

8 臨床試験の試験成績等の目次

8 総括

- (1) 海外ピボタル臨床試験及び臨床評価の位置づけ
- (2) 海外ピボタル臨床試験の概要
- (3) 臨床評価の概要

8.1 海外ピボタル臨床試験成績

8.1.1 海外ピボタル臨床試験の成績

- (1) 試験方法
- (2) 試験デザイン
- (3) 施設毎の試験群・シャム群の症例割合
- (4) シャム対照群の扱い
- (5) 対照選択基準・除外基準設定の根拠
- (6) 有効性評価項目
- (7) 症例数の根拠
- (8) 統計解析処理のデータセット
- (9) プロトコル改訂
- (10) 症例データの管理
- (11) 症例構成
- (12) プロトコル違反
- (13) 人口統計学的データ
- (14) 治療に関するパラメータ
- (15) 交絡変数－共変量解析
- (16) 主要有効性の評価方法と結果
- (17) 2次的有効性評価基準と結果
- (18) 追加的な有効性評価
- (19) 有効性評価結果の総括
- (20) 安全性評価
- (21) DSMB (Data Safety Monitoring Board)
- (22) クロスオーバーの結果について

8.1.2 海外ピボタル臨床試験成績のまとめ

8.1.2.1 臨床的なリスク／ベネフィット

- (1) 対象患者と既存の治療パラダイム
- (2) 既存の外科的治療
- (3) 有効性に関する既存の外科的治療との比較検討
- (4) 臨床的リスクに関する既存の外科的治療との比較検討

8.1.2.2 既存治療ダイアグラムにおける本装置の位置づけ

8.1.2.3 外国において実施された臨床試験データの外挿について

8.2 臨床評価報告書

8.2.1 臨床評価結果

- (1) 評価の背景及び臨床データの特定
- (2) 臨床データの評価
- (3) 臨床データの分析
- (4) 類似外科的治療法の添付文書の分析

8.2.2 臨床評価のまとめ

8.2.2.1 臨床的なリスク／ベネフィット

8.2.2.2 治療ダイアグラムにおける本装置の位置づけ

8 臨床試験の試験成績等

総 括

本品の臨床における有効性、安全性を検証するために、下記に示す海外ピボタル試験と治療ガイドライン／文献検索を用いた臨床評価を実施した。

- 1) 海外ピボタル臨床試験：難治性本態性振戦患者に対する本装置を用いた治療の有効性及び安全性を評価
- 2) 臨床評価：既存外科手術である視床破壊術（ガンマーナイフ、高周波破壊術）及び視床脳深部刺激術に関する本邦の治療ガイドライン、及び文献の検索を用いて本態性振戦以外の疾患の治療の有効性、安全性を評価

(1) 海外ピボタル臨床試験及び臨床評価の位置づけ

本装置／本治療手法の臨床における安全性及び有効性の検証の考えを図 8.1 にまとめた。海外ピボタル臨床試験と臨床評価の位置づけは以下である。

1) 海外ピボタル臨床試験

本装置は技術（動作原理・性能・構造）、及び使用方法が既存の外科的治療機器（視床破壊術、脳深部刺激術）とは異なることから、薬食機発第 0804001 号（平成 20 年 8 月 4 日）「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」の通知の 1.

(2) 項により、新医療機器に該当し臨床試験が必要と判断される。よって本装置を用いた臨床試験、FDA ピボタル試験を実施した。

この海外ピボタル臨床試験は本装置の臨床的な安全性と有効性を検証するために、運動障害振戦の代表的な適用疾患として本態性振戦に限定して実施した。この臨床試験により、以下が検証できた。

- 集束超音波による視床破壊術の確立
- その安全性プロファイルの確立
- 運動障害振戦の代表的な疾患である本態性振戦の症状改善の有効性

海外ピボタル臨床試験で報告された有害事象報告 207 件総数（試験群 181 件、シャム対照群 26 件）のうち、99.5%は危害の重大さが軽度又は中程度であり、機器・本治療に関連した重度又は生命を脅かす事象は発生していない。有害事象の多くは、アンバランス（平衡異常）、しびれ・刺痛、めまい、頭痛、不安定であり、これらは既存の視床破壊術・刺激術でも報告されている予期する事象である。本治療に関連のある事象は 15 件の報告であったが、類似治療法の視床破壊術・刺激術で報告されている電極挿入・埋め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、又、本態性振戦の疾患固有の有害事象もない。

本ピボタル臨床試験にて、以下の安全性プロファイルが確立したと言える。

- 本装置の技術（動作原理・性能・構造）に関連する安全性
- MR 温度・照射位置のモニタリング、患者神経学徴候検査を用いた治療手順の安全性

- 視床を標的領域とした集束超音波による視床破壊術法の安全性

この安全性プロファイルは対象とする運動障害（振戦）の各々の疾病には依存しないと言えるため、本装置の集束超音波視床破壊術は、既存の視床破壊術・視床脳深部刺激術の適用が有効な疾患にも同様に治療効果があると言える。

2) 臨床評価

これまでの40年ほどに及ぶ臨床実績より、視床破壊術及び視床刺激術は本態性振戦のみならず、パーキンソン病振戦症状、多発性硬化症、重症頭部外傷後振戦、ジストニア（書痙）などにも治療効果があるとされている。本邦における治療の現状を把握するため、定位・機能神経外科に関する治療ガイドラインである「定位・機能神経外科 治療ガイドライン第2版（2012年、日本定位・機能神経外科学会ガイドライン作成委員会、日本脳神経外科学会学術委員会承認）」を臨床経験データとした。これを補完する主旨で2011～2015年5月の文献検索を実施した。当治療ガイドラインにて本態性振戦と同じく推奨グレードBであるパーキンソン病（振戦症状）は、エビデンスレベルの高い文献の分析評価をもとにしており、視床部位を集束超音波による熱凝固の標的とする本装置の適用疾患として、本態性振戦に加え使用目的又は効果に入れることは妥当であるとした。

