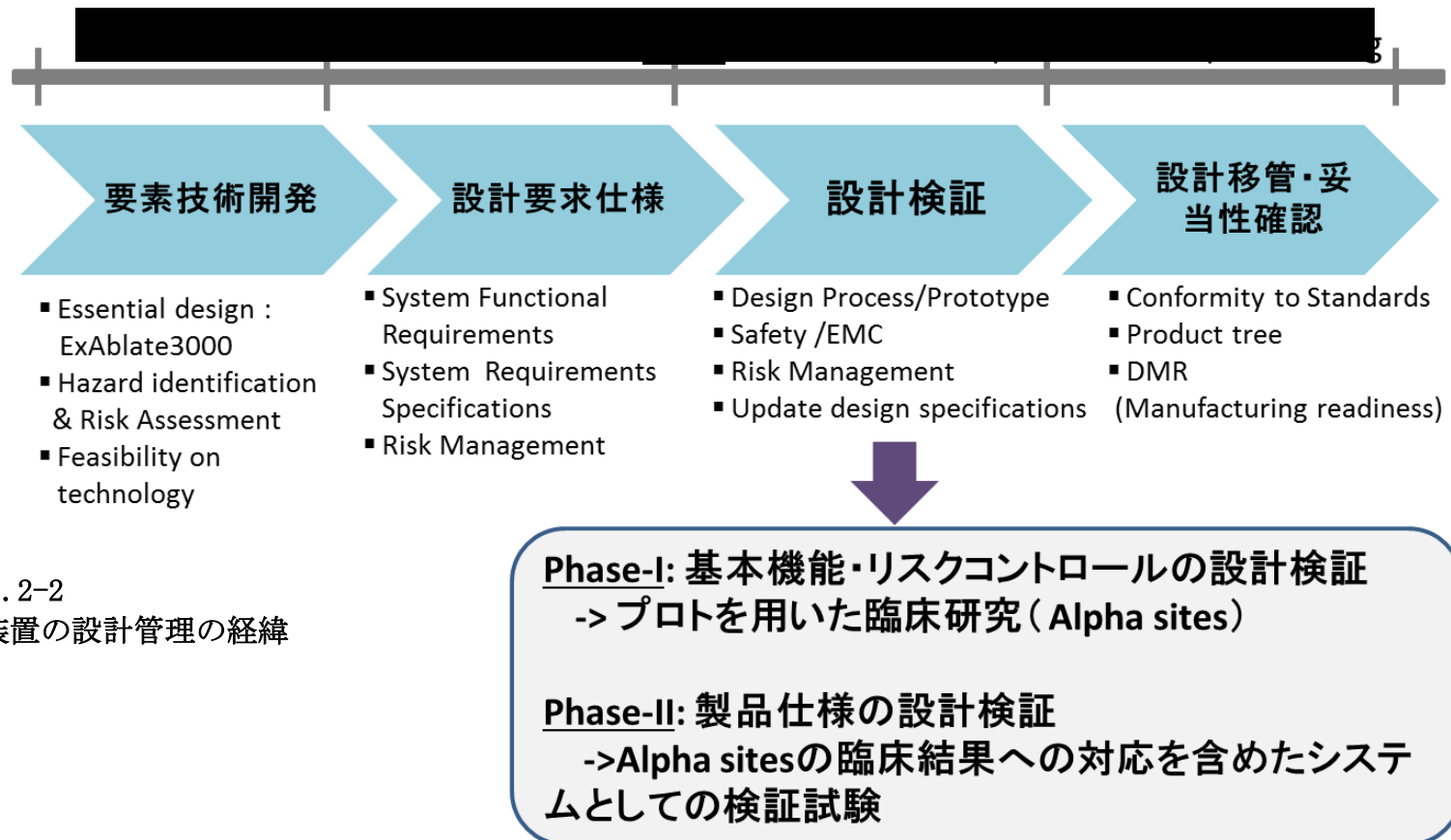


図 1. 2-2
本装置の設計管理の経緯

(2) 潜在的リスクに対するリスクマネジメント

本装置による視床破壊術に伴うリスクは、後述する種々の臨床研究での結果も含め特定している。集束超音波照射を作動原理とする本装置に潜在的な予期されるリスクとリスクコントロール手段を以下に示す。

A. MR画像とCT 画像の重ね合せ画像の解剖学的位置不整合に起因するリスク

事前に撮像するCTと治療計画に用いるMR画像との解剖学的位置が整合していないと、超音波収差補正アルゴリズムが正しく機能しないため、焦点が形成されない又は焦点がぼけるといった現象が生じるため、標的領域に加熱凝固を形成できないリスクがある。

リスクコントロール手段：

- ① 操作者による画像上の解剖学的な整合の確認を治療手順に盛り込んだ。
- ② 組織熱凝固に至らず可逆的な反応にとどまる低出力の照射から開始し、照射焦点の位置・形状をMR画像で確認、更に患者の神経学的徴候の検証を行う治療手順を採用した。標的組織の不可逆反応である熱凝固に至る超音波照射を開始する前に、焦点位置を合わせこむことができる。

B. 頭蓋骨隣接軟組織の熱損傷のリスク

集束超音波治療器は高い出力の超音波を人体に照射するため、照射経路に接する体表での反射を防ぐための音響インピーダンス整合が必要であるが、本品はこれに加え、軟組織の 40 倍程度と高い超音波吸収率をもつ頭蓋骨表面部での超音波減衰・吸収による発熱のための熱損傷のリスクが潜在する。

リスクコントロール手段：

- ① 患者頭皮とトランスデューサ間の音響インピーダンス整合の役割をもつ充填脱気水を一定温度に維持するよう脱気機能を持つ循環冷却装置を装備する。
- ② 超音波照射の間隔を数分程度あける（装置が必要な待ち時間を操作卓に表示する）。頭蓋骨と近傍組織を正常温度にしてから、次の加熱を行う。視床の小さな標的では、効果的な振戦制御を行うためには通常、連続的な凝固を必要としない。
- ③ 照射は患者意識下で行う。患者の意識ははっきりしており、頭皮や頭蓋に異常な熱さを感じた場合には、照射停止ボタンを押すことで即座に照射を中断させることができる。
- ④ MRを用いて温度上昇をモニタする。

C. 患者の動きに伴うリスク

治療中患者頭部が動くことにより、標的組織の位置が治療計画で決定した焦点領域からずれてしまう、又は極端な場合には焦点が標的領域から外れてしまうことがある。患者が動くことで、標的焦点を形成するために計算された各素子振幅・位相補正マップが無効になってしまい、再度治療計画を立て直す必要が生じる。

リスクコントロール手段：

- ① 定位脳固定フレームの使用による頭部の固定
- ② 治療計画 MR 画像上で、頭蓋骨・脳梁のエッジなど解剖学的に明瞭に識別できる位置に基準マーキングを設定する。この参照画像上のマーキングの位

置のずれ（2 mm）を装置が検出した場合には、警告を表示し操作者に位置ずれの確認を促し、必要であれば再度治療計画をやり直す治療手順とした。

D. 超音波経路上の照射を避ける組織の予期しない加熱のリスク

焦点標的までの照射経路内に空洞、石灰化した組織などが存在すると、予期しない加熱が生じ、組織損傷が起こり得るリスクがある。

リスクコントロール手段：

- ① 副鼻腔などの空隙領域、石灰化領域をCT 画像のCT値で特定しマーキングを行う。これにより照射経路から除外するよう、トランスデューサの該当する素子をオフにする（トランスデューサの開口制御機能であり、この機能は既承認ExAblate 2000でも搭載されている既存技術である。）。

E. 標的と隣接する脳組織損傷のリスク

治療のための破壊術は、標的とする視床神経核に隣接する神経組織（例えば、本態性振戦治療でVim核を標的にした場合、体性感覚ループの中継を司るVentral Posterior（後外側腹側核VPL, 後内側腹側核VPM）などに損傷を与える可能性がある。

リスクコントロール手段：

- ① フェーズアレイトランスデューサ方式による位相・振幅制御、Tracking coilを用いたトランスデューサの位置確認、MR治療計画画像上での微調整を効果的に組み合わせて、標的位置を1mm程度の位置精度で照射する性能をもつ。
- ② 患者からの反応を確認しながらの治療照射手順を採用：患者意識下のもと、熱に対する可逆性をもつ超音波照射出力レベルから開始し、照射毎に患者の神経的症状や臨床的な副作用の有無の確認を行ない、超音波出力を徐々に増加する。照射中患者の検査によるリアルタイムのフィードバックに基づいて標的位置を再調整することが可能な治療手順とした。

F. キャビテーションによる組織損傷のリスク

キャビテーションを起こす超音波ピークパワーに近い出力を治療に必要とする集束超音波治療機器では、キャビテーションに対するリスクが潜在的にある。運動障害の治療に使用する本品では、そのリスク対策が不可欠である。

リスクコントロール手段：

- ① キャビテーション検出専用素子8個をトランスデューサに内蔵、及び受信スペクトラム表示・警告表示の機能をもつ。
- ② 設定したThreshold値を検出した場合にシステムが照射を停止する機能を有する。
- ③ 冷却装置に脱気機能を装備し、患者頭皮とトランスデューサ間の充填水の脱気状態（3ppm以下）を維持する。

(3) 併用するMR装置

本装置をMR装置と接続使用することによりMR画像データを用いて治療計画策定、治療時のリアルタイムモニタ、及び治療結果の確認に使用することを、本品の製品開発コンセプトとしている。

3T又は1.5Tの磁場強度をもつ薬事認証又は承認を取得した標準的な機能をもつMR装置であり、本品の外国医療機器製造等特例承認取得者となるInSightec Ltd.（本申請者）により、本装置との接続性が検証されたMR装置であれば併用可能である。本装置との併用に特化した特殊な機能はなく、MRI装置の認証申請の範囲の機能、性能レベルである。よって本申請では、併用可能なMR装置の機種名を規定するのではなく、併用のための接続条件を規定し、InSightec Ltd.により接続性を検証した具体的な機種名は、添付文書で規定することとする。この接続条件項目は申請書別紙2に記載する。なお、併用するMR装置の役割について本資料3.3 MR装置併用の目的と両装置の役割に記載した。

（4）開発コンセプトに基づく主要設計仕様と検証試験

開発コンセプトを製品開発に盛り込むための本装置全般としての性能・安全機能の設計仕様とその検証試験の一覧を表 1.2-2 に示す。各機能の説明は本資料の 3 項に、各検証試験の概要は本資料 4.1 項に記載した。

（5）適合する規格

基本要件への適合性の検証として、表1.2-3に国際安全規格への適合を設計仕様に含めた。これらの安全規格への適合は、本資料2項 基本要件基準への適合性の検証（適合の方法、特定文書の確認）に引用した。電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性の検証試験の概要は本資料4.1項に記載した。

表1.2-2 開発コンセプトに基づく主要設計仕様と検証試験				
開発コンセプト（本資料1.2.1項）	機能説明 本資料3項	設計仕様	検証試験 本資料4項 表4.1-2の試験	関連する リスク 本資料 1.2.2.2項
視床部位への経頭蓋超音波照射	3.1(1)集束超音波の原理	トランスデューサ作動 周波数：620-720 KHz (公称650 KHz)		
	本資料1.2.2 開発の経緯	トランスデューサエレメント数：1024		
	3.1(1)集束超音波の原理	焦点の集束性：シミュレーション +/-10%	(1)焦点の集束能及び電子的調整範囲の検証	リスクE
	3.2(1)本装置の主要機能	焦点位置の電子的調整（電子的ステアリング）：15mm		リスクE
	3.1(2)集束超音波の生体組織への影響	- 動物脳組織への超音波照射により熱凝固の形成が可能 - トランスデューサ出力効率：■%以上	(3)サーマルエフェクトの検証 (4)局所脳組織アブレーション能の検証 (5)トランスデューサ出力検証	
	3.2(1)本装置の主要機能	頭蓋骨のCT値を用いた収差補正機能の搭載	(6)経頭蓋超音波集束アルゴリズムの検証	リスクA, E
	3.2(1)本装置の主要機能	- 循環冷却水の温度制御 - 熱解析モデルの構築 - 頭蓋骨表面照射エネルギー密度 最大 ■ J/cm²	(7)温度制御の検証 (16)水冷却キャビネットの異常検出機能	リスクB
	3.2(2)MRによる温度測定	MRによる温度検出能：+/-2℃	(2)焦点温度上昇の検証	リスクB
1mm以下の治療標的位置合わせ込み手順の確立	3.2(1)本装置の主要機能	患者の動き検出・警告表示機能	(15)患者の動き検出機能	リスクC
	3.1(1)集束超音波の原理	頭蓋骨のCT値を用いた収差補正機能の搭載（超音波入射角■°以内で動作可能）	(6)経頭蓋超音波集束アルゴリズムの検証	リスクA, E

	3.7 安全な治療手順の確立	頭部動きの検出・警告		リスクC
	3.4 治療標的位置の合わせ込み	定位脳固定フレームによる頭部固定		リスクC
	3.4 治療標的位置の合わせ込み	焦点位置精度：+/-2mm	(8)超音波照射位置精度の検証	リスクE
	3.4(1)本装置の主要機能	専用Tracking coilの採用による1mmの位置精度の検出が可能なこと	(9)トランスデューサ位置検出機能の検証	リスクE
安全な治療手順の確立	3.7 安全な治療手順の確立	MR画像による治療計画とモニタリング	(14)治療操作ソフトウェアの検証	リスクA、D、E
		神経的徴候の検査手順		リスクE
		照射停止ボタン（患者・操作者・介添者の3系）		リスクB
	3.2(1)本装置の主要機能 3.4 治療標的位置の合わせ込み	頭部動きの検出・警告	(15)患者の動き検出機能	リスクC
		定位脳固定フレームの採用	(13)頭部の固定法評価	リスクC、E
その他	3.2(1)本装置の主要機能	キャビテーション検出/照射停止機能	(12)キャビテーション検出閾値の検証	リスクF
	3.3 MR装置の併用について	- ファントムによるMR画質評価(アーティファクト、SNR) - 本装置と併用MR装置間の通信機能SWのCompatibility検証 - MR温度画像の更新処理時間の検証(MR温度画像収集、データ転送、本装置でのデータ処理、表示を含む)	(11) MR併用使用時の画像評価検証 (18) 併用MR装置とソフトウェアとの適合性 (19) MR温度画像撮像処理時間	