以上より海外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）を適用疾患に加えることは、薬食機発第 0804001 号（平成 20 年 8 月 4 日）「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」の通知の 1. (1)「医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験の実施が必要となり」には該当しないと判断できる。

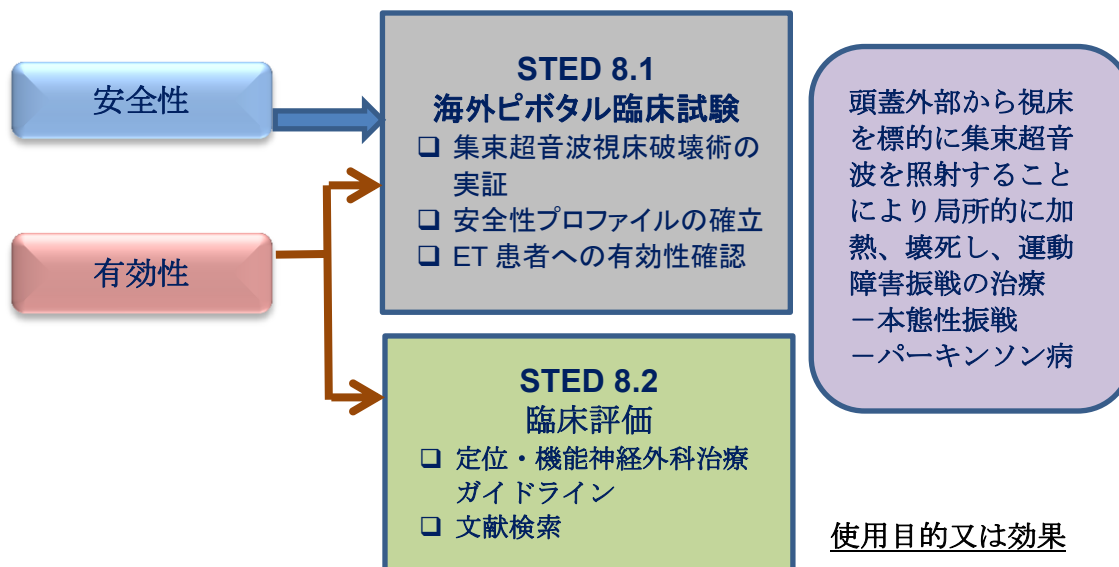


図 8-1 本治療の安全性及び有効性の検証に用いた
海外ピボタル臨床試験と臨床評価の役割の概念図

以下（2）項に海外ピボタル臨床試験、（3）項に臨床評価の概要を述べる。

(2) 海外ピボタル臨床試験の概要

1) 海外ピボタル臨床試験の概要項目一覧：下表 8-1 に示す。

表 8-1 海外ピボタル臨床試験 概要	
項 目	概 要
試験目的	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、本装置の有効性と安全性を評価することである。
試験の種類	前向き・多施設 無作為シヤムコントロール(試験群 3：シヤム対照 1) 二重盲検（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、シヤム対照群への試験適用可）
試験対象	薬剤難治性本態性振戦の患者
症例数	74 例（Intent-to-Treatment）
検査・観察項目	CRST、QOL（QUEST）、PHQ-9、画像診断（MR、CT）、診察 有害事象等安全性
治験期間	2013 年 8 月～2014 年 9 月
観察期間	2014 年 10 月～2015 年 9 月 主要有効性評価 3 ヶ月（2014 年 12 月で完了） 安全性及び 2 次的有効性評価 1 年（2015 年 9 月に完了）
実施施設数	計 7 施設（米国 5、カナダ 1、韓国 1）
資料番号	へ 統計解析報告書

2) ピボタル臨床試験結果の概要

難治性本態性振戦の患者を対象に米国 5 か所（ITT N=45）、カナダ 1 か所（ITT N=14）、韓国 1 か所（ITT N=15）にて海外ピボタル試験を実施した。

本試験の主要有効性は、振戦の程度及び運動機能、日常生活上の機能の状態をスコアにて査定するために開発され国際的に広く使われている CRST（Clinical Rating Scale for Tremor、振戦症状に対する臨床的評価尺度）の Part A（静止時、姿勢時、動作時/企図における振戦の程度を 0～4 の 5 段階で査定）と Part B（書くこと、円形・直線を描くこと、水を注ぐの動き（Motor function）を治療後 3 ヶ月の観察時点に実施した結果（スコア）を用いる。本治療を実施した試験群と、一連の治療手順は踏むものの治療のための集束超音波照射はゼロにして治療を行ったシヤム対照群の 2 つの母集団について設定した帰無仮説/対立仮説を、両側 $\alpha=0.05$ 、Wilcoxon rank-sum t -検定を用いて統計解析する。

コアラボの評価者による CRST ビデオを用いた主要有効性評価は、試験群では 47.7% の改善、一方シヤム群では - 0.07% であり、両母集団の P 検定は $p<0.001$ であること

から、設定した有意水準 $\alpha=0.05$ の条件のもと帰無仮説 H_0 が棄却され、本治療は本態性振戦に有効と結論付けられた。

QUEST を用いた 2 次的有効性評価においても、シヤム対照群と比較して臨床的に意味のある QOL 改善率 48% が得られている ($p<0.001$ と統計的に有意な違いが認められている。)。同様に 2 次的有効性評価の指標である CRST のパート C (振戦症状が日常的機能に影響する度合いを評価するもので、話すこと、流動食以外の摂食、流動食を口に運ぶこと、衛生管理、脱着衣、筆記、社会的活動などの機能についての評価) であるが、試験群では 64.9% の改善、シヤム群では 3.2% の改善と顕著な差であった ($p<0.001$)。

安全性の評価項目とした有害事象は概ね良好な結果であった。207 件総数 (試験群 181 件、シヤム対照群 26 件) のうち、99.5% は危害の重大さが軽度又は中程度であり、機器・本治療に関連した重度又は生命を脅かす事象は発生していない。有害事象の多くは、アンバランス (平衡異常)、しびれ・刺痛、めまい、頭痛、不安定であり、これらは既存の視床破壊術・刺激術でも報告されている予期する事象である。本治療に関連のある事象は 15 件の報告であったが、類似治療法の視床破壊術・刺激術で報告されている電極挿入・埋め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、又、本態性振戦の疾患固有の有害事象もない。2 件の SAE 区分の有害事象が報告されている。内 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生じており、3 ヶ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生したが、治療 6 週間後の時点で本装置に関連しないと結論づけられた。

3) 既存外科的治療法との比較

本態性振戦患者は姿勢時 (Posture) 振戦が多いことから、類似の既存外科的治療である視床破壊術、視床 DBS では CRST の Part A Posture を用いた振戦抑制効果を評価することが多い。本ピボタル臨床試験における CRST Part A Posture のベースラインからの改善率は、72.2% (3 ヶ月) /68.9% (6 ヶ月) /70.3% (12 か月) であり、これに対してシヤム対照群は -16.5% と症状が進んでいる結果であった。

「定位・機能神経外科治療ガイドライン第 2 版」でエビデンスレベル II に分類された PD#1 (参考資料 STED 8.2 項パーキンソン病振戦の分析に用いた文献に添付) では、振戦抑制の結果をパーキンソン病で 71-94%、本態性振戦で 68-89% とのこれまでの臨床報告と同程度の結果であった、と結論付けている。本ピボタル臨床試験における CRST Part A Posture の改善率 72.2% は既存外科的治療法と同程度の振戦抑制効果が得られた。また 2015 年 6 月に FDA PMA を取得した St. Jude Medical 社の視床刺激術機器のピボタル臨床試験の CRST Part A Posture を用いて振戦症状改善は観察期間 180 日後で 66% であり、本ピボタル臨床試験の 180 日後 69% 及びクロスオーバー群の 76% は同等の有効性を示すと言える。

日常生活上の機能の評価する CRST Part C は 8 分野の合計スコア改善率は 64.9% であるが、本治療は両側の四肢に振戦のある被験者も含め片側 Vim 核照射にも関わらず、凡そ 60-80% の試験群被験者がスコア 0 (Normal), 1 (Midly abnormal) の機能レベルの改善を示した。St. Jude Medical 社の視床刺激術機器のピボタル臨床試験の CRST

Part C との比較では、本ピボタル臨床試験での機能改善は同等との結果であった。PD#1 の文献では Frenchay Activities Index (本資料 8.2.1(3)に説明)を用いた機能改善を評価しているが、「視床刺激術群は、日常生活活動に必要な能力の臨床的な改善が認められたが、一方視床破壊術群では、Frenchay Activities Index 及び患者自己評価共に、全体的な明らかな改善を示していない。」と結論付けている。

本ピボタル臨床試験の結果は、振戦症状の抑制程度、更に機能改善でも既存法と同等な結果が得られたと言える。本ピボタル臨床試験の安全性プロファイルは、既存法と比べて明らかに勝っているとの結果であった。

2) 本装置導入の臨床的な意義

集束超音波を用いた本装置の視床破壊術は、既存の外科的治療法と比較し、① 安全性プロファイルは良好であり、② 振戦の症状改善と共に機能改善効果は同等、若しくは既存の高周波破壊術では機能改善効果に関しては優れているとの文献からは断定できることから、難治性本態性振戦の患者に対する外科的治療の新たな選択肢になり、患者に臨床的なベネフィットをもたらすと言える。

(3) 臨床評価の概要

1) 臨床評価の手順：図 8-2 に示すと共に、以下に各手順の概要を記載する。

(1) 臨床データの特定（段階 1）

- ✓ 機能神経外科的治療に関するガイドラインの位置づけである「定位・機能神経外科治療ガイドライン第 2 版 2012 年 12 月」を採用した。本申請の使用目的は、照射標的部位を視床領域、対象症状を運動障害振戦に限定するため、このガイドラインでは、1 章 1-3 項 Vim-DSB と視床破壊術、2 章 振戦 を主に参照した。
- ✓ 上記ガイドラインは 2010 年までの文献が主であるため、最近の動向を把握する必要から、医療関連文献の Data-base である PubMed にて、2011 年～2015 年 6 月までの文献で、thalamus, ventralis intermedius (Vim) nucleus ablation, ExAblate, Gamma Knife, radiofrequency, cryoablation, deep brain stimulation をキーワードに検索し、18 件の文献が抽出された。
- ✓ 本治療は集束超音波を用いた視床破壊術であり、既存の破壊術、刺激術が同様の外科的治療である。PMDA のホームページにて、既存の類似医療機器（DBS 及びガンマナイフ）の添付文書の「使用目的又は効能」の記載を、本邦における臨床実態を示すデータとして参照した。

(2) 臨床データの評価（段階 2）

- ✓ 「定位・機能神経外科治療ガイドライン」は関連文献をシステマティックレビューに準じた方法で検索、エビデンスレベルを評価した後に、推奨グレード A～D の 4 段階で区分する。この推奨グレードを臨床データの評価基準とした。
- ✓ 検索文献 18 件の各抄録から、対象とする疾患、治療内容（薬による内科的治療、破壊術・刺激術の外科的治療、標的領域）を整理した。

(3) 臨床データの分析（段階 3）：

- ✓ 「定位・機能神経外科治療ガイドライン」で視床破壊術及び/又は視床刺激術の運動障害（振戦）への適用の推奨グレードに従い、以下の分析を行った。
推奨グレード B：本態性振戦とパーキンソン病（振戦）が該当。
推奨グレード C：多発性硬化症と重症頭部外傷振戦が該当。
- ✓ 推奨グレード B のパーキンソン病振戦及び C に評価された多発性硬化症に関して、治療ガイドラインで引用されたエビデンスレベル I, II, III の文献分析を実施した。文献検索 18 件には多発性硬化症に関する最近の文献はなかったため、分析対象文献には入れていない。
- ✓ 上記治療ガイドラインと文献検索を補足する主旨で、既薬事承認品である DBS（刺激術）の添付文書を PMDA のホームページにて検索し、使用目的又は効能の記載を、本邦における臨床実態を示すデータとして参照した。