表 1.2-3 適合確認した製品安全規格及びプロセス規格		
安全規格	規格名称	別添資料
IEC 60601-1:2005 (第3版)	Medical electrical equipment - part 1: general requirements for safety and essential performance (電気的安全性、機械的安全性)	ロ.1
IEC 60601-2-62:2013	Medical electrical equipment - Part 2-62: Particular requirements for the basic safety and essential performance of high intensity therapeutic ultrasound (HITU) equipment (電気的安全性)	ロ.2
IEC 60601-1-2:2007	Medical electrical equipment - part 1-2: general requirements for basic safety and essential performance - collateral standard: electromagnetic compatibility - requirements and tests (電磁両立性)	ロ.3
ISO 14971:2012	Medical device - application of risk management to medical device	ロ.7
ISO 10993-1:2009	Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process	

(6) 参考とした評価指標ガイダンス

脳神経機能に対する医療機器の開発ガイダンスとして「神経機能修飾装置に関する評価指標」がある。この評価指標が対象とする神経機能修飾装置は、神経・筋組織の内部又は近傍に設置又は埋め込まれ、脳神経系に電気／磁気刺激又は神経信号計測によって、疾患の治療、予防的な処置、機能回復の促進、機能代償を図ることを目的とする医療機器である。超音波照射による熱焼灼を生じさせる本装置は、この評価指標ガイダンスの直接の対象医療機器ではないが、同じく脳神経系に直接作用させる電気医用機器として、非臨床試験に関する留意すべき事項を設計の検証として参考にした。評価指標の非臨床試験に関する各事項の対応を下表 1.2-4 に示す。

表1.2-4 評価指標ガイダンスとの対応表（非臨床試験の部）	
評価指標 項目	本装置での対応
被験者に接触する材料の物質名・化学式明記、生物学的安全性評価の実施	埋め込み部品はない。 患者に接触する定位脳手術フレームは、生物学的安全評価済のものを採用。
①神経機能修飾方法の妥当性	
a) 神経系への作用は直接か、間接か	直接作用、組織の熱凝固
b) 作用手段（電気、磁気、その他）	照射超音波が熱に変換
c) 作用部位の設定	視床、本資料3.7項参照。

d) 代替法の有無	高周波破壊、定位放射線手術（GK）が代替法、比較は表1.2-5を参照
②神経系に作用する装置部分の性能、安全、信頼性	
a) 作用装置の材質・性能と、使用条件・目的との関係	トランスデューサ、脱気水を用いた強制循環冷却に関する性能検証は本資料4項に記載
b) 治験において計画している刺激値の範囲	標的部位の到達温度範囲 54～60℃
c) 刺激波形等の設定	N/A、埋め込み部品なし
d) 刺激パルスに関する仕様（注入密度、注入量、周波数、波形等）	N/A、超音波照射に関する仕様は本資料
e) 作用装置埋植時における耐久性、腐食性、密閉性	N/A、埋め込み部品なし
③刺激制御装置の性能、安全性、信頼性	
a) 患者の状態に応じた刺激調整機能	照射毎に患者の神経学的徴候を検査（本資料3.8項）、禁忌・禁止・適用患者の規定（本資料3.2項）
b) 生体組織に火傷を与える発熱の有無	頭皮などの熱傷リスクがあり、低減策を盛り込んだ。本資料1.2 項リスクマネジメント、4項の関連検証試験を参照。
c) 信頼性・安全性を確保する具体的な方策	治療手順（本資料3.8項）、キャビテーション検出・照射停止機能（本資料3.4項）、患者動きの抑制（本資料3.6項）
d) 患者への負荷を計測又は推定出来るシステムの付与	治療照射毎に患者の反応を確認する治療手順。本資料3.8項、5項を参照。
e) パルス制御のロジックの有無とその妥当性の確認	MR画像モニタを用いたClose-loop超音波照射制御、徐々に出力を上げる設計仕様。本資料3.8項を参照。
f) 目的に応じて設定した制御プログラムの妥当性	患者の反応を確認しながら照射出力を上げる治療手順。本資料3.8項を参照。
g) 電極インピーダンスの変動に対する対策	①キャビテーション検出・照射停止機能、②石灰化、空隙部位を避ける照射経路の設定、③治療前の患者頭部の処置（剃毛、傷の有無確認）、④トランスデューサと頭皮間を脱気水で充填（音響的カップリングを保つためと冷却のため）
④エネルギー関連装置の性能、安全性、信頼性	
a) 電池容量、寿命、再充電回数限界の妥当性	N/A、電池は使用しない。
b) 電池交換の充放電時、経皮エネルギー伝達装置の伝送時発熱	脱気水を用いた強制冷却機能を採用。本資料3.4項を参照。
c) 電池破裂や腐食による液漏れへの安全対策	脱気水を用いた強制冷却機能を採用。本資料3.4項を参照。

d) 電気コネクタの長期耐水性（体内の場合）、耐衝撃性（体内、体外）	N/A、体内挿入・留置部品はない。電源系コネクタはIEC60601-1試験に含めて評価。
e) 経皮エネルギー伝送装置の体外コイルの固定方法、位置ずれ対策	N/A、参考:1.5T MR装置と併用時の専用Headコイルの機械的固定はIEC60601-1試験に含めて評価。
f) ケーブルの体内、体外での耐屈曲耐久性	N/A、接触部位部品なし。電源ケーブルはIEC60601-1試験に含めて評価。
g) 経皮エネルギー伝送装置と体内電池との間の切り替えの扱いやすさ	N/A、切り替え操作を必要とする機構はない。
⑤その他	
a) 緊急時のセーフガード機構の妥当性	照射緊急停止ボタン（患者用、付添用の2系統）、キャビテーション検出・照射停止機能の搭載
b) EMC	本資料4項、EMC適合を記載
c) 無菌性	N/A
d) 絶縁性	N/A

1.2.3 適用疾患と臨床研究

1.2.3.1 適用疾患、既存の外科的治療

(1) 病態

運動障害疾患である振戦は、手、指、脚、頭、顎など体の局所が意に反して震えが生じ継続する症状を呈する。該当部位が完全に静止している時に生じ動かすと止まる静止時振戦、腕を広げて保持している時や特定の姿勢をとることで出現する姿勢時振戦、該当部位が運動に関与している時に生じる動作/運動時振戦、筆記時などの随意運動中に起こる企図振戦に分類される。振戦は生命に危険を及ぼす疾病ではないが、日常生活、社会生活における機能に影響するため、患者のQOLに与える影響が大きい。治療としてはまず薬物治療が行われるが、副作用が伴うこと、病気の進行とともに薬物の効果が減少するといった治療上の限界があり、外科的治療が考慮される。振戦をきたす疾患には、本態性振戦、パーキンソン病振戦、ジストニア振戦、小脳性振戦、ホルモース振戦などが知られている。

本態性振戦は成人における不随意運動をきたす最も一般的な疾患である。有病率は人口の約0.4～5%とされており、若年発症もあるが一般に高齢者に多くみられる。ゆっくりと進行する神経疾患であり、飲食や筆記時などの随意運動中に起こる腕や手の振戦（企図振戦）を特徴とする。頭部、顎に生じることもあり、声に影響を及ぼすこともある。姿勢時振戦や、企図振戦（5 Hz 未満）及び静止時振戦も挙げられる。

パーキンソン病の振戦は静止時振戦を特徴とし、4～6Hzの周波数で、間欠的に始まり、次第に持続性になることが多い。姿勢時及び企図振戦がみられることもある。手、脚、唇、顎などに生じることが多く、外部からは観察されないが患者が震える感覚を訴えることがある。振戦に加え、動作緩慢、筋強剛（筋固縮）、姿勢保持障害（転びやすいこと）の運動症状も伴う疾患で、40歳以下で起こることもあるが、主に50歳以上で発病する。便秘や頻尿、発汗、疲れやすい、嗅覚の低下、立ちくらみ、うつ、興味意欲の低下（アパシー）など非運動症状も生じることがある。中脳の黒質ドパミン神経細胞が減少して起こる。本邦での有病率は、中高年者に好発し約15万～18万人の患者がいてと推定され（パーキンソン病治療ガイドンス）、60歳以上では1%の罹患率と言わ

れている（難病情報センターのHP）。米国では75万から150万人が罹患、65歳以上の罹患率は約2%であり、白色人種により多く、西アフリカに少なく、中国ではその中間との報告がある（A Practical Approach to Movement Disorder（H.Fernandezら、Swiss Medical Weekly, 5 April, 2012））。

脳や脊髄の多くの場所に硬い病巣が見られる病気という意味をもつ多発性硬化症（multiple sclerosis）は、神経細胞を覆っている髄鞘が壊れて中の神経線維がむき出しになる脱髄疾患の一つであり、日本国内の患者は7000人程度（推定）と少ないが、厚生労働省の特定疾患（いわゆる神経難病）に指定されている。世界全体では欧米の白人を中心に300万人以上の患者がおり知られた疾病である。神経線維を覆っている髄鞘が主に障害されて様々な神経症状が出現するが、髄鞘は再生され易いので、神経症状の再発と改善を繰り返す。多発性硬化症が起因した振戦症状は小脳性振戦（cerebellar tremor）、ホルムス振戦に分類され、3～5Hzの遅い周波数で企図運動中に出現し、振幅は運動の目標に近づくにつれて増加することが多く、姿勢時振戦の要素もある。視神経が障害されると視力低下、視野の欠如などの眼科系の障害がでる。脳幹部が障害されると目を動かす神経が麻痺し、複視・眼振、顔の感覚異常、運動麻痺、言語障害などが生じる。脊髄が障害されると胸や腹の帯状のしびれ、ぴりぴりした痛み、手足のしびれや運動麻痺、尿失禁、排尿障害などが起こるなど、多様な症状を呈する。

ジストニアは、持続的または不随意的に筋肉が収縮したり固くなったりする疾患で脚、頸部、体幹などがねじれた姿勢をとる症状を呈する。部位別に以下に分類される。

- ・全身性 ジストニア：主に幼少期から発症する
- ・局所性 ジストニア：痙性斜頸、眼瞼痙攣、書痙、痙攣性発声障害などを呈する。
- ・分節性ジストニア：局所性ジストニアが隣接領域に波及する。

このうち、書痙は、一般の動作には問題はないが、字を書こうとしたり、又書き始めたりすると手に持続性の筋肉の緊張による強張りや振るえ（振震）がおきて、書字が困難になる。人口10万対し5名程度と低い発症率であるが、作家、ピアニスト、タイピストなど身体の一部を反復して長期に動かす人に多い傾向があり、職業性ジストニアとも言われており、社会生活に深刻な影響を及ぼす。

小脳性振戦は3～5Hzの遅い周波数の企図振戦が主であり、ホルムス振戦は2～4Hzの遅い周波数をもつ静止時・姿勢時・企図振戦が主である。ホルムス振戦は小脳視床路と黒質線状対路の障害に関連しているとみられている。多発性硬化症、外傷性脳障害（Traumatic brain injury）の患者に見られる。

（2）本申請の適用疾患である本態性振戦とパーキンソン病の診断基準

- ・ 症状の相違：上記（1）項に疾患毎の振戦症状の特徴を記載した。本態性振戦とパーキンソン病（振戦）の症状の対比として、XXXXXXXXXX病院のホームページにある患者向け対比表を以下に引用する。
- ・ 診断基準について

日本神経治療学会編集「標準的神経治療：本態性振戦」II 診断と鑑別の3. 本態性振戦の診断基準では、包括基準として、「両側性の手と前腕の姿勢時または運動時振戦で、肉眼的に観察でき持続的（上肢振戦に加えて身体他の部位にも振戦がみとめられることがある。振戦に左右差があるときとないときがある。振戦が持続的であるが、振戦は変動する。日常生活の障害になることがある。）」、除外基準として、「（1）振戦と手首固化徴候を除いた、年齢不相応な他の神経学的徴候がある、（2）生理的振戦を増強させる原因がある、（3）振戦を生じさせる薬剤に暴露された既往または薬剤の中止状態がある、（4）振戦の発症3ヶ月以内に神経系に直接ないし間

接の外傷歴がある、(5)心因性を示唆する既往や原因がある、(6)突然発症または階段状の症状悪化がある」を上げている。

神経変性疾患に関する調査研究班による「パーキンソン病と関連疾患の療養の手引き」の②臨床症状と診断基準では、「パーキンソン病に見られる4つの主な症候（ふるえ、動作緩慢、固縮、バランスの悪さ）、その他表情が乏しくなったり、声が小さくなったり、歩行が小刻みになったりします。これらの症状を起こす病気は、パーキンソン病以外にもいくつかありますので、次に脳のMRIをとります。パーキンソン病の場合、老化に見合う脳の軽い萎縮を除きますと、異常はありません。他の病気の場合に大抵MRIに特徴的な異常が現れます。更に診断を確認するために、ドパミン agonist か L-ドパを使用し、症状がよくなれば、パーキンソン病と診断します。最近では、心臓の交感神経の終末を画像化したMIBGシンチグラフィーも使用されます。パーキンソン病では心臓の交感末が障害されるため、MIBGの取込みが減少しますが、他の症候性のパーキンソニズムでは低下しません。」との記載がある。

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

(3) 既存の外科的治療法

a. 外科的治療の標的領域

視床の破壊により振戦をコントロールできることは以前から知られていたが、過去20年間におけるMR診断画像の向上と電気生理学的位置特定の改良が進み、外科的治療の対象となる部位の臨床研究が進んだ。

視床は第三脳室に接する灰白質からなる楕円形の形状をしており、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。姿勢や運動の調整の機能も果たしてお

り、脳の運動ループの一角をなす。例えば、黒質→被殻→淡蒼球内節→視床→運動野という流れの線維ループを構成している。水を飲みたいとの指令を受けて、コップを掴み、口に持っていき、元に戻し渴きを癒す。これら一連の感覚、動きの制御には脳基底部、間脳に存在する神経核が関与している。視床のうち、外側腹側核（Ventral Lateral: VL）は小脳からのグルタミン酸入力を受け大脳皮質の運動野へ、前腹側核（Ventral Anterior: VA）は基底核（淡蒼球、黒質）からのGABA入力を受けて大脳皮質の運動野へ興奮信号を送る。VL, VA は運動性視床核とグルーピングされており、これら運動ループの中継点である視床の神経核を刺激、破壊することで運動障害の症状の改善が期待されている。

第三脳室に接する場所に位置し、灰白質からなる楕円形の形状をした視床の大きさはクルミ大の 30 mm(長さ)×25 mm(最大幅)×20 mm(高)ほどである。運動障害振戦の症状の改善には、視床の Vim 核（腹側中間核）が最も効果的な標的であり、小脳視床路の流入を固有受容および運動感覚性の情報と統合する。末梢性振戦と同期して興奮する振戦細胞が確認されており、これらの細胞の電気生理学的確認及び同定により、個人差はあるものの少量の Vim（約 40 mm³）を標的とすることで効果的な治療ができる。Vim 核の大きさは 5mm×5mm×6 mmほど（150 mm³程度）であり、Vim 核全体を治療標的としなくとも振戦抑制効果はある。

多発性硬化症の振戦抑制には視床腹外側核後部（Vop）がより効果があるとも言われている。パーキンソン病の筋固縮の改善には視床腹外核前部（Voa）を標的とすることで効果があると言われている。

Vim, Vop, Voa を含む視床の配置を図式的に示したのを図 1.2-3 に示す。

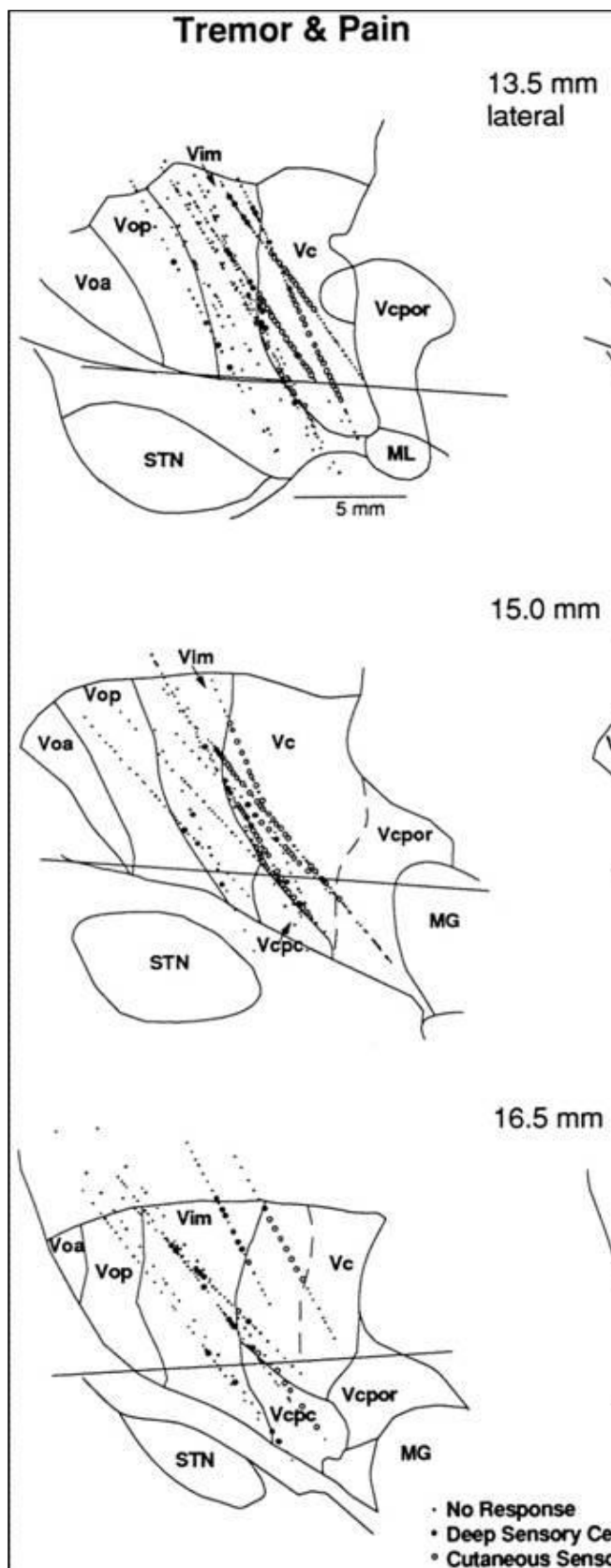


図 1.2-3
視床外側核 (VL)、視床下
核 (STN) を図示したサジ
タル断面図

難治性振戦の外科的治療法は、大きく 2 つに分類される（「定位・機能神経外科治療ガイドライン第 2 版」日本定位・機能神経外科学会、2012 年、及び「標準的神経治療：本態性振戦」日本神経治療学会、2011 年）。

- 1) 視床破壊術 (Vim-thalamotomy)
- 2) 脳深部刺激術 (Vim-Deep Brain Stimulation :Vim-DBS)

視床破壊術には高周波破壊術及びガンマナイフを用いた定位放射線手術の2つが一般的である。脳深部刺激術、高周波破壊術、定位放射線手術の3つの外科的治療法の概要を以下に記載する。

- a. **脳深部刺激術 (DBS)：**対象とする疾患に応じて、視床(Vim核)、大脳基底核(STN：視床下核, GPi:淡蒼球内節)などの部位を電気刺激する方法である。10年ほど前から視床破壊術の代替法として普及した。留置した複数の電極の信号強度・刺激頻度・刺激時間・タイミングなどをプログラム可能であり、刺激領域の神経機能を電流刺激で機能麻痺させることにより、神経回路の異常興奮（又は抑制）を抑えて神経機能を回復する。高頻度電気刺激により神経細胞の過分極が生じ、ニューロン活動が抑制されると考えられている。このように標的細胞を破壊するのではなく可逆的な範囲での刺激により、リードを留置後に治療の調節が可能であり、典型的なET進行にある程度対応することができ、利便性に優れる。又、破壊術（特に視床）では同時に行うと重篤な合併症の出現の可能性があるが、片側破壊術の後1-2年間の期間をおかないと反対側の治療ができなかったものが、DBSでは、同時両側手術が可能である利点をもつ。しかしながら、DBS には少なくとも、多接触電極1 本、延長導線1 本、インプラント用のパルスジェネレーター (IPG) を恒久的にインプラントすることが必要になる。DBSは標的とする部位に電気刺激を与えるもので根治的治療法ではなく対症療法であり、患者の生涯にわたってDBSシステムを埋入される可能性が高い。これはすなわち、患者は年に数回、装置管理のためのフォローアップ来院が必要であり、3～5 年ごとにIPG の交換を受けることを意味する。インプラント装置であるDBS ハードウェアに問題が生じるのは珍しいことではなく、DBS 患者の10%台後半が、何らかのハードウェア故障を経験しており、この数は既存のインプラント経過年数が増大するにつれて上昇する可能性が高い。ハードウェア故障は予期せぬ突然の（そしておそらく危険な）効果喪失が起こることがあり、このような場合は1 つ以上の構成部品を交換するための外科的介入が常に必要になる。DBS インプラント手術を受けた被験者は、片側性と両側性のいずれでも、感覚異常、痛み、構語障害、バランスなど、視床破壊術に典型的な安全性の問題と、電極挿入のための穿頭手術及びリード/IPGの留置のための手術に伴う合併症のリスクが伴う。

「定位・機能神経外科 治療ガイドライン第2版（2012年）によると、DBSでは、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、又、電磁波・電流を発生する装置に注意を払う必要があるとしており、意識障害・けいれん発作・空気塞栓・出血リスクの合併症に加え、装置に関連した不具合を上げている。

- b. **高周波破壊術：**標的とする部位に数百Hz 帯の高周波電流を流すことで組織の電気抵抗によるジュール熱を発生させ、標的組織を65～75℃の温度にして熱凝固・破壊する根治的治療法である。熱凝固により、同部位の神経活動の機能低下が出現し、異常興奮（又は抑制）が抑えられ神経機能の回復が得られる。

高周波電流により組織をアブレーション（熱焼灼）するために使用する電極を穿頭手術により標的とする領域に挿入し、高周波による加熱を行う。

電極の位置は、事前に撮像したMR画像を用いて特定、加えて標的領域の微小電極記録による生理的な反応により特定する。電極のピーク温度と保持時間が、破壊部分の最終的な大きさを画定する。温度は加熱先端からの距離が離れるにつれて徐々に低下し、かなり幅広い熱傷領域が、破壊部分の壊死核周囲の数mmにわたって広がる。損傷した組織は急速に浮腫を生じ、これが局所的な機械的応力をもたらすことがある。RFアブレーション後の術中出血のリスクは、DBSインプラント後よりも高い。これは、破壊部分の境界にある血管が損傷した結果である可能性がある。このような領域では、血管が凝固するほどは熱くないけれども、血管が損傷するには十分な熱さとなり得る。壊死組織が収縮し損傷した組織が浮腫を起こすと、損傷した血管の機械的負荷が進み、破裂して脳内出血を引き起こす可能性がある。計画された破壊部分の境界領域で非常にシャープな温度勾配を生成することができれば、破壊部分がより均一になり、潜在的に危険な隣接領域の浮腫の度合を低減することができる。穿頭手術、浮腫に伴う合併症のリスクがある。

注：定位高周波破壊術の電極のピーク温度と保持時間は70～80℃/60秒が典型的であり、本品の54～60℃/10～30秒に比べて、温度、保持時間共に大きい。「かなり幅広い熱傷領域が、破壊部分の壊死核周囲の数mmにわたって広がる」のは、ジュール熱を発熱のメカニズムにしていることと、この加熱条件による。

- c. **定位放射線手術（GK: Gamma Knife ガンマナイフ）**：電離放射線コバルト60のガンマ線源を複数個備えており、その多数のガンマ線ビームを病変に集中して照射する。病変の大きさと形に応じてコリメーターを選択し、正常な脳組織への照射を少なく、病変部位に放射線を集中する機能をもつ。このガンマ線を使用して細胞DNAを変性させ、最終的に、標的周囲の50%等線量マージンで画定される領域にある細胞死を引き起こす。これには、破壊進行するのに長い時間（中央値は数ヶ月間であり、3ヶ月から1年程度の長い時間）が必要となる。患者の術中フィードバックがなく、放射線による新生物形成のわずかなリスクがあるため、GK視床破壊術は依然として非常に稀であり、DBSやRF破壊術など穿頭による定位脳手術を行うにはリスクが高いと見られる高齢者や医学的条件（例えば抗凝固剤治療を受けているなど）の患者に限定されている。

(3) 本品（MRガイド下集束超音波治療器）の位置づけ

本品は、既存の外科的治療法とは異なり穿頭外科手術を行うことなく、非侵襲的に頭蓋外から超音波を標的部位に集束させて熱凝固する破壊術治療法である。1024の素子から構成するフェーズドアレイトランスデューサの各素子の位相・振幅を電子的に制御することで、標的とする焦点領域にシャープな温度勾配分布を形成できる。熱に対する脳組織の反応が可逆的な範囲の低エネルギーの照射を行い、MR画像と患者の反応により標的部位の正確な位置をまず同定し、それから熱凝固に至る超音波エネルギーをもつ治療のための照射を行う。標的組織の温度変化をリアルタイムにモニタする。

標的組織を熱凝固により壊死（破壊）する治療目的は既存の高周波破壊術と同じであるが、標的組織に熱を発生させる機序が異なる。高周波破壊術は、神経を刺激しないよう数百Hzの高周波電流を用い、組織の電気抵抗によって発生するジュール熱を組織の熱凝固に利用する。電気抵抗を利用することから、シャープな温度勾配分布を得ることは難しい。一方本品は、生体内を伝播する超音波の位相制御が可能であるという物性を利用し、フェーズドアレイトランスデューサを用いて標的とする狭い領域に超音

波を集束させ、超音波による振動を熱に変換することで、標的組織を熱凝固させる。トランスデューサを構成する各エレメントの位相・振幅制御により、標的とする焦点領域にシャープな温度勾配分布を形成できる。

以上の既存の外科的治療法の概観をもとに、本治療法の利点を以下に列記する。

- ✓ 視床破壊術に区分される根治的治療法である。対症療法であり常時刺激を与えることが必要な脳深部刺激術 DBS とはこの点で異なる。
- ✓ 非侵襲的手法であり、穿頭手術が必要な脳深部刺激術及び高周波破壊で潜在する出血及び感染合併症リスクの排除が可能である。
- ✓ 定位放射線手術とは異なり電離放射線を使用しないため、放射線による腫瘍形成のリスクがない。
- ✓ 焦点領域に限定したシャープな温度分布を形成することが可能であり、焦点近傍組織の浮腫のリスクを低減できる。
- ✓ 治療効果が即効的である。治療照射の直後に CRST の Drawing 検査などを用いて振戦の改善効果がその場で確認できる。同じく非侵襲のガンマーナイフによる定位放射線手術では、効果が現れるのに数ヵ月以上必要である。
- ✓ MR 画像を用いたクローズドループ制御の手術法である。MR 画像を用いて照射位置／照射経路の計画、低出力照射による標的位置の検証及び調整、治療中のリアルタイム温度モニタリング、更に患者の動き検出など、安全かつ正確な照射が MR を用いたフィードバック制御で可能である。既存の視床破壊術も術中計測・モニタリングも可能ではあるが、本品は MR 画像の座標に本装置の座標を整合させ、数秒間隔でのリアルタイム性を確保したクローズドループ制御である。
- ✓ 治療中、患者の神経学的徴候の検査に基づき照射位置の確認及び微調整が可能である。
- ✓ 脳深部刺激術とは異なり患者体内に埋入される部品がないため、体内に留置する部品があることにより患者が抱く不安を、担当医が懸念することはない。体内留置部品がないため、他の機器との電磁ノイズ源との干渉のリスクがなく、プログラムのフォローアップ更新・定期的なバッテリー交換などの保守の必要もない。体内に留置する部品があることにより患者が不安を抱くこともない。
- ✓ 他の外科的治療法と同様、病気が進行して振戦が再発した場合は再治療が可能である。

本治療法のデメリットとしては、以下がある。

- ✓ 音響インピーダンスの整合を取るため、完全に剃髪することが必要である。数か月で髪の毛は元通りに戻るものの、患者にとって苦痛となり得る。
- ✓ 穿頭手術が不要、体内留置の部品が不要、放射線が不要など、患者にとって非侵襲の安全な治療と受け取られるが、超音波により組織の熱凝固破壊の外科手術であり、他の破壊術・刺激術と同じく治療に伴う合併症のリスクはある。
(本治療のピボタル臨床試験での有害事象の結果は本資料8項に記載)
- ✓ 治療準備開始から治療を終えるまで、3-5時間に渡りMR装置を占有するため、施設にとってはMR装置の稼働率に影響する。

(4) 他の外科的治療法との比較

本品は、上記の臨床的な利点から、既存の視床破壊術である高周波破壊術、ガンマナイフに加えて、患者の選択となり得る新しい破壊術である。又、電極/IPG 埋め込みのための手術が必要であり、機器の交換などの保守管理が必要である脳深部刺激術を受けることができない患者や希望しない患者にとっては、有効な代替治療法となり得る。

参考に本品も含めた各外科的治療法の特徴を表 1.2-5 に示す。本邦において ExAblate 4000 を用いた本態性振戦の臨床研究を 2013 年から実施している東京女子医大/新百合ヶ丘総合病院による下記報告からの引用である。