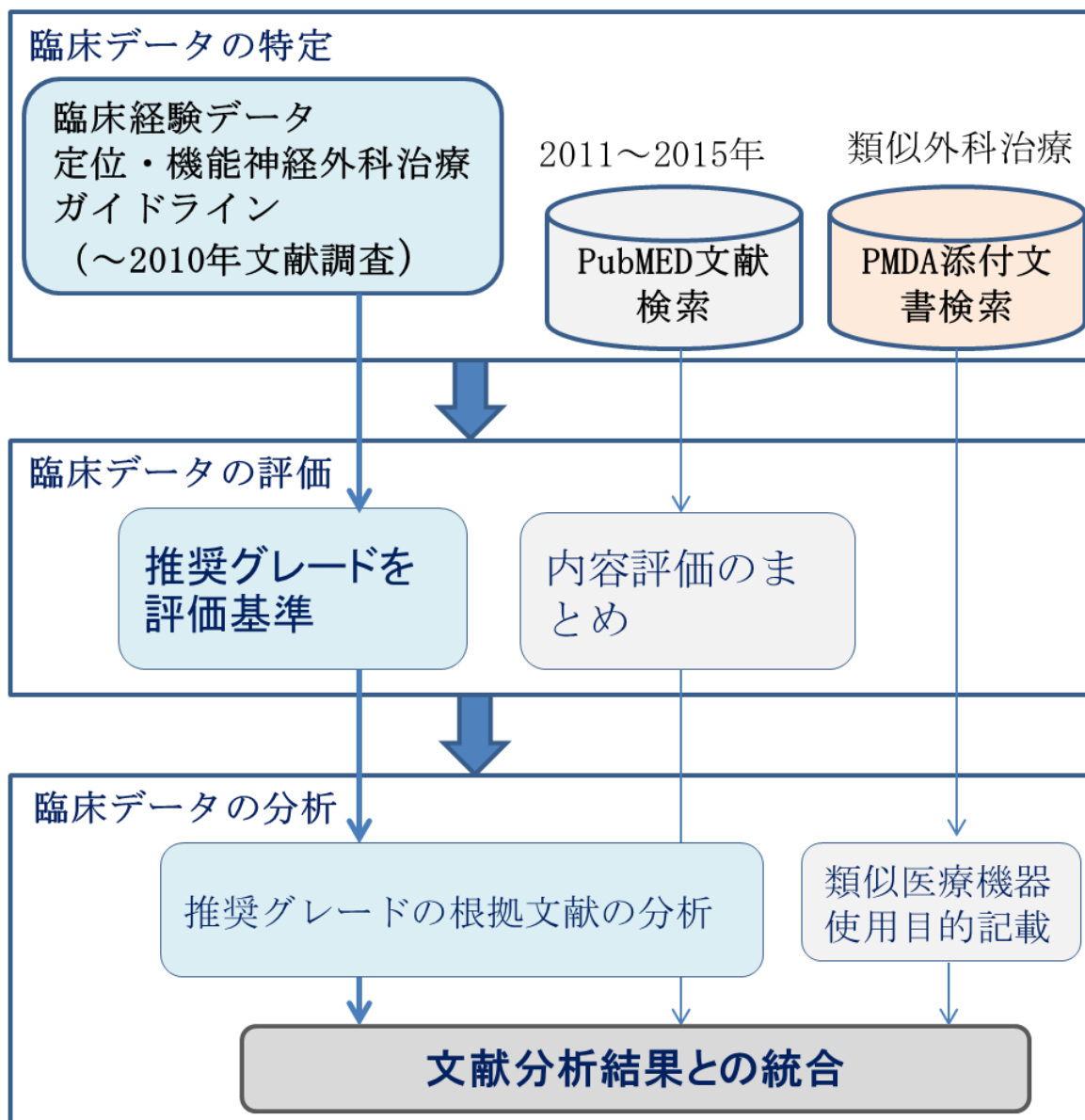


図8-2 臨床評価の手順

2) 臨床データの概要：下表 8-2 にまとめた。

表 8-2 臨床評価の概要	
臨床データ	概要
定位・機能神経外科治療ガイドライン第 2 版 (2012 年 12 月)	機能神経外科的治療に関する Clinical Question のテーマを明示し、これに対応する文献をシステマティックレビューに準じた方法で検索、エビデンスレベルを評価した後に、推奨グレード A～D の 4 段階でガイドラインを示している。検索対象の文献は 1990 年後半から 2010 年の文献が主である。 このうち、運動障害振戦の外科的治療法として視床破壊術・視床刺激術の運動障害（振戦）に関する有効性・安全性を評価した疾患の推奨グレードは以下である。 ● 本態性振戦及びパーキンソン病（振戦）に対する視床中間腹側核破壊術（Vim-thalamotomy）と Vim-DBS はともに有効で、その効果は長期的に持続する（推奨グレード B） ● 推奨グレード C（行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない）は以下である： ✓ 多発性硬化症（振戦） ✓ 重症頭部外傷後振戦 ● 重症頭部外傷後振戦はエビデンスレベルの高い文献がなく、文献検索でも最近の臨床研究報告はないため、本装置の使用目的には入れないこととした。 ● パーキンソン病（振戦）、多発性硬化症（振戦）に関する文献分析を実施し、振戦症状に関する既存の視床破壊術・刺激術の有効性、安全性をもとに、パーキンソン病（振戦）を本装置の使用目的に加えることとした。
文献検索	文献検索18件には、定位・機能神経外科治療ガイドラインの推奨グレードCとした多発性硬化症、重症頭部外傷後振戦に関する文献はなかった。
既存治療法の添付文書検索	一般的名称 振せん用脳電気刺激装置（JMDN 3730700）に区分される既存品の使用目的又は効能は、「脳深部（視床、視床下核又は淡蒼球内説）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かった以下の症状を軽減することを目的として使用する。 ・ 振戦 ・ パーキンソン病に伴う運動障害 ・ ジストニア 対象疾患を特定せず広く「振戦」としており、振戦症状を呈する疾患に広く適用可能としている。 一般的名称 ラジオ波焼灼システム（JMDN 36070000）に区分