「MRI 誘導経頭蓋集束超音波治療」先端医療シリーズ 45 臨床医のための最新脳神経外科 p23-26、2014 年、阿部圭市ら（参考文献#8）

上記報告書には、「視床破壊術と視床刺激術では、局所麻酔下の穿頭術自体がリスクであり、ガンマナイフ(GK: Gamma Knife)における治療では手術的な侵襲性はないが、放射線照射を必要とし、かつ効果発現、神経学的評価がおおむね1ヵ月と遅延してしまうため、適切なる治療範囲を評価できないことが欠点である。そのため神経学的合併症の評価も遅れてしまう。それに対し、この新しい集束超音波は低侵襲性でかつ放射線障害はなく、穿頭術における合併症もない。また治療中に神経学的評価を行えること、低エネルギーから超音波照射を開始することで、適切な治療位置の確認のための試験加温が可能である。」と既存の治療法と比較した本品の特徴を記述している。

表1.2-5 各外科手術の特徴

	MRIガイド下集束超音波（本品）	ガンマナイフ（定位GK視床破壊術）	視床刺激（脳深部刺激術）	視床破壊（高周波破壊術）
Energy	超音波	放射線	電気	熱
麻酔	局所麻酔	局所麻酔	全身麻酔	局所麻酔
侵襲度	最小限	最小限	穿頭術	穿頭術
治療中評価	温熱	不可能	電気刺激	電気刺激
放射線	なし	あり	微弱	なし
効果発現時間	即時	1ヵ月後	即時かつ可逆的	即時

本集束超音波による視床破壊術は既存の外科的療法と同じく、薬物療法で効果が十分でない、薬物療法の長年の使用で効果が減じ症状が耐えられない、いわゆる難治性の運動障害振戦の抑制適用と臨床的に位置付けられる。本装置を用いた本態性振戦患者を対象にしたピボタル臨床試験の試験デザインもこの考えに基づいている。外科的療法として、脳深部刺激術、高周波破壊術、ガンマナイフ、本品の集束超音波破壊術のどれを用いるかは、患者へのリスクとベネフィットを考慮して決めるべきと考えている。この運動障害振戦の治療ストラテジーにおける臨床的位置づけを概念的に示したものを図1.2-4 に示す。

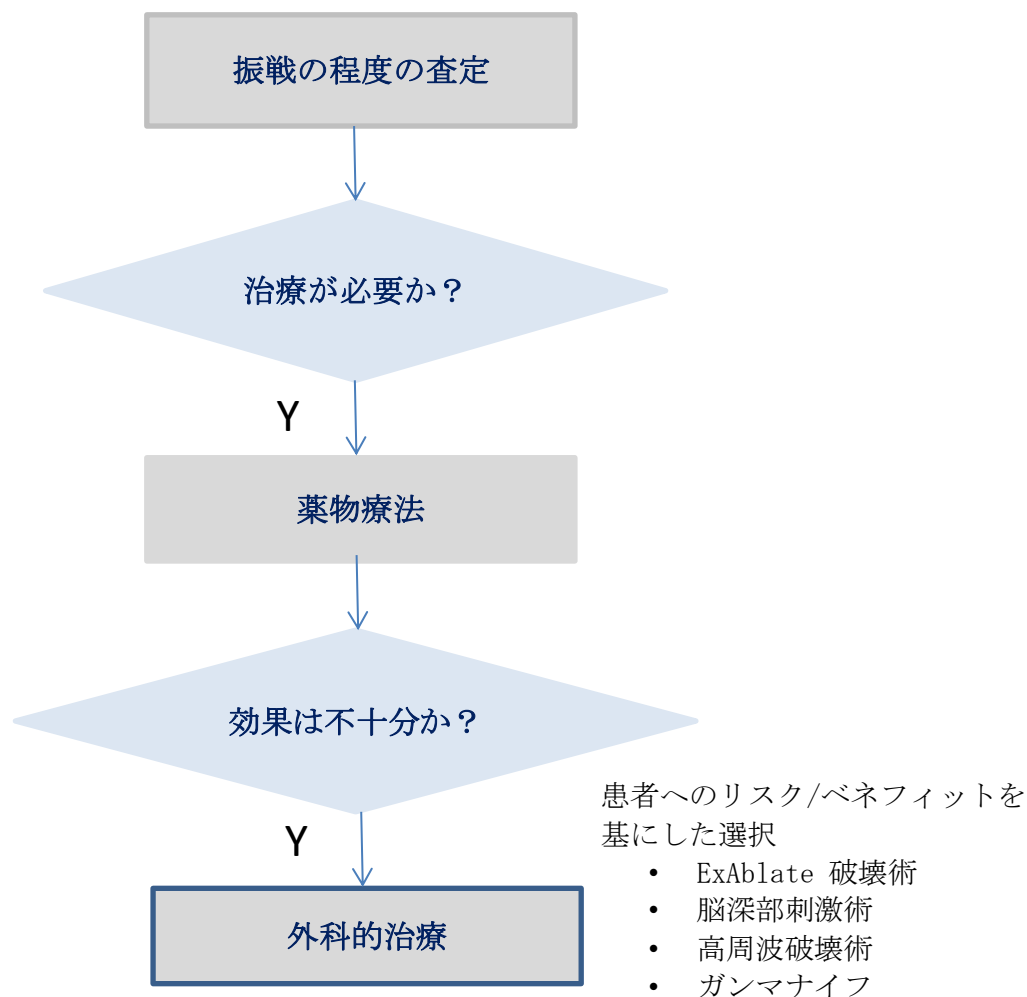


図 1.2-4 既存の治療ストラテジーにおける外科的治療法の臨床的位置づけ(概念図)

1.2.3.2 臨床研究

動物モデルでの MR ガイド下集束超音波治療の原理及び核となる技術の検証、安全性の確認結果を受け、ヒトへの適用は可能な段階にあると判断し、ヒトへ適用した場合の安全性プロファイルの確立、装置の最適化、疾患適用の有用性確認を目的に、臨床研究を開始した。MR ガイド下集束超音波治療器を用いた中枢神経系疾患治療の Feasibility 臨床研究として下表 1.2-6 に示す各臨床研究が実施されている。

表 1.2-6 臨床研究一覧				
対象疾患	実施国	Protocol 又は IDE#	実施期間	臨床研究位置づけ
■	米国	■	■～	ヒトへの初めての適用 安全性の検証

神経障害性疼痛	スイス	■	■～	照射標的領域を視床とする Feasibility 臨床研究
・ 神経障害性疼痛 ・ パーキンソン病 振戦 ・ 本態性振戦	スイス	#2011-MD-001 NP001	2011. 1 ～ 2014. 3	照射標的領域を視床とする Feasibility 臨床研究 運動障害振戦疾患への適用の Feasibility 臨床研究
本態性振戦	米国	G100169 ET001	2010. 12- 2012. 11	視床領域／運動障害振戦適用のピボタル臨床試験を行うための予備臨床研究 ・ 安全性プロファイルの確立 ・ 有効性評価の妥当性確認
	カナダ	#166556 MD002	2010. 10- 2014. 11	
	韓国	FKDA#260 ET001K	2012. 9- 2014. 1	
	日本	臨床研究	2013. 5- 2013. 12	本邦での臨床研究

本装置をヒトへ初めて適用した米国での脳腫瘍の結果を受けて設計要求仕様を確立、それに基づく本装置の Engineering プロト機器を用いて脳中心部の視床領域に関連する 3 つの疾患に対する臨床的な有効性を探索した Feasibility 臨床研究がなされた。

本装置の安全性と有効性を統計的に検証するためのピボタル試験を計画するため、複数国・複数施設での予備臨床試験を 2011 年 - 2013 年に実施して本装置の安全性プロファイルの確立と有効性評価方法の確認を行った。この結果をベースにピボタル臨床試験を計画した。

表 1.2-8 に各臨床研究の概要を一覧表にまとめると共に、時間軸の経緯を図 1.2-5 に示す。各臨床研究の概要は以下である。

1) ■ (FDA/IDE ■)

■ 年、FDA の IDE 許可により、以下を目的に ■ の患者への MR ガイド下集束超音波治療の臨床研究が実施された。周波数 650kHz / エレメント数 512 のフェーズドアレイトランスデューサを用いた装置を使用した。

- 穿頭することなく、経頭蓋的に標的領域に超音波を安全に集束伝播することができることを検証し、治療中及び 3 ヶ月間のフォローアップ期間中の有害事象により安全性を評価する。
- 熱凝固を生じた腫瘍組織と熱線量を受けていない領域が造影 MR 画像により識別できることを確認し、標的腫瘍組織の熱凝固の効果を評価する手法を検証する。

この臨床研究により、CT 画像を用いた頭蓋骨の厚さ・密度不均一分布に起因した超音波収差補正手法、MR 画像を用いたクローズドループ制御治療手順、意識下鎮静処置の患者が治療に十分耐えられる破壊術であること、頭蓋骨での温度上場抑制など MR ガイド下集束超音波治療器も用いた破壊術手技の基本的動作・治療手順の検証、及び典型的な軽微／中程度の有害事象のプロファイルの確認がなされた。

周波数帯を変更した装置を用いた 4 番目の被験者治療は問題なく完了したが、治療

から 5 日後に脳内出血のため死亡した。この出血原因は不明であったが、他の治療でのバイオプシーによる出血、皮膚の挫傷、眼窩周囲血腫があったことから示唆され、神経病理学的所見からは、血管中の既存の変化（石灰化や壁の肥厚）の可能性が指摘された。治験安全性委員会の審議結果を受け、除外基準に、既知の出血傾向がある腫瘍の患者、検査により凝血異常の見られた患者、凝血に影響することが知られている薬剤を投与されている患者を追加するプロトコル変更を行った。またトランスデューサの素子数を 1024 に増やし、頭部への超音波照射密度の平準化、石灰化部位を照射経路から外し易くする設計変更を行った。

2) 神経障害性疼痛 ()

神経障害性疼痛患者の痛み緩和を目的に、本品 ExAblate 4000 を用いた外側中心視床破壊術 (CLT: Central Lateral Thalamotomy lesion) が、University Hospital Zurich において 12 症例を対象に医師主導臨床研究として施された。約 60%の痛み緩和効果が確認された。1 名の被験者に右側の半側空間無視 (Hemi-spatial neglect)、手と脚の目測障害などの神経障害症状の有害事象が生じた。治療 24 時間後、70-80%の運動症状は消失し、時間経過と共に目測障害症状は、書いたり話したりしようとした場合を除いて解消した。

2 人の被験者を除き、神経障害性疼痛治療を受けた被験者全員 (N=19) が術中にある程度の疼痛緩和を経験し、治療から 48 時間後に、被験者らは 32~100% (平均約 65%) の範囲の疼痛緩和を報告した。

参考文献#2 Jeanmonod D, et al., Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain, *Neurosurg Focus*. 2012 Jan;32(1):E1

参考文献#3 Martin, E., et al., *High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery*. *Ann Neurol*, 2009. 66(6):p. 858-61

3) 神経障害性疼痛、パーキンソン病振戦、本態性振戦 (NP001)

InSightec 社スポンサーによる神経障害性疼痛、本態性振戦、パーキンソン病振戦を有する患者を被験者とした臨床研究が、Swissmedic の許可のもと実施された。

本品 ExAblate 4000 を用いた外側中心視床破壊術は 13 症例の神経障害性疼痛の緩和と治療に適用され、程度の違いはあるが痛みが緩和された (32~100% (平均約 65%))。パーキンソン病の四肢上部の振戦症状の抑制を目的に、淡蒼球-視床路 (PTT: Pallido Thalamic Tract) への集束超音波照射を 16 症例に適用した。振戦の程度が 50-90%低減されたとの結果を得ている。

本態性振戦への適用は 1 症例実施され、40-50%の症状改善が認められた。

これら 30 症例で報告された有害事象は 28 であり、すべて重大ではなく、治験プロトコルにおいて可能性のある事象としてすでに特定されていた予期された事象 (頭痛、吐き気、嘔吐) であった。一過性のうつ病を発症し入院、治療薬を服用した 2 つの事象があった。本品による治療による重大な副作用や神経学的障害をもたらしていない。この手技の安全性プロファイルは、DBS や RF アブレーションなどの他の視床破壊術で起こることが知られているものと違いはなかった。

本装置の神経障害性疼痛、パーキンソン病振戦、本態性振戦への適用の臨床研究は下記の論文にまとめている。

参考文献#4 Dobrakowski PP, et al., MR-guided focused ultrasound: a new generation treatment of Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain., *Interv Neuroradiol*. 2014 May-Jun;20(3):275-82

4) 本態性振戦 ET001/MD002/ET001K/ET001J

4-1) FDA/IDE# G100169

InSightec社をスポンサーとして、本品を用いた本態性振戦治療のフェージビリティ臨床試験ET001が、FDA許可を得てVirginia大学にて被験者15名が参加した臨床試験が実施され、FDAに臨床報告書を提出している。薬剤難治性本態性振戦の患者を対象に、視床Vim核を照射標的部位とし、3ヶ月の経過観察とした。

安全性、有効性共に良好な結果が得られた。運動障害振戦の症状とクオリティ・オブ・ライフが改善された。有効性の指標としたCRST(Clinical Rating Scale for Tremor、臨床的評価尺度)は、治療後3ヶ月の時点で、治療開始前のベースラインと比較して78% (標準偏差20%) の改善を示した。

装置及び施術に関連する有害事象の総数は82であり、これらはすべて可能性のある事象として事前に特定された事象であった。これらの有害事象を事象、危害の重大さで分類したのを表1.2-5に示す。重度の有害事象報告は無かった。76% (62/82) が軽度の事象 (頭痛、意識朦朧、温熱感覚、方向感覚の喪失など) であり、残り24% (20/82) は中程度 (吐気、重い頭痛、顔・頭皮などでの感覚異常、定位脳手術フレームのピン部位のしびれ・感染症など) であった。これらの事象の多くは同日中 (事象全体の49%) 又は治療から2週間以内 (事象全体の26%) に治癒した。臨床研究担当医師からの結果は以下に報告されている。

参考文献#5 Elias, W.J., et al., *A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor*. N Engl J Med. **369**(7): p. 640-8.

4-2) Health Canada#166556、MD002

Sunnybrookにて実施。被験者6名の結果として、有効性の指標CRSTは治療後3ヶ月の時点で治療開始前のベースラインと比較して78% (標準偏差12%) の改善であった。安全性は、17の有害事象の報告であり、中程度のSeverityをもつ深部静脈血栓が1件、他は軽度の頭痛・めまい・感覚異常などET001で報告のあった予期した軽度の有害事象であった。以下に臨床研究報告されている。

参考文献#6 Lipsman, N., et al., *MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study*. Lancet Neurol. **12**(5): p. 462-8.