	される既存品で振戦を対象疾患に明記した添付文書は検索できなかった。 一般的名称 定位放射線治療用放射性核種システム（JMDN 38298000）に区分される既存品で振戦を対象疾患に明記した添付文書は検索できなかった。
--	--

3) 考察

海外ピボタル臨床試験で運動障害（振戦）の対象疾患とした本態性振戦以外の疾患について、定位・機能神経外科治療ガイドラインの推奨グレード B 及び C の疾患について、以下に考察する。

- 海外ピボタル臨床試験にて、視床領域を標的とした本装置による集束超音波破壊術の安全性、有効性を検証した。
- 視床は、大脳基底核（黒質、被殻、淡蒼球内節・外節、視床下核などから構成）→視床→運動大脳皮質の運動ループ回路を形成しており、正常で滑らかな運動を制御する役割の一環をなしている。この運動ループの異常は運動障害の症状を起こす。運動を制御する役割をもつ小脳と視床の回路は振戦症状に関連するとの報告もあり、本装置で治療対象とする「振戦」は、この運動障害、特に不随意運動疾患の一つの症状である。この振戦は視床の破壊術又は刺激術で症状改善があることが数多くの臨床データが示している。
- 推奨グレード B の疾患定位・機能神経外科治療ガイドラインでは、パーキンソン病（振戦）は推奨グレード B であり、本態性振戦の推奨グレードと同じである。エビデンスレベルの高い文献を調査した結果からもパーキンソン病（振戦）の症状改善に加え、機能改善の有効性もあり、患者へのベネフィットは大きいと見込める。
- 推奨グレード C の疾患
 - ① 多発性硬化症：治療ガイドラインでは、「視床破壊術、Vim-DBS 共に有効なことがあり考慮してもよいが、DBS では効果の減衰による頻回なプログラム変更を、視床破壊術では合併症の発生率、再発率の DBS との比較検証が不十分」との指摘であった。脳深部刺激術（DBS）の使用法及び破壊術との比較の観点からの検証を要求する理由から推奨グレードを C としており、本装置に直接当てはまる事項ではない。治療ガイドラインで引用した文献から振戦症状の抑制に効果はあるが、機能改善は本態性振戦・パーキンソン病（振戦）への適用と比較し良くない。一方、難病情報センターの HP に「小脳が障害されるとまっすぐ歩けなくなり、ちょうどお酒に酔った様な歩き方になったり、手がふるえたりします」と振戦症状の記載もあるが、本邦における多発性硬化症の主な症状とは言い難い医療的な背景であることから、現時点において本品の適用疾患に加えるには時期尚早と判断した。
 - ② 重症頭部外傷後振戦：治療ガイドラインでは、「視床破壊術は有効であるが、永続的な合併症（構音障害、歩行障害）の発生率は高く、ADL を著しく損なうような激しい振戦の症例に限り考慮すべきである。」との結論である。2011－2015 年に限定した文献検索において、重症頭部外傷後振戦に関する新たな文献は検索されなかったこと、治療ガイドラインの引用文献はエビデンスレベルの低い文献のみであり、集束超音波視床破壊術ではこれらの合併症の発生に関する判断は現時点では科学的データが不十分なことから、本品の適用疾患には入れないこととした。

- 既存の外科的治療法である深部脳刺激術の既承認品の添付文書を参照して本装置との類似医療機器の比較を行った。表 8-3 に示す。既承認品バーサイス DBS システムは臨床試験としてはパーキンソン病患者 40 例を対象としているが、使用目的又は効能は、症状軽減の対象は疾患を特定するのではなく、「振戦」と症状で適用範囲を規定している。
- 本臨床評価では、科学的な根拠をもとに適用疾患を規定する考えから、運動障害「振戦」の症状を呈するすべての疾患を対象とするのではなく、臨床データの特定、評価、分析のプロセスを経て、本装置が適用可能とする運動障害振戦の症状を伴う疾患を特定するようにした。この考え方を図 8-4 に示す。
- 海外ピボタル臨床試験及本臨床評価の結果を基に、本品の使用目的又は効果は、図 8-3 に示すよう、1) 集束超音波による視床破壊術、2) 対象疾患を運動障害（振戦）の 2 つで範囲を限定し、現時点で適用可能な疾患として、本態性振戦、パーキンソン病（振戦）を列記することとした。

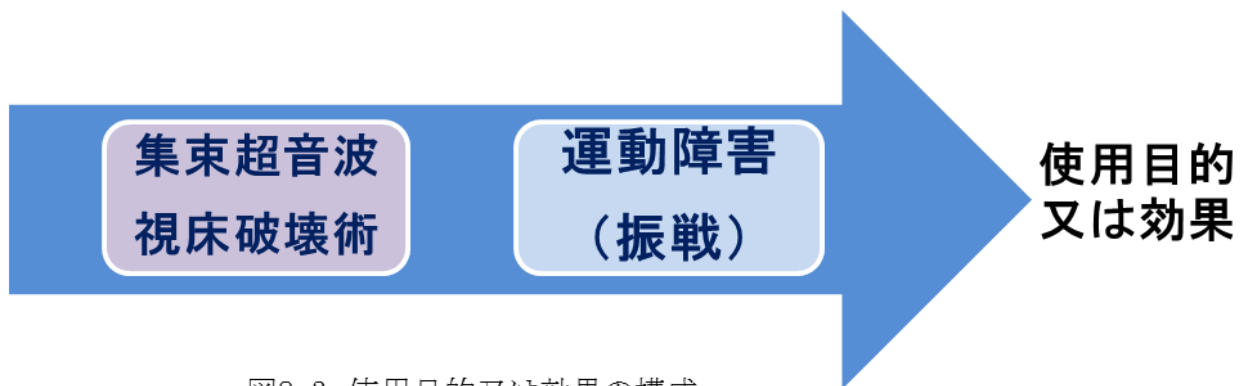


図8-3 使用目的又は効果の構成

表 8-3 既存外科的治療 脳深部刺激術との比較			
項目	本申請品	既承認品（脳深部刺激術）	考 察
一般的名称	超音波式ハイパサーミアシステム	振せん用脳電気刺激装置	
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 Inc.	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	
使用目的又は効果	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	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 ・パーキンソン病に伴う運動障害	・既承認品は「振戦」の症状軽減の適用疾患を特定していない。 ・既承認品は視床下核、淡蒼球内節も標的領域としているため、パーキンソン病は振戦のみでなく、その他の運動障害も対象としている。
臨床評価	1) 臨床試験：2013 年 8 月～2015 年 9 月 14 日、本態性振戦患者。前向き・多施設 7、無作為シャムコントロール 74 症例（試験群 3：シャム対照 1）。3 ヶ月後の CRST スコアのベースラインからの変化がシャム対照群と比較して統計的に有意に差がある。 2) 臨床評価：定位・機能神経外科治療ガイドライン第2版及び文献検索調査によるパーキンソン病振戦を追加	2010 年 11 月より、欧州の計 6 施設でパーキンソン病患者を対象とした VANTAGA 試験（前向き、多施設共同、オープン試験）を実施。対象 40 症例。留置 26 週後の UPDRS-III スコアのベースラインからの変化量が主要評価項目。	既承認品の臨床試験は、パーキンソン病患者のみを対象としており、振戦症状を呈する他の疾患に関する臨床評価を実施したかは添付文書からは不明である。
資料の出典	本申請 添付資料概要	添付文書（2015 年 2 月 4 日（第 1 版））	

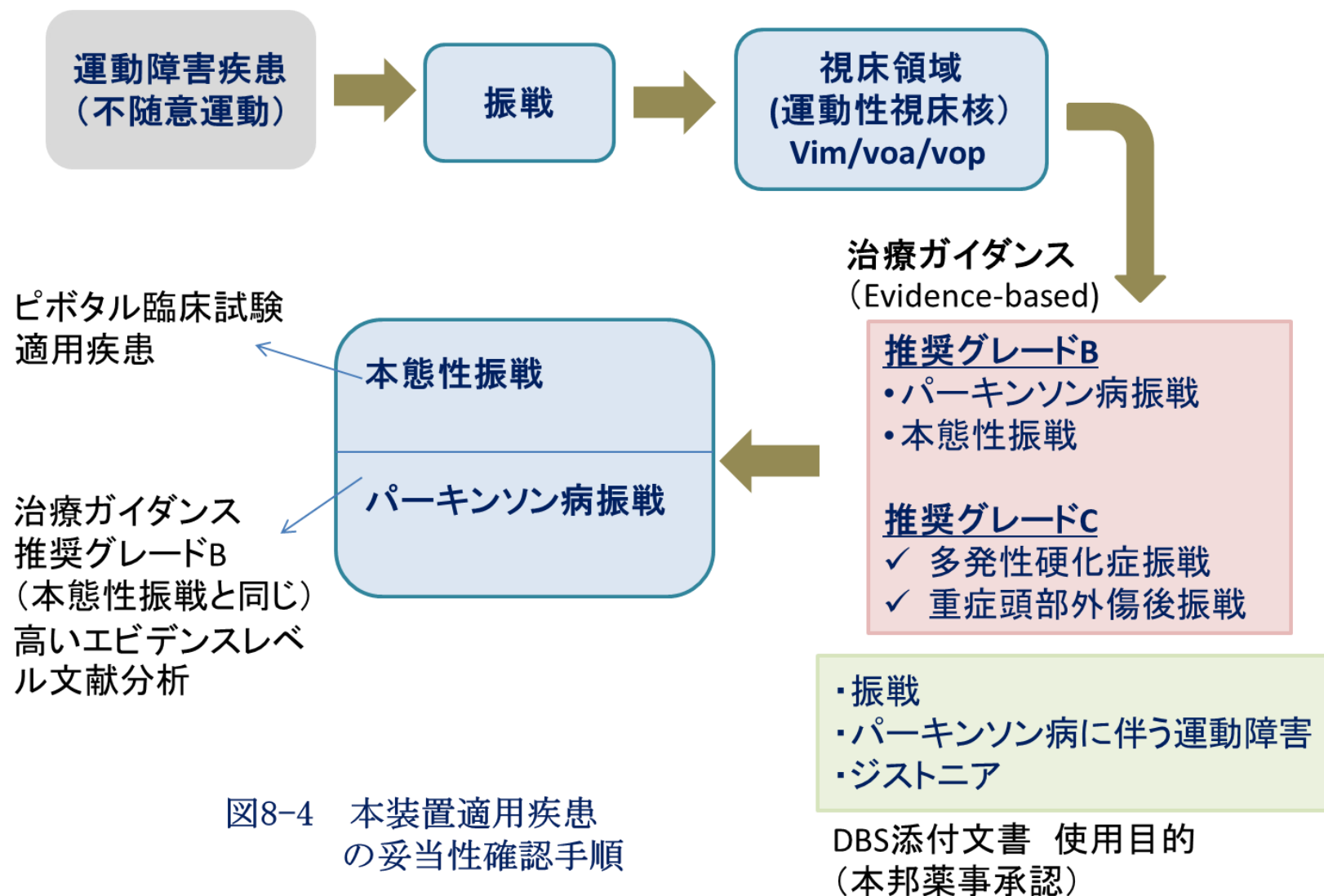


図8-4 本装置適用疾患
の妥当性確認手順

8.1 海外ピボタル臨床試験成績

8.1.1 海外ピボタル臨床試験（IDE# G120046）の成績

(1) 試験方法

表 8.1.1-1 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、本装置の有効性と安全性を評価することである。
試験の種類	- 前向き・多施設 - 無作為シヤムコントロール（試験群 3：シヤム対照群 1 の割合に無作為に割り当） - 二重盲検（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、シヤム対照群被験者の本治療可）
試験対象	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）
症例数	74 例（ITT:Intent-to-Treatment）
検 査 ・ 観 察 項 目	CRST、QOL（QUEST）、PHQ-9、 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	7 施設：各施設名（括弧内は本資料にて使用する略称）及び臨床試験責任医師を下記に示す。 米国 [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] カナダ [Redacted] [Redacted] 韓国 [Redacted] [Redacted]