4-3) FKDA#260、ET001K

Yonsei University Medical Centerで実施、8名の被験者が登録された。有効性の指標CRSTは治療後3ヶ月の時点で治療開始前のベースラインと比較して75% (標準偏差26%) の改善であった。安全性は、10件の軽度の予期した有害事象の報告があり、3件を除いては治療当日に回復した。食欲減退は治療後84日後、頭痛は7日後に正常に戻った。バランス異常は入院、その後外来で薬物治療を要した。結果は以下に報告されている。

参考文献#7 Chang, J.W., et al., *Neurophysiologic correlates of sonication treatment in patients with essential tremor*. Ultrasound Med Biol. **41**(1): p. 124-31.

4-4) 本邦での臨床研究

a. 本態性振戦のFeasibility臨床研究

薬剤難治性本態性振戦の臨床研究は本邦においても、東京女子医科大学附属病院／新百合ヶ丘総合病院にて2013年～2014年において5症例実施済である。有効性の

指標 CRST は治療後 3 ヶ月の時点で治療開始前のベースラインと比較して 52% (標準偏差 28%) の改善であった。安全性は、4 件の軽度の予期した有害事象の報告があったが、片側不全麻痺は完全治癒に 1 ヶ月、バランス障害は 1 年かかったとの報告である。以下に本治療の臨床的検証と治療成績が報告されている。

参考文献#8「MRI 誘導経頭蓋集束超音波治療」先端医療シリーズ 45 臨床医のための最新脳神経外科 p23-26、2014 年

b. 本態性振戦の本邦における臨床研究

- ✓ 実績：本品を用いた本態性振戦の本邦における臨床研究はすでに実績があり、実施医療機関及び症例数以下である（2016年8月時点、審査照会への回答としてまとめた）。

- ・新百合ヶ丘総合病院：■症例
- ・北斗病院：■例
- ・彩都友誼会病院：■症例
- ・大西脳神経外科病院：■症例
- ・貞本病院：■症例

- ✓ 本ピボタル臨床試験とのプロトコル上の相違：以下を除いて同じ適用・除外基準、有効性評価指標である：

- ① 無作為シャムコントロールでなく、単群試験
- ② 除外基準#31

ピボタル臨床試験では、「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」としているが、本邦での臨床研究は「スクリーニング CT 画像 から計算した頭蓋骨密度比 (SDR) が 0.3 (± 0.05) 以下の場合」

- ✓ 臨床研究の結果：InSightec 社として把握している学会発表は以下である。

① 第 19 回日本臨床脳神経外科学会（熊谷市、2016 年 7 月 23・24 日）

- 教育講演：経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療 現状と今後の応用
 - 「本態性振戦に対する経頭蓋集束超音波治療の実際」
貞本病院 脳神経外科 伊賀瀬桂三先生
 - 「経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療：画像診断医が貢献できること」
新百合ヶ丘総合病院 放射線診断科 山口敏雄先生
- 一般演題 1-4-1-4
「本態性振戦に対する経頭蓋集束超音波治療におけるバイタルサインの変動と痛みに関する検討」
貞本病院 看護部 松本美和先生

② 第 55 回日本定位・機能神経外科学会総会（仙台、2016 年 1 月 22-23 日）

- 特別企画 1「経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療の現状と展望」
 - SP1-1：本態性振戦に対する経頭蓋集束超音波治療の経験
貞本病院 脳神経外科 伊賀瀬桂三先生
 - SP1-2：本態性振戦に対する MR ガイド下集束超音波による視床破壊術における MR-fusion (STIR and FOCUS-DWI) 画像の有用性
新百合ヶ丘総合病院 放射線診断科 山口敏雄先生
 - SP1-3：本態性振戦に対する MR ガイド下集束超音波治療における照射エネルギーの検討
北斗病院 脳神経外科 古川博規先生

SP1-4：本態性振戦に対する MR ガイド下集束超音波治療における Adverse Event の検討

北斗病院 脳神経内科 金藤公人先生

SP1-5：「本態性振戦に対する集束超音波治療」国際多施設共同ランダム化比較盲検試験の結果と DBS との比較

東京女子医科大学 脳神経外科 平 孝臣先生

・ シンポジウム 3「医工学の進歩と機能神経外科」

「薬剤難治性本態性振戦に対する経頭蓋 MRgFUS 下視床凝固術の効果および安全性を評価する臨床試験」

東京女子医科大学 脳神経外科 阿部 圭市先生

③ 第 57 回日本神経学会総会

「本態性振戦に対する経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療(MRgFUS)の有用性と安全性

北斗病院 脳神経内科 金藤公人先生

④ 第 30 回日本ニューロモデュレーション学会（東京、2016 年 5 月 7 日）

シンポジウム「DBS デバイスの比較（集束超音波を含む）」

7-4： MRI ガイド下集束超音波の特性と DBS との比較

東京女子医科大学 脳神経外科 阿部 圭市先生

⑤ 第 1 回 Advanced Medical Imaging 研究会（東京、2016 年 7 月 30-31 日）

一般演題（ポスター）

P-02 経頭蓋 MR ガイド下集束超音波装置による視床破壊術の当院におけるワークフロー 視床破壊術の標準化に向けて

新百合ヶ丘総合病院 診療放射線科 堀 大樹先生

⑥ 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres（京都、2016 年 10 月 6-8 日）

オープニングセミナー 5「本態性振戦の基礎と臨床」

2)「本態性振戦に対する経頭蓋集束超音波治療」

東京女子医科大学 脳神経外科 平 孝臣先生

4-5) ET001 での安全プロファイル

表1. 2-7に示すよう全事象の大半は軽度又は中程度の危害の重大さに程度の、一過性の事象である。個々の事象は定位脳手術の範疇である視床破壊術・視床刺激術に共通した症状が主であり、本装置に固有な重篤な有害事象はなかった。穿頭手術、機器のインプラントを必要とする既存の破壊術、刺激術で発生している機器に起因した有害事象は発生していない。視床を対象とした定位脳外科的治療としては、良好な安全性プロファイルを、ET001の予備的臨床研究で確立したと言える。

表 1.2-7 ET001 の有害事象分類					
	事象	軽度	中程度	重度	合計
予期される重大でない事象	痛み-定位脳フレームのピン	1	2	0	3
	バランス	7	0	0	7
	胸の痛み	1	0	0	1
	神経障害—会話/発生	2	0	0	2
	神経障害—手の強さ	1	0	0	1
	嘔吐	2	0	0	2
	疲労	3	0	0	3
	頭痛（1日で回復）	4	5	0	9
	頭痛（回復に2日以上）	1	2	0	3
	しびれ—四肢	1	0	0	1
	吐き気	2	4	0	6
	感覚異常—四肢	3	0	0	3
	感覚異常—顔	4	1	0	5
	意識朦朧	7	1	0	8
	筋肉のひきつり	1	0	0	1
	温熱感覚	4	0	0	4
	浮腫	1	0	0	1
	運動失調	0	1	0	1
	小計	45	14	0	59
予期される重大な事象	バランス	2	2	0	4
	疲労	1	0	0	1
	感染症—ピン部位	1	0	0	1
	しびれ—ピン部位	1	0	0	1
	感覚異常—四肢	1	1	0	2
	感覚異常—顔	4	1	0	5
	感覚異常—頭皮	4	0	0	4
	感覚減退—頭皮	1	0	0	1
	やけど—ピン部位	1	1	0	2
	小計	16	5	0	21
偶発的	副鼻腔炎	0	1	0	1
	気管支炎	1	0	0	1

表 1.2-8 臨床研究試験（ピボタル臨床試験の予備試験として実施された臨床研究の一覧）

試験名称	実施時（年） 実施機関	概要
■■■■■ IDE # ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ アメリカ	- 対象疾患：■■■■■ ■■■■■症例 - MR ガイド下集束超音波を用いた経頭蓋治療の初めてのヒトへの適用であり、安全に集束超音波を頭部内に伝達可能なことと、熱凝固／非熱凝固領域の MR による識別能の検証を目的に実施 - 有害事象の査定から、出血リスク、凝血異常、脳血管障害に関する除外基準をプロトコルに追加することとした。
神経障害性疼痛 ■■■■■	■■■■■ University Hospital Zurich、スイス （InSightec 社が直接は関与していない医師主導臨床研究）	- 対象疾患：神経障害性疼痛 ■■■■■症例 - 医師主導臨床研究 - ExAblate 4000 を用いた外側中心視床破壊術（CLT） 1 名の被験者に右側の半側空間無視／目測障害などの神経障害症状が生じる有害事象が発生したが、治療 24 時間後、70－80%の運動症状は消失した。
神経障害性疼痛、パーキンソン病振戦、本態性振戦 Swissmedic#2011-MD-001 NP001	2011.1～2014.3 University Hospital Zurich、スイス	- 対象疾患：神経障害性疼痛 13 症例、CLT を標的部位 - PD 振戦 16 症例、PPT を標的部位 - ET 振戦：1 症例 28 の軽～中程度の有害事象が報告。安全性プロファイルは、高周波視床破壊術／DBS などの外科的手術で予期した有害事象と違いがないことを確認された。

薬剤難治性本態性振戦 IDE # G100169 ET001	2010. 12～2012. 11 Virginia University	- 本装置による薬剤性本態性振戦の症状改善治療における有効性と安全性を確認するためシングル・アーム、非無作為、非盲検フィージビリティ臨床試験が実施された。 - 対象疾患：本態性振戦 15 症例、Vim 核を標的部位 - 有害事象の総数は 82 であり、これらはすべて可能性のある事象として事前に特定された事象であった。重度の有害事象報告は無かった。本装置による視床破壊術の安全性プロファイルを確立した。 - 有効性の指標とした CRST は、治療後 3 ヶ月の時点で、治療開始前のベースラインと比較して 78%（標準偏差 20%）の改善であり、本装置の有効性が確認された。
薬剤難治性本態性振戦 Health Canada#166556 MD002	2010. 10～2014. 11 Sunnybrook HP	- 上記 IDE #100169 と同じプロトコル（ET001）で予備臨床試験がカナダで実施された。 - 対象疾患：本態性振戦 6 症例、Vim 核を標的部位 17 の有害事象。中程度の Severity をもつ深部静脈血栓が 1 件、他は軽度の頭痛・めまい・感覚異常など軽度の有害事象。
薬剤難治性本態性振戦 FKDA#260 ET001K	2012. 9～2014. 1 Yonsei University Medical Center	- IDE #100169 と同じプロトコル（ET001）で予備臨床試験を韓国で実施。 - 対象疾患：本態性振戦 8 症例、Vim 核を標的部位 10 件の軽度の有害事象。
薬剤難治性本態性振戦 ET001J	2013. 5－2013. 12 東京女子医大 新百合ヶ丘総合病院 日本	- IDE #100169 と同じプロトコル（ET001）で予備臨床試験を本邦で実施。 - 対象疾患：本態性振戦 5 症例、Vim 核を標的部位 - 日本において初めての臨床適用。 4 件の軽度の予期した有害事象の報告があったが、片側不全麻痺は完全治癒に 1 ヶ月、バランス障害は 1 年かかったとの報告。

臨床研究の経緯

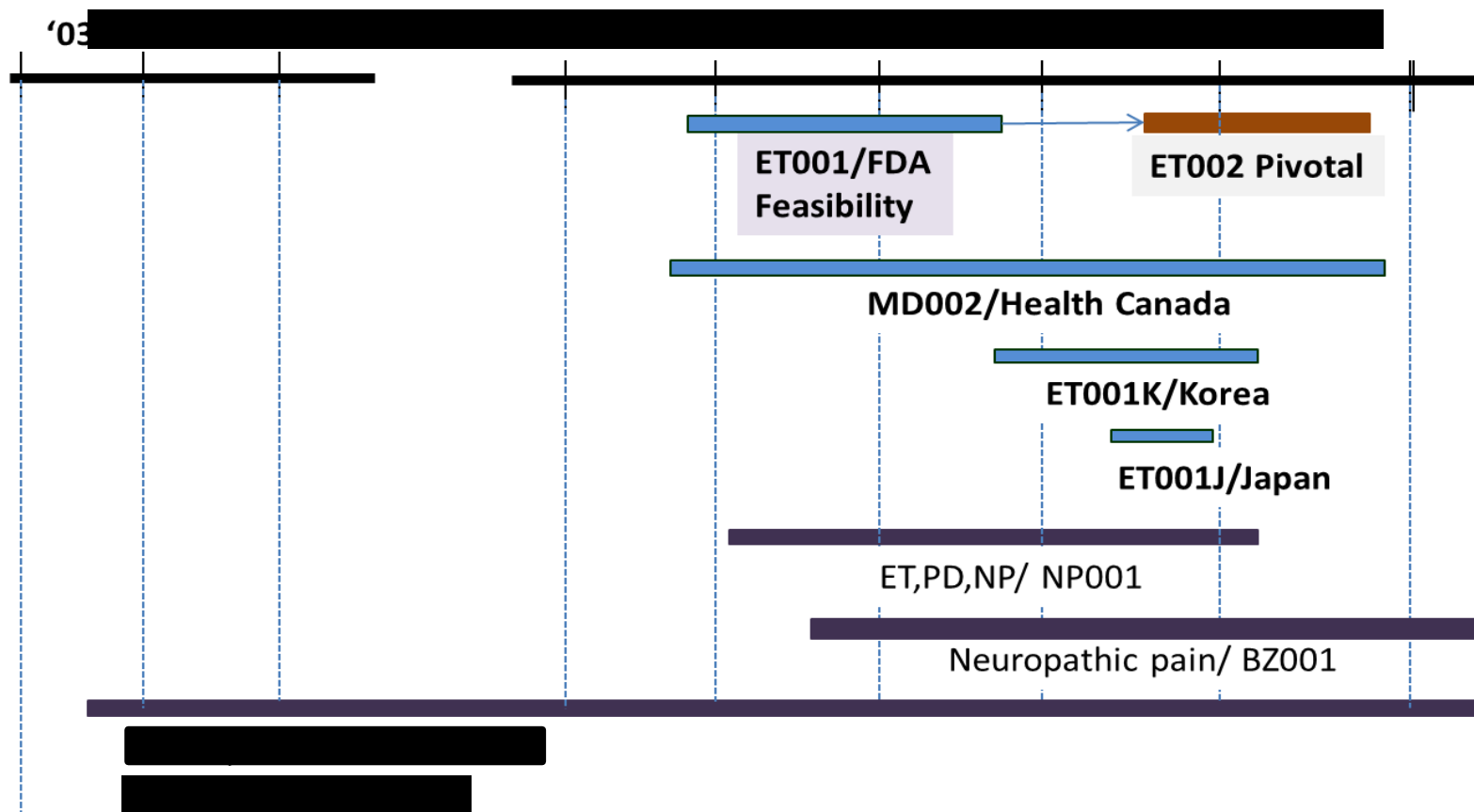


図 1.2-5 臨床研究の経緯

5) 視床以外を標的領域とした臨床研究

本資料3.8 経頭蓋超音波の照射域に示すよう、本装置の照射範囲は脳組織の中心付近に存在する間脳（視床）、大脳基底核をカバーすることが可能である。上記視床領域以外を照射標的とした臨床研究を以下に示す施設にて開始している。

表 1.2-9 視床領域以外を治療標的とした臨床研究			
Study Name/ Geography	Indication / Study Design	Study Design	Target
■■■■■ ■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■■■■■ ■■■■■■■ ■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■■■■■
■■■■■ ■■■ ■■■■■	■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■
■■■■■ ■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■■■	■■■■■■■ ■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■ ■■■■■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■■■
■■■■■ ■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■■■ ■■■■■ ■■■■■■■	■■■■■	■■■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■
■■■■■■■ ■■■■■	■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■■■	■■■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■■■	■■■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■■■ ■■■■■
■■■■■■■ ■■■■■ ■■■■■■■	■■■■■■■ ■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■ ■■■■■■■
■■■■■■■ ■■■■■■■	■■■■■■■■■ ■■■■■■■	■■■■■■■	■■■■■■■ ■■■■■■■

1.2.4 本品を用いた臨床評価

本態性振戦患者を対象とした臨床研究（プロトコル名称 ET001）にて安全性プロファイルが確立したこと、有効性の指標として CRST による評価が使用できるとの判断から、「本態性振戦患者に対する視床破壊術治療を試験目的に、米国、カナダ、韓国の 3 か国 7 施設・他施設・前向き・無作為シヤムコントロール」の FDA ピボタル臨床試験を計画し、2013 年 8 月～2014 年 9 月の治験実施期間（治療後観察期間は 2014 年 10 月から 2015 年 9 月）として実施した。

神経障害性疼痛、パーキンソン病振戦の患者への適用の臨床研究も実施しているが、ピボタル臨床試験では、本態性振戦患者のみを対象とした。本態性振戦に限定した理由は、① 既存外科治療法の視床の破壊術又は刺激術にて、本態性振戦を初めとしていくつかの疾患治療の臨床有効性の実績があること、② ピボタル試験における除外基準／適用基準をなるべく分かりやすくして臨床データの統計的解析の透明性を確保すること、③ 更に 1-1.5 年程度で臨床試験を完了できる被験者数とすること、などである。

本装置を用いた本品の使用目的又は効果は以下を申請する。ピボタル臨床試験で対象疾患とした本態性振戦に加え、パーキンソン病振戦症状の緩和も含める。本装置の標的領域は視床領域であり、運動障害振戦症状の外科的治療として臨床実績のあるパーキンソン病振戦症状を含めることは妥当と判断した。

「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、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を目的に使用する。」

上記「使用目的又は効果」を臨床的に裏付けるための安全性と有効性に関する臨床における検証は、以下の2つの構成とした。

- ① 本態性振戦患者を対象としたピボタル臨床試験の実施
- ② ピボタル臨床試験では対象としなかった他の疾患への視床破壊術の有効性については、関連するガイダンス及び関連文献を引用した臨床評価報告の作成

本装置は、経頭蓋骨集束超音波を視床領域に安全かつ有効に照射し熱凝固を生じさせることを使用目的として、3つの開発コンセプト（①視床部位への経頭蓋超音波照射、② 1mm以下の治療標的位置合わせ込み手順の確立、③ 安全な治療手順の確立）のもとに製品開発を進めた。この使用目的及び開発コンセプトは、本態性振戦、パーキンソン病（振戦症状）を初め、視床破壊術／視床刺激術の外科的治療が症状緩和に有効な疾病に共通であることから、本装置・本治療に伴う安全性、使用方法は、上記①のピボタル臨床試験で必要かつ十分に包括できる。

一方、既存の視床破壊術、視床-DBS治療法で実績のある運動障害振戦の症状を呈する疾患は本態性振戦に限定されるものではないことから、ピボタル試験にて開発コンセプトに基づく本装置の安全性、有効性を検証し、本態性振戦以外の視床に起因した運動障害（振戦）の治療の有効性は、本邦の定位・機能神経外科 治療ガイドライン・関連文献を引用した臨床評価報告書を作成することで可能と判断した。

本態性振戦を対象患者としたピボタル臨床試験の概要は本資料8.1.1 に、既存の視床破壊術、視床刺激術で実績のある疾病の臨床評価報告書（治療ガイダンス／文献検索）の概要は本資料8.1.2に記載した。

1.2.5 対面助言への対応

(1) 実施した対面助言相談

本申請の準備の一環として以下の独立行政法人医薬品医療機器総合機構における対面助言を利用した。



(2) 対面助言相談記録を別添イに添付する。

(3) 助言への対応

下表1.2-10～13に対応及び申請書における記載箇所をまとめた。

(4) 添付資料8 臨床試験の試験成績等 の記載について

対面助言相談「医療機器臨床試験要否相談（臨床論文等から判断）」の助言に従い、パーキンソン病の振戦の症状緩和を使用目的又は効果に含むとの方針にて、本添付資料添付資料8 臨床試験の試験成績等 の総括の記載、8.2 臨床評価報告書を記載し、薬事承認申請後の照会事項、8月実施の専門協議会でのフィードバックを反映するよう修正・追記をした。

表1.2-10 [REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

表1.2-11 [REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

表1. 2-12 [REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[illegible]

表1.2-13 [REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.3 類似医療機器との比較

1.3.1 作動原理が同一の類似医療機器との比較

本品と同じ作動原理、使用方法をもつ既承認品 MRガイド下集束超音波治療機 ExAblate 2000を取り上げる。

- 類似医療機器との比較を表1.3-1に示す。
- 本品を用いた視床部位への適用と、既承認品ExAblate 2000を用いた子宮筋腫の症状緩和治療への適用における使用方法の比較を表1.3-2に示す。

【考察】

- 1) 本品は類似品である ExAblate 2000 と以下 3 点において同等性を有する。
 - 体外から非侵襲的に超音波エネルギーを照射し生体組織に限局的に集束させることにより、焦点領域の組織を加熱・熱凝固させる集束超音波治療機器である。
 - 治療計画（超音波の焦点位置・照射経路設定など）及び治療中の照射位置・組織温度、治療後の超音波照射の確認にMR 画像データを用いたクローズドループ方式を用いる。
 - フェーズドアレイトランスデューサを構成する素子の位相・振幅制御により、設定した治療標的に焦点を形成させる、又照射を避ける部位を避けた照射経路の設定を行う。
- 2) 併用する MR 装置との接続目的、接続仕様は本品と既承認品とは同一である。H/W 仕様、制御信号仕様の具体的な信号名称・詳細仕様は、併用する MR 装置を特定して記載した方が分かりやすいため、本資料 3 項に GE 社 MR 装置との接続事例を示す。なお本申請では併用する MR 装置の機種を申請書では特定せず MR 装置への接続要求仕様を規定し、本資料 4 項にて GE 社 MR 装置を用いた検証試験を示した。
- 3) 本品は本態性振戦／パーキンソン病（振戦）の難治性運動障害振戦の治療を目的として使用するものであり、類似品と対象とする疾患、対象部位が異なるため、装置の構成・作動仕様、治療手順などで異なるところがある。治療手順に関し本品と類似品との比較を表 1.3-2 に示す。

以上より、本品は既承認品と治療方法の原理、装置の作動原理、併用する MR 装置との接続目的・仕様などは同一であるものの、「使用目的又は効能」を達成するために必要とする機能及び治療手順は同一とは言えない。よって、本資料 3 項では、既承認類似品の ExAblate 2000 とは異なる機能の概要、安全を確保するための治療手順の概要の説明を記載した。

表 1.3-1 類似医療機器との比較表			
項目	本申請品	既承認品	考 察
一般的名称	該当する一般的名称なし	超音波式ハイパサーミアシステム	-
販売名	MR ガイド下集束超音波治器 ExAblate 4000	MR ガイド下集束超音波治器 ExAblate 2000	本申請は新規承認申請である。
会社名	InSightec Ltd.	GE ヘルスケア・ジャパン株式会社	既承認品 ExAblate 2000 の製造業者は InSightec Ltd. である。
承認番号	-	22100BZX00931000	-
承認年月日	-	平成 21 年 9 月 1 日 平成 25 年 6 月 14 日 (一部変更承認日) 平成 26 年 11 月 7 日 (一部変更承認日)	-
使用目的又は効果	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。 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（振戦）における症状緩和	本品は体外から集束超音波を照射することにより、患部の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、以下の目的で使用する。 ① 症候性子宮筋腫の症状の改善 ② 有痛性骨転移がんによる疼痛の緩和。ただし、放射線治療の適用が適切ではない、又は放射線治療を実施したが効果が見られないものに限る	既承認品と本申請品では、治療対象患者・疾患は異なるため使用目的は異なるが、集束超音波を治療対象領域に照射し、局所的に加熱、壊死させる医療機器としての効果は同じである。
構成	① 患者テーブル（ヘルメット形トランスデューサを含む） ② 操作卓 ③ エレクトロニクスキャビネット ④ クーリングシステム ⑤ フロントエンドキャビネット（64 チャンネル増幅器を含む） ⑥ トリートメントキット（定位脳固定	① 患者テーブル A 又は B（クレードル内蔵型トランスデューサ含む） ② ワークステーション ③ エレクトロニクス・キャビネット ④ クーリングシステム A 又は B （注：1.5T 併用時は不要、患者テーブル内部のヒートエクスチェンジャーでトランスデューサ・バス内循環水を冷却、3T ではバス	作動原理は同じであり、類似の構成であるが、治療対象部位が異なるため、主に以下の相違がある： 1) 本品は 650kHz 帯の 1024 素子を半円状に配置、位置調整機構をもつヘルメット型トランスデューサユニットを患者テーブルの上に取り付ける方式に対し、類

	フレーム、メンブレン、DQA ファン トムキット)	内のオイルをクーリングシステムで冷却) ⑤ 患者ポジショナー 3.0T MR 装置と接続する場合、 ExAblate2000 専用の骨盤用MR装置用高周 波コイルを使用しないため、その代わりに同 じ形状の患者ポジショナーを患者テーブルに 取り付け患者の位置を固定する。 ⑥ トリートメント・キット（ジェルパッド及 び雑品）	似品では 1MHz 帯の 208 素子で 構成する超音波トランスデュー サが患者テーブル内部に組み込 まれている。 2) 本品は 1024 素子の駆動制御の ためフロントエンドキャビネット を持つが、類似品は同機能構 成品を患者テーブルに内蔵して いる。 3) 本品は頭皮とトランスデューサ の間に脱気水を充填することで 音響的なマッチングを取ると共 に脳組織の温度上昇、トランス デューサ温度上昇を抑制する。 このためのクーリングシステム を持つ。類似品はトランスデュー サバス内温度上昇を抑制する ため、3T 併用時は冷却クーリ ングシステムを使用、1.5T 併用時 はヒートエクスチェンジャーを トランスデューサ Component に 内蔵する。 既承認品は 1.5T MR 装置との併用 時には骨盤用MR装置用高周波コ イル（認証品目）を用いるが、本 品も 1.5T との併用時にはトランス デューサホルダーに組込み方式の 専用 MR 装置用高周波コイルを使用 する。3T 装置との併用時は、既承 認・本品共に MR 装置組込みの
--	--------------------------------------	---	--

			Body コイルを用いて MR 受信を行う。
構造及び原理	• トランスデューサ構造 周波数650KHzの超音波を発生する1024個の素子を半径15cmの半円球面形状に配置したアレイ型トランスデューサの各素子の位相及び振幅を電子的に制御することにより、頭部中心付近に位置する視床部位に2-4mm径の大きさに超音波を集束させる。これにより局的に焦点領域組織温度を54-60℃程度に加熱、壊死させる。骨の超音波吸収が軟組織の40倍と大きいため、外部から照射する熱線量は10,000~30,000 J 程度となる。神経核を標的とするため、照射領域は通常数回の焦点位置でカバーできる。 • 超音波収差補正機能 頭蓋骨による超音波ビームの屈折の補正が必要であり、事前に撮像したCT画像の情報をもとに各素子の位相・振幅補正を行い、設定された位置に焦点を形成させる。 • 開口制御機能 石灰化領域、鼻腔を通る音線に対応する素子をシャットダウンする機能で、約30%以内の範囲で対応する素子をシャットダウン制御する。 • トランスデューサ位置の調整	• トランスデューサ構造 周波数 1~1.15 MHz の超音波を発生する208 個の素子を凹面形状に配置した径 12 cm のアレイ型トランスデューサの各素子の位相及び振幅を電子的に制御することにより、径 4~6 mm、長さ（深さ）24~32 mm 程度の領域（焦点）に超音波を集束させる。これにより、局所に 1,000~3,000 J の熱線量を与え、組織を加熱（65~85℃）、壊死させる。焦点位置を順次ずらして超音波照射を繰り返すことにより、対象域全体（子宮筋腫治療では体積、骨転移がん疼痛緩和治療では骨表面皮質）を治療する。 • 超音波収差補正機能 体表面、脂肪層/筋肉層など照射経路上の組織境界面における超音波の屈折をトランスデューサ各素子の位相・振幅を制御により補正する TAC 機能（Tissue Aberration Correction）をもつ。 • 開口制御機能 腸管・神経・骨など照射を避けたい領域を通る音線に対応する素子を[]子（使用素子数は[]~208）の範囲でシャットダウン制御する機能を持つ。 • トランスデューサ位置の調整	基本的な構造、原理は同一である。対象疾患・部位が異なることによる主な相違は以下である。 • 周波数 • アレイ型トランスデューサの素子数と配置形状 • 超音波出力パワーのレベル • 治療対象領域の到達加熱温度 • 治療時の患者管理：本品では MR 画像による照射位置、熱線量の確認に加えて、患者の神経学的徴候を検査、照射位置と照射効果を確認しながら、出力を上げていくリスク管理方法を採用している。組織の熱凝固に必要な熱線量は 43℃では 240 分であり、これから 50℃付近までに数十秒の短時間の温度領域までの照射は可逆的であり、徐々に照射出力を上げ、照射位置の MR 画像での確認、神経学的評価を行うことで、治療をより安全に実施できる。