選択基準	以下のすべてを満たす患者。 #1 22 歳以上の男性又は女性 #2 本試験参加に同意することができ、その意志がある。また、試験における追跡調査に参加できる。 #3 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 ET と確定診断されている。 #4 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）又はプリミドンを第 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。 #5 本臨床試験に同意した日から 1 ヶ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。 #6 視床の Vim（中間腹側）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。 #7 治療中の感覚（痛みなど）を伝えることができる。 #8 安定した投薬期間中のCRST評価尺度の測定が、利き手で2以上の値である姿勢振戦又は企図振戦であること。 #9 両側性四肢振戦を有していてもよい。 #10 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。つまり、CRSTの能力障害セクションの項目16～23（話すこと、流動食以外の摂食、流動食を口に運ぶこと、衛生管理、脱着衣、筆記、仕事、社会的な活動）のいずれかにおいてCRSTスコアが2以上である。 #11 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。 #12 3ヶ月以上抗鬱剤を服用していても、3ヶ月間に渡り服用薬やその用量が変わらなければ、参加することができる。
除外基準	以下のいずれにも該当しないこと。 #1 不安定な心臓状態である。以下の状態を含む： ● 不安定な狭心症で薬物治療を受けている。 ● 本試験登録までの6ヶ月以内に心筋梗塞との診断を受けている。 ● 駆出率40未満の顕著な鬱血性心不全症状を呈する。 ● 不安定な心室性不整脈症状を呈する。 ● 拍動制御を行っていない心房性不整脈症状を呈する。 #2 過去12ヶ月以内に、下記の 1 つ以上で示されるようなアルコール又は薬物乱用に該当する振る舞いを示す： ● 繰り返しの薬物使用により、職場、学校、自宅において決められた役割を果たすことができない（例えば、欠席・欠勤、子供の世話・家事の放棄など）。 ● 身体的な危害発生の恐れのある状況で薬物を繰り返し使用する（例えば、薬物使用の支障が出ている時に、自動車の運転、機械の操作な

	どを行う)。 ● 薬物規制に関連した問題を繰り返す (例えば、違法行為による逮捕)。 ● 効果があるにも関わらず薬物の使用を繰り返す、又は 薬物の影響により社会的或は対人的な問題が発生しているか悪化させている (例えば、酩酊による結果について配偶者との言い争い、暴力的な喧嘩)。 #3 投薬を受けている状態で拡張期血圧が 100 を超える重度の高血圧 #4 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。 #5 進行性の腎疾患患者を含めMRI 造影剤に不耐性又はアレルギーを示すなど使用が適さない被験者。 #6 糸球体濾過量率が推定 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の重度の腎機能不全 (地域の基準がより厳しい場合はそれに従う)、又は透析を受けている。 #7 異常出血、凝固異常、又は頭蓋内出血の病歴をもつ。 #8 本装置による治療の 1 週間以内前に抗凝固剤 (ワーファリンなど) や抗血小板剤 (アスピリンなど) 治療を受けているか、本治療の 1 ヶ月以内に出血リスクの高まる薬剤 (アバスチンなど) の投与を受けている。 #9 急性又は慢性の管理されていない感染症があるか、又は疑われる場合。 #10 HIV 陽性を含む、免疫力低下の病歴をもつ。 #11 頭蓋内出血の病歴をもつ。 #12 脳血管障害 (多発脳血管障害又は過去 6 ヶ月間以内に脳血管障害が発生) がある場合。 #13 脳圧亢進をもつ被験者で、症状・徴候 (頭痛、吐き気、嘔吐、昏睡、うっ血乳頭など) がコントロールされていない場合。 #14 長時間に渡る治療 (合計で最長 4 時間になることがある) 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。 #15 過去30日以内に他の臨床試験に参加したことがある、又は参加している場合。 #16 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。 #17 治験医師及びスタッフとの意思疎通ができない被験者。 #18 神経学的検査によりパーキンソン病プラス症候群などの他の神経変性疾患症状を示す場合。これには、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、レビー小体型認知症、アルツハイマー病が含まれる。 #19 特発性パーキンソン病 (PD) の可能性がある場合。運動緩慢、固縮、姿勢バランス異常の症状を示すパーキンソン病症状を示す被験者は除外される。安静時に軽度の振戦があるが、他にPDの症状・徴候がない被験者は包含することができる。 #20 ミニメンタルステート検査 (MMSE) でスコアが24以下の顕著な認知障害がある場合。 #21 HIV、肝不全、血液疾患などを含むがこれらに限定されない、生命を
--	---