	トランスデューサの幾何学的配置で決まる自然焦点 (Natural focus) 近傍が標的領域になるよう、トランスデューサを機械的に4軸方向 (X, Y, Z 及びチルト) に調整する機能をもつ。超音波出力を効率よく標的領域に伝達させるためである。 ● 頭皮との音響カップリング 頭皮とトランスデューサ間の隙間を脱気水 (3ppm以下) で充填することで、超音波カップリング整合を確保すると共に、頭皮を一定温度 (15℃程度) に保つ冷却装置機能をもつ。 ● 治療計画 併用するMR装置により得られたMR画像を用いる。治療中も、MR画像データによって、集束超音波の照射位置と組織温度上昇をリアルタイムでモニタリング、確認しながら照射を行う、クローズドループ方式である。位相・振幅補正に用いた事前のCT画像と治療当日のMR画像との重ね合せの座標軸整合を行う。 ● 治療照射 低出力照射から徐々に出力を増加する。Align (照射位置の確認、40-45℃) / Verify (焦点サイズ・形状確認、46-50℃) / Treat-low (51-55℃) / Treat-high (56-60℃) の4つの出力Stepをもつ。 各Stepで患者の神経学的徴候 (しび	照射を避けたい領域を照射経路から外すようトランスデューサを5軸方向 (■, ■, ■, チルト, ロール) に調整する機構を持つ。垂直方向は焦点領域とトランスデューサの距離を物理的に可能な範囲で縮めて照射効率を上げる目的もある。 ● 体表との音響カップリング 患者体表面をジェルパッドに空気層が入らないよう密着させることで、トランスデューサバスカバーとの超音波カップリングを整合させる。音響カップリングが不良だと皮膚熱傷のリスクがある。 ● 治療計画 併用する MR 装置により得られた MR 画像を用いる。治療中も、MR 画像データによって、集束超音波の照射位置と組織温度上昇をリアルタイムでモニタリング、確認しながら照射を行う、クローズドループ方式である。骨転移がん疼痛緩和では、事前に採取した CT 画像と治療に用いる MR 画像との座標軸整合を行う。 ● 治療照射 1/10 の低出力照射にて位置と設定線量の検証を行ってから本治療照射を行う。照射中異常を感じた場合には患者が照射停止ボタンを押すことができる。子宮筋腫では鎮静剤投与、骨転移がん疼痛緩和治療では、照射に伴う痛み緩和のために脈鎮静処置・局所麻酔などを用いる場合もある。	
--	--	--	--

	れなどの感覚機能、手を握ってもらうなどの運動機能)の検査を行い、照射位置、照射効果が正しいことを確認する。患者の鎮静処置は行わず、意識のある状態であり、照射中異常を感じた場合に停止ボタンを押すことができる。照射効果の確認も照射毎に適時行う。		
集束超音波の性能に関する項目	1) 超音波集束能に関する性能 電子的ステアリング (焦点位置の電子的変位範囲: ± 15 mm 焦点位置精度: 2 mm以内 2) トランスデューサ超音波出力効率 ■ %以上 3) 焦点の大きさ: 1.5 mm (X/Y) - 3 mm (Z) 4) キャビテーション検出と照射停止: 以下において照射を停止する。 - ■ ms 持続 - ■ ms 持続	1) 超音波集束能 焦点距離: 60-200 mm 水平方向 ± 3 mm 以内 垂直方向 $\pm 10\%$ 以内 2) 超音波トランスデューサの超音波出力効率が 55% 以上。 3) 焦点の大きさが規定の $\pm 30\%$ の範囲内。 4) キャビテーション検出: 4 mV の検出限界でキャビテーションを検出できる。 5) 音響カップリング検出: カップリング不良によって生じる超音波反射を 8 mV の検出限界で検出できる。	本品は超音波反射モニタを採用していない。 ● ジェルパッドを介した既承認品とは異なり、トランスデューサと頭皮間は脱気水を充填することで音響インピーダンスの整合を取るため空気層の混入リスクは無視できる。 ● 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整合の異常を検出することできない。 以上より、音響カップリング検出は性能項目には入れていない。
使用方法	1. 治療前準備 1) 患者適用基準への適合確認 2) 頭蓋骨による超音波収差補正のための CT 画像を採取 2. 治療当日準備 1) システムのセットアップ 2) 定位脳固定フレーム、メンブレンの取付け、患者テーブルのセットアップ	1. 治療前準備 1) 患者適用基準への適合確認 2) MR にて超音波照射経路の確保・確認 2. 治療当日準備 1) システムのセットアップ 2) 患者テーブルのセットアップ 3) 1.5 TMR 併用時は MR 用高周波骨盤	作動原理は同じであり、操作方法の基本的な流れは同一である。 主な相違事項は以下である。 ● 治療前準備 本品は頭蓋骨による超音波収差補正のための CT 画像事前採取が必須。 ● 装置構成に依存した手順:

	3) 患者ポジショニング、冷却装置起動 3. 治療手順 (1) Imaging stage ● トランスデューサ位置キャリブレーション：トランスデューサ位置の検出、機械的な位置合わせ、MR 画像の座標軸との整合、登録を行う。 ● 治療前撮像 CT 画像・MR 画像の取込み (2) Planning Stage ● CT/MR 画像の座標軸整合 ● 患者の動きを検出するための基準マーカ設定 ● NPR (No Pass Region) の設定 ● MR 画像による照射領域設定、パラメータ設定：AC-PC ラインを元に治療領域を設定し、治療照射パラメータを設定し、障害となる領域（石灰化など）を避けるよう超音波照射を計画する。 (3) Treatment Stage ● 検証のための低出力照射 - Align：焦点位置の確認 - Verify：焦点サイズ・形状確認 ● 必要に応じて患者の神経学的徴候の検査を行う。 ● 治療効果を得るための照射	コイルコイルを設定 4) 患者ポジショニング 3. 治療手順（子宮筋腫 UF3 適用時） (1) Plan stage ● MR 画像上で治療計画領域、治療パラメータ設定 ● 皮膚ライン、LEDR (Low Energy Density Region 照射経路から外す領域設定) を MR 画像上で描出 ● 体動検出のための基準マーカ設定 (2) Verification Stage ● トランスデューサ位置検出と MR 画像との座標軸整合 ● 低出力 (1/10 程度) によるベリフィケーションのための超音波照射（焦点位置検証と熱線量検証の 2 つ）を行う。 超音波照射中、画面上に表示される超音波の反射検出グラフ、スペクトラムシグナルをモニタし、超音波の反射カップリング状態を確認する。 (3) Treatment Stage ● 治療計画領域全体をカバーするようシステムが照射予定スポットを計画 ● 上記照射予定スポットの位置・照射経路及び照射予定スポットが緑色に表示されていることを MR 画像上で確認 ● 治療のための照射を行う。	本品は、定位脳固定フレーム、メンブレムの取付けを行う。 ● 治療部位の確認・安全確認手順 本品は照射位置・サイズ（熱線量）の検証の後に、照射毎に患者の神経学的徴候の検査・患者反応を確認して出力を上げる手順を採用
--	---	---	--

	- Treat-low: 51-55℃の温度領域 患者の神経学的徴候の検査を行う。 - Treat-High: 56-60℃の温度領域 患者の神経学的徴候の検査を行う。 上記治療を意図した照射では、Cooling Time として次の照射まで数分程度待つ。標的領域が焦点サイズより大きい場合は、患者の神経学的徴候の検査結果を踏まえ、次の照射位置に移動して上記を繰り返す。 照射中、リアルタイムで撮像する MR 画像により、温度上昇、患者の動きをモニタする。MR 画像上で基準マーカー位置が 2 mmを超えた場合には操作者に警告する。又、キャビテーションが閾値を超えた場合には照射を装置が停止する。 4. 照射後の確認 ● 神経学的な検査により治療効果の検証を行う。	● 照射後、実際の熱線量を確認する。 ● 計画したすべてのスポットについて照射が終了するまで繰り返す。 上記照射中、リアルタイムで撮像する MR 画像により、温度上昇、患者の動き、キャビテーション波形をモニタすると共に、患者の状態を確認する。キャビテーションが規定値を超えた場合には照射を装置が停止する。 4. 照射後の確認 MR 撮像にて照射治療した領域を確認する。	
資料の 出典	—	当該品目の承認書 PMDA 審査報告書	

表 1.3-2 類似医療機器との治療手順に関する比較表

	本申請品	既承認品	考察
治療前準備	頭蓋骨での超音波ビームの屈折を補正するための CT 撮像を行う。	骨転移がん疼痛緩和適用では、CT 画像による骨表面輪郭が推奨される。	本品では CT 画像による頭蓋骨の密度分布から音響特性データを算出し、収差補正に用いる。
治療当日準備	- 患者頭部の剃髪を行う。 - 定位脳固定フレームを用いて患者頭部を固定する。 - トランスデューサと頭皮間を脱気水で充填し、強制冷却を行う。	超音波照射面の体毛を剃り、油分を除去し、トランスデューサカバー／ジェルパッド面にジェルを用いて患者体表面を密着させる。	方法は異なるが、両者共に良好な音響カップリングが必要である。本品では頭蓋骨での超音波エネルギー高吸収特性のため、強制冷却が必須である。
照射経路上の障害	石灰化した組織、副鼻腔の空隙部位を照射経路に入らないよう、開口制御機能を用いる。	腸管、神経、治療対象外骨などを超音波経路内に入らないよう、体位の工夫、トランスデューサの位置調整、開口制御機能を用いる。TAC を使用する場合もある。	両者共に、照射経路内に超音波照射を避けるべき部位が入らないよう、患者ポジショニング、装置の機能を用いる。
照射領域	視床内の神経核のピンポイント照射である。照射後に行う CRST の Drawing 簡易検査、神経学的徴候の検査結果から、必要に応じて照射領域を広げる。	子宮筋腫：焦点位置を順次ずらし治療対象領域を焼灼、熱凝固する。熱線量分布で治療範囲を確認する。全筋腫体積に対する NPV 率が高い方が、治療効果が高く、再発率が低い傾向にある。 骨転移：対象とする骨皮質表面をなるべく焼灼、熱凝固する。熱線量分布で治療範囲を確認する。	既承認品は治療対象領域（筋腫体積又は骨表面）をなるべくカバーするように照射する。 一方本品は視床の小さな神経核が対象領域であり、神経学的徴候の検査結果をもとに必要に応じて焦点位置を若干ずらす。
焦点領域温度上昇	54～60℃	65～85℃	既承認品は、治療対象の軟組織を熱凝固により完全に壊死させる。 本申請品は、運動機能の神経経路を物理的に遮断する程度の熱凝固で十分である。 両者共に、MR を用いた温度モニタを

			採用している。
標準照射時間	20 秒	20 秒	焦点から離れた組織への熱伝導により温度上昇が発生しないよう照射時間は 10～40 秒程度を目安とする。
照射熱線量	10, 000～30, 000 ジュール	1, 000～3, 000 ジュール	既承認品は患者皮膚表面を通しての超音波照射に対し、本申請品は頭蓋骨を通しての照射のため、既承認品より高い熱線量照射が必要となる。
照射位置精度	治療計画で設定した標的位置に 1 mm 程度で治療標的位置を合わせ込むことが要求されるため、焦点位置精度は 2 mm 以下の仕様とする。	水平方向 $\pm 3\text{mm}$ 以内、垂直方向は焦点の体内距離の $\pm 10\%$ 以内 (15-20 mm 最大)。	本品は、既承認品に比べ照射位置の高い精度が求められる。患者の神経学的反応を確認しながら照射位置の確認する治療手順を採用、トランスデューサの Tracking coil を用いた MR スキャンによる検出機能の採用も、最終的に 2 mm 以内の焦点位置精度を確保するためである。
患者管理	意識下、患者の神経学的徴候の反応を確認しながら照射を行うため、鎮静処置は行わない。	意識下鎮静 (子宮筋腫) 意識下鎮静、局所麻酔 (骨転移)	本品は患者の神経学的反応を確認しながら照射位置の確認、照射効果の確認を行う治療手順としている。
患者の動き	● 定位脳固定フレームを用いて頭蓋骨が動かないようにする。 ● 治療計画 MR 画像上で基準マーカを設定し動きを装置が検出し、2 mm 以上の位置ずれを検出した場合には警告表示する。	呼吸、体動が治療計画 MR 画像上で皮膚ライン、基準マーカを設定して照射位置がずれないかを操作者が画面上でモニタする。	本品は照射領域の制御に精度が要求されるため、定位脳固定フレームの採用、動きの検出／照射の停止機能を盛り込んでいる。 (頭蓋骨を固定すれば呼吸・体動の動きは原則生じない。)

1.3.2 使用目的が同等の類似医療機器との比較

(1) 脳深部刺激術 (DBS) との比較

本品と同じく運動障害振戦の外科的治療を使用目的とした既存類似医療機器として脳深部刺激装置を取り上げる。本品は外科的治療法の区分では視床破壊術に分類されるが、PMDAのホームページにて添付文書・審査報告書を検索したところ、高周波破壊術の装置は見つからなかったこと、及び1990年代以降はそれまでの高周波破壊術から脳深部刺激術に臨床適用の主流が移行している背景があるからである。

- 薬事既承認品バーサイス DBS システムとの比較を表1.3-3に示す。
- 有効性及び安全性に関しては、2015年6月12日にFDA PMA承認を受けたSt Jude Medical 社Brio Neurostimulation System (PMA#:P140009) のPMA審査報告書から該当部分を引用し比較を行った。本資料8.1.2.1 臨床的なリスク／ベネフィット、(3) 有効性に関する既存の外科的治療との比較検討、に記載した。

【考察】

- 既承認品の標的領域は、視床、視床下核又は淡蒼球内節としていることから、対象疾病を運動障害の振戦症状に、パーキンソン病の運動障害（これには振戦以外の筋固縮、寡動、体軸症状（姿勢反射障害、歩行障害）を含む）を加えている。本品は視床領域のみを標的領域とすることから、適用疾患は振戦と既承認品より狭いが、振戦に限定すれば本品と既承認品の使用目的又は効果は同等と言える。
- 既承認品バーサイス DBS システムの添付文書の使用方法等から、脳深部刺激術には、穿頭手術によるリード挿入・留置、リードエクステンションの皮下トンネルリング、刺激装置 IPG の埋め込みなど、安全性と有効性に大きく影響する治療手順が伴う。本品の開発コンセプトの一つに、「安全な治療手順の確立」を上げており、本資料では治療手順も本装置の設計の一部との考えで記載した。
- 既承認品バーサイス DBS システムは能動型機器である IPG を体内に留置するため、添付文書にて、①磁気共鳴装置 (MRI) とジアルテルミとの併用を禁止、②以下の治療又は医療処置を機器の至近距離で受ける場合、装置が停止したり、永続的な損傷が生じる可能性がある。以下の処置を受けなければいけない場合には、植込み機器からできるだけ離して治療を行い、慎重に適用すること： 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、としており、DBS を装着した後の医療行為に制限を受ける可能性もある。一度の手技で治療が終わる本装置との異なる点である。
- 本資料 8.1.2.1 臨床的なリスク／ベネフィット、(3) 有効性に関する既存の外科的治療との比較検討に示すよう、FDA 既承認品 Brio Neurostimulation System との同じ評価方法による比較結果は以下である：
 - 1) 有効性：本品による振戦症状の改善、及び機能改善は FDA 既承認品 Brio Neurostimulation System と同等である。治療開始前のベースラインから、治療後 180 日の観察時点における改善度（振戦症状）は、
 - ✓ St. Jude-DBS : 66%
 - ✓ 本ピボタル臨床試験 ExAblate 群 : 69%
 - ✓ 本ピボタル臨床試験 Cross over 群 : 76%
 - 2) 安全性：ピボタル臨床試験における SAE (Serious Adverse Event:FDA 規制における重篤な有害事象) の件数比較では、Brio Neurostimulation System は 15 件発生に対し、本品のピボタル臨床試験では 1 件である。15 件の内訳には、感染症 (3 件)、脳内出血 (3 件)、縫合不全 (2 件)、空気塞栓 (1 件)、けいれん発作 (1 件) など、手技・機器に関する事象が含まれている。このことから非侵襲である本治療の安全性の高いことが分かる。

表 1.3-3 外科的治療法として同一使用目的をもつ類似医療機器との比較表			
項目	本申請品	既承認品	考 察
一般的名称	該当する一般的名称なし	振せん用脳電気刺激装置	作動原理が異なるため、一般的名称は異なる。
販売名	MR ガイド下集束超音波治器 ExAblate 4000	バーサイス DBS システム	-
会社名	InSightec Ltd.	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	-
承認番号	-	22600BZX00496000	本品は新規申請
承認年月日	-	平成 26 年 11 月 26 日承認	-
使用目的又は効果	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	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。 ・振戦 ・パーキンソン病の運動障害	既承認品は視床領域を治療標的として限定しているため、運動障害として振戦適用に限定した。
構成	① 患者テーブル（ヘルメット形トランスデューサを含む） ② 操作卓 ③ エレクトロニクスキャビネット ④ クーリングシステム ⑤ フロントエンドキャビネット（64チャンネル増幅器を含む） ⑥ トリートメントキット（定位脳固定フレーム、メンブレン、DQA ファントムキット）	① 植込み型パルス発生装置（IPG） ② 体外式試験刺激装置（ETS） ③ リモートコントロール（RC） ④ チャージャー ⑤ 医師用プログラマ ⑥ 附属品	作動原理が異なるため、本品の構成は既承認品と異なる。
構造及び	径 30 cmの半球の面上に配置した 1024	脳深部にリードを挿入し、植込み型パルス発	作動原理が異なるため、本品の

原理	エレメントから構成されるフェーズドアレイトランスデューを用い、超音波を標的とする焦点領域に集束させることにより、焦点組織の温度を上昇（54℃～60℃）させ、壊死せしめる。 本装置は MR 装置（本申請に含まれない）と接続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照射位置、温度等をリアルタイムでモニタリングしながら治療を実施する。	生装置（IPG）から発生する電気信号により、各種疾患における振戦等の症状を軽減するものである。	構造、原理は既承認品と異なる。
使用方法	1. 治療前準備 3) 患者適用基準への適合確認 4) 頭蓋骨による超音波収差補正のための CT 画像を採取 2. 治療当日準備 1) システムのセットアップ 2) 定位脳固定フレーム、メンブレムの取付け、患者テーブルのセットアップ 3) 患者ポジショニング、冷却装置起動 3. 治療手順 (1) Imaging stage - トランスデューサ位置キャリブレーション：トランスデューサ位置の検出、機械的な位置合わせ、MR 画像の座標軸との整合、登録を行う。 - 治療前撮像 CT 画像・MR 画像の取込み	一般的な埋め込み手技の手順は以下である。 <u>リード留置</u> 1. 準備 定位脳手術用フレーム装着、リード挿入経路決定、頭皮切開・バーホール形成 2. リード留置 カニューラに挿入し脳内の適切な深度まで到達させ、リードを目的部位まで進める。 3. 術中試験刺激 単極構成によりインピーダンスが許容範囲内にあることを確認。リードの位置を評価し、位置又は刺激パラメータを調整する。リードが目的位置から移動していないことを確認する。 4. リードの固定 カニューラをバーホールの上まで引き抜く。整形外科用骨セメントを用いてバーホールを閉じる。植込みに用いた器具を除去する。スーチャスループをリードに装着	作動原理は異なるため使用方法は異なる。 既承認品の使用方法は、該当添付文書の使用方法等欄を参照した。

	(2) Planning Stage ● CT/MR 画像の座標軸整合 ● 患者の動きを検出するための基準マーカー設定 ● NPR (No Pass Region) の設定 ● MR 画像による照射領域設定、パラメータ設定：AC-PC ラインを元に治療領域を設定し、治療照射パラメータを設定し、障害となる領域（石灰化など）を避けるよう超音波照射を計画する。 (3) Treatment Stage ● 検証のための低出力照射 - Align：焦点位置の確認 - Verify：焦点サイズ・形状確認 必要に応じて患者の神経学的徴候の検査を行う。 ● 治療効果を得るための照射 - Treat-low: 51-55℃の温度領域 患者の神経学的徴候の検査を行う。 - Treat-High：56-60℃の温度領域 患者の神経学的徴候の検査を行う。 上記治療を意図した照射では、Cooling Time として次の照射まで数分程度待つ。標的領域が焦点サイズより大きい場合は、患者の神経学的徴候の検査結果を踏まえ、次の照射位置に移動して上記を繰り返す。	し、スリット部が頭蓋骨面に来るようにする。ミニプレートを頭蓋骨に固定する。 <u>IPGの植込み</u> 1. リードの露出 頭皮を切開しリード及びリードブーツを露出させる。スクリューを緩め、リードブーツを取り出す。 2. リードとリードエクステンションの接続 リードをリードエクステンションのコネクタに電極同士がそろうまで押し込む。接続部のインピーダンスを測定し、リードがリードエクステンション内に適切に挿入されていることを確認する。 3. リード及びリードエクステンションのトンネリング リード及びリードエクステンションと同じ側の鎖骨下の位置に、IPG用の皮下ポケットを作成する。IPG充電のためポケットの深さは2cmを超えないようにする。 局所麻酔を行い、皮下トンネルを作成する。 片手でストローを適切な位置に保ちながら、もう一方の手でシャフト先端をつかむ。ストローから、トンネラーシャフトを引き抜く。リードエクステンションの近位端をストローの中に押し込んでから、ストローを引き抜く。リードエクステンションを筋膜に固定する。 4. IPGとの接続 リードエクステンションとIPGポートを接続する。IPGを部分的に皮下ポケットに挿入し、RC	
--	---	---	--

	照射中、リアルタイムで撮像する MR 画像により、温度上昇、患者の動きをモニタする。MR 画像上で基準マーカ位置が 2 mmを超えた場合には警告表示する。又、キャビテーションが閾値を超えた場合には照射を装置が停止する。 4. 照射後の確認 神経学的な検査により治療効果の検証を行う。	又はCPを用いてインピーダンスを測定し、接続を確認する。 IPGをポケットに固定する。 創傷部の縫合と手当てを 5. 医師用プログラマによるIPG及びRCのプログラム 医師用プログラマ（CP）を使い、患者ごとにパルス幅、レート、出力（振幅）等を設定する。医師用プログラマからRCにプログラムを送信する。IPGの植込まれた部分にRCを当ててプログラムを送信する。 6. 患者に対するIPG, RC及びチャージャーの使用指導 患者にRCでIPGのパラメータを変更するときの使用方法和IPGを充電するときの使用方法を指導する。	
資料の出典	—	当該品目の添付文書	

(2) 高周波破壊術機器との比較

高周波破壊術装置としての薬事承認及び添付文書が PMDA ホームページの検索に掛からなかったため、類似医療機器の比較表は作成できなかった。

標的組織を熱凝固により壊死（破壊）し運動障害振戦症状を抑制させる本品の治療効果の目的は既存の高周波破壊術と同じあるが、標的組織に熱的效果与える機序が異なる。高周波破壊術は、神経を刺激しないよう数百 Hz の高周波電流を用い、組織の電気抵抗によって発生するジュール熱を組織の熱凝固に利用する。電極のピーク温度と保持時間は 70～80℃/60 秒が典型的であり、70～80℃の高温に維持する時間が 60 秒と本品の 2～3 倍以上である。この高温領域の熱エネルギーが標的領域周囲へ拡散する時間が長いこと、更に電気抵抗を利用することから、シャープな温度勾配分布を得ることは難しいと言える。一方本品は、生体内を伝播する超音波の位相制御が可能であるという物性を利用し、フェーズドアレイトランスデューサを用いて標的とする狭い領域に超音波を集束させ、超音波による振動を熱に変換することで、標的組織を熱凝固させる。トランスデューサを構成する各エレメントの位相・振幅制御により、標的とする焦点領域にシャープな温度勾配分布を形成できると共に、短時間（20-30 秒）で細胞壊死に必要な熱線量を得ることが可能である。

本装置の破壊術は既存の高周波破壊術と比べ、穿頭手術による電極の挿入を不要とする非侵襲術に加え、細胞壊死の作用機序が異なるとの違いがある。上述した高周波破壊術と本品の集束超音波破壊術との対比を図 1.3-1 に示す。

	本品：集束超音波破壊術	高周波破壊術
治療効果	熱的效果による細胞組織の熱凝固	
熱発生源	体外照射による集束超音波	体内挿入電極の高周波電流
標的組織への熱伝達	局所的細胞振動	電気抵抗（ジュール熱）
侵襲性	経頭蓋照射	電極挿入のため穿頭手術必要

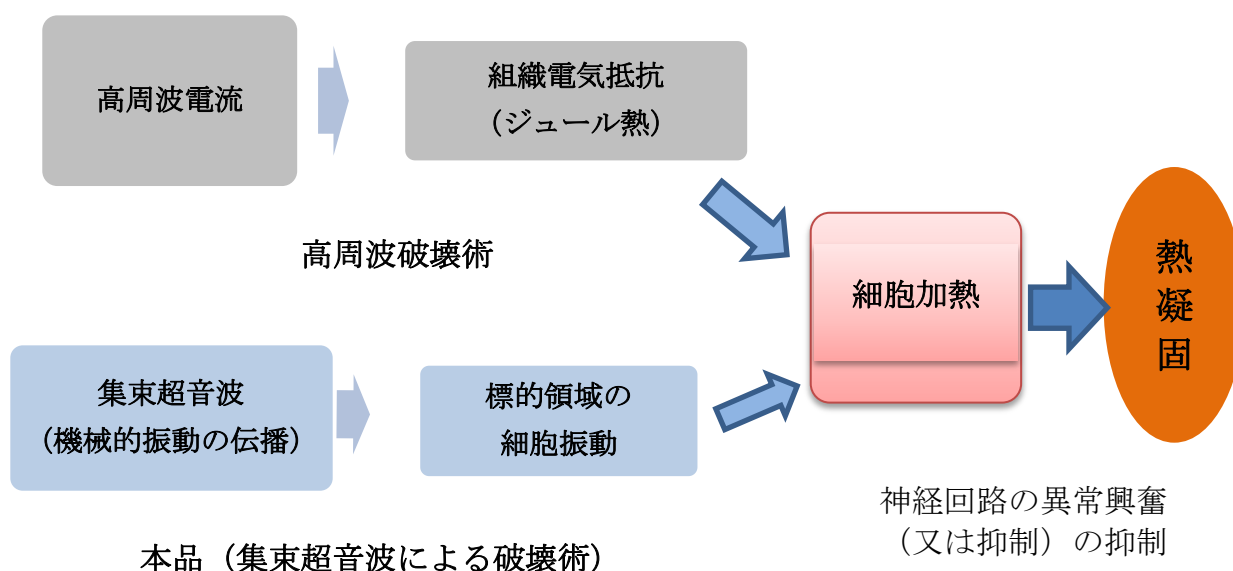


図 1.3-1
高周波破壊術と集束超音波破壊術の対比

1.4 外国における使用状況

(1) 外国における使用状況

2016 年 10 月時点における各国の薬事取得状況を以下にまとめる。使用目的と本薬事申請との差分の理由概要を記載した。

2012 年に CE マーク取得した EU 圏での販売実績は以下である：

■	：	■	台
■	：	■	台
■	：	■	台
■	：	■	台

国名	申請	承認	使用目的	差分の理由
CEマーク		2012. 11	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。 neurological disorders (Essential Tremors, Tremor Dominant Idiopathic Parkinson's disease – unilateral and Neuropathic Pain) in the brain thermal ablation of targets in the thalamus, sub thalamus and pallidum regions	臨床研究で実績のある疾患を使用目的に記載することが可能装置の性能から標的領域を視床、視床下核、淡蒼球に限定（視床下核、淡蒼球は脳基底核に含まれる）
韓国 SH15-1716Ho	2015. 4	2015. 11	運動障害、神経障害性疼痛、強迫性障害患者に対する脳基底核、大脳辺縁系を治療標的とする。 targets in the Basal Ganglia and Limbic System of the brain for the treatment of movement, pain and behavioral disorders	臨床研究で対象とした疾患を含むよう適用患者を規定(強迫性障害適用はYonsei 大学Chang教授による症例実績あり)
米国 P150038	2015. 10	2016. 7	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	ピボタル臨床試験の対象疾病に限定し、本態性振戦患者とした。
カナダ License number: 96969	2015. 11	2016. 5	Unilateral Thalamotomy treatment of idiopathic Essential Tremor patients with medication-refractory tremor	臨床試験は22歳以上のFDA規定による年齢制限を設けた。

その他臨床試験機器を含め、本装置は■台が稼働している。

内訳：ヨーロッパ（イスラエル含む）■台、アジア（■）■台、北米■台

(2) 報告されている不具合の発生状況

2012 年 CE マーク取得（製品リリース）以降、2016 年 10 月時点において、行政への報告件数はゼロである。