	脅かす全身性疾患がある場合。 #22 過去1年間にてんかん発作の病歴がある場合。 #23 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」がある被験者は除外する。「顕著な気分障害」とは、下記に該当する被験者とする： ● PHQ-9 調査票スコアが 20 以上 である。 ● 現在、精神科医の治療を受けている。 ● 現在、認知行動療法に参加している。 ● 過去 12ヶ月以内に精神疾患治療のため入院したことがある。 ● 経頭蓋磁気刺激を受けたことがある。 ● 電気けいれん療法を受けたことがある。 #24 術中出血又は術後出血のリスクが高い場合（血小板が$100,000/\text{mm}^3$未満、血液凝固因子指標であるINR 凝固検査が該当する地域・施設基準を超えている、又は凝固障害の履歴があるなど）。 #25 脳腫瘍がある場合。 #26 この臨床試験に参加すべきでないと試験担当医師が判断するその他の疾患がある場合。 #27 妊娠又は授乳中。 #28 法的能力がない、又は法的能力が制限されている被験者。 #29 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。 #30 ベースライン前の5ヶ月間に、腕、首、顔のいずれかにボツリヌス毒素を投与されたことがある被験者。 #31 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。
使用方法	本治療方法を表 8.1.1-2 に示す。
観察期間	治療後 1 年間 ● 主要有効性評価：3 ヶ月 ● 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ヶ月の時点で、投薬が安定していることを確認）、治療から1 週間後、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後に観察／評価を実施する。 表8.1.1-3に各観察時期での評価項目一覧を示す。
評価方法及び評価基準<有効性>	<u>主要有効性評価基準：</u> 振戦症状の程度を CRST（Clinical Rating Scale for Tremor、臨床的評価尺度）を用いて 5 段階（0-4 のスコア）で評価する。試験群の治療 3 ヶ月後時点において、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、シャム対照群と比較して統計的に有意に差があること。 <u>二次的有効性評価項目：</u> 1) QOLについての評価：上肢に関する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)の、治療実施前のベースライン値に対する3ヶ月後の値の変化の程度を、試験群とシャム対照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ヶ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ヶ月時点の値をベースライン値と比較、及び② 3ヶ月フォローアップまでの試験群とシャム対照群間での比較、の2つで評価
評価方法及び評価基準<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おける本装置／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 8.1.1-2 治療方法	
項 目	概 略
治療前	a. インフォームドコンセント取得。 b. 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 c. 投薬 30 日間安定の確認後、ベースライン評価実施
無作為化	d. 造影 MR 撮像、スクリーニング基準への適合の再確認 e. 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り当てを取得（この時点では試験責任医師どちらの群の割り当てかは分からない）
治療	① 頭部剃髪、定位頭部フレーム取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（トランスデューサ位置調整、標的領域の特定） <この時点で試験群、シャム対照群割り当てが治療チームに伝えられる> ④ 治療（照射開始） ● 試験群、対照群とも同じ手順で実施される。ただし、対照群の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。 ● 出力を上げて照射、照射毎に被験者の神経学的徴候の検査を行い、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
治療後	① MR 画像を撮影し照射治療部位の確認を行う。 ② 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。 ③ 身体の状態を確認し、神経学的観察（CRST）を行う。 ④ 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 ヶ月後の観察において、被験者に対しシャム対照群であったことを開示する。本装置による治療を受けることを被験者が望む場合には、本装置での治療を実施する。

表 8.1.1 - 3 検査・観察項目及び実施時期									
	スクリーニング	ベースライン評価 (1ヶ月後)	治療	1日後	1週間後	1ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後	12ヶ月後
同意書	X								
臨床検査による適格性評価	X	X							
投薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安定した 30 日間投薬の確認		X							
病歴	X								
診察	X	X		X	X	X	X	X	X
神経学的観察	X		X	X	X	X	X	X	X
CRST 評価 (非盲検)	X							X	X
盲検化された実施施設評価者による CRST 評価		X				X	X		
盲検化されたコアラボでの CRST 評価		X				X	X	X	X
QOL (QUEST)	X	X				X	X	X	X
PHQ-9	X					X	X	X	X
CT 撮像	X								
MR 撮像		X	X						X
治療			X						
有害事象			X	X	X	X	X	X	X
終了フォーム									X
各観察時期の幅は以下である： 1 週間 +/- 3 日、 1 ヶ月 +/- 7 日、3 ヶ月 +/- 14 日 (又は 2 週間) 6 ヶ月 +/- 21 日 (又は 3 週間)、12 か月 +/- 1 ヶ月									

(2) 試験デザイン

本試験は、前向き、国際多施設、無作為シャムコントロール（試験群 3：シャム対照群 1 の割合）、二重盲検（被験者・各施設評価者・コアラボの評価者）である。シャム対照群に割り当てられた被験者は、超音波照射出力をゼロに設定すること以外は、試験群とまったく同じ治療手順で実施する。

各実施施設では、盲検化した CRST 測定を実施する担当（SBA:site blinded assessors）を予め指定する。文書化された CRST 測定手順を順守するための事前トレーニングを受ける必要がある。担当者に対する盲検は以下で確保する：

- 担当者は、治療時に MR 検査室への立ち入りが禁止される。

- 試験群・シャム対照群の割り当ての情報は CRF/ソース文書に記載しない。
- シャム対照群の被験者の照射に関する EDC の記載にはダミーの数値を記載しておく。
- 各実施施設の担当者以外の関係者に、試験群・シャム対照群の割り当てに関する話を話題にしないよう、事前の教育を実施する。
- 各実施施設のデータベースとコアラボのデータベースは分離し、施設からコアラボのデータベースにはアクセスできない。

各施設の各被験者に対して実施された CRST 測定時に撮影されたビデオテープは第 3 者評価機関であるコアラボに送られる。このビデオテープを用いて、標準化された手順に従ったスコアリングが行われる。この試験では、本態性振戦患者のビデオ分析の分野では米国内においてトップクラスにある [REDACTED]

[REDACTED] を採用した。コアラボの評価者（神経科医）に対する盲検は以下で確保する：

- 実施施設の医師と関係のない団体に所属するコアラボを選択する。
- CRST を含めすべての情報はスポンサーである InSightec 社を経由して渡す。InSightec は群割り当てに関する情報はコアラボに提供しない。
- 被験者 ID# と 6 ケタのランダム数字を記載したプラカードを被験者に持ってもらってビデオ撮影する。このプラカードは施設の SMA による CRST スコア、被験者の描画と共にファイリングし、このプラカードでビデオを特定する。CRF には順番にナンバーリングしたビデオテープ番号を記入する。

注：6 ケタの番号は以下で構成する。

被験者番号＝施設番号（3 ケタ）＋ 被験者固有番号（3 ケタ）

例えば、施設番号 001 で登録される被験者の番号は 001001、001002、001003・・・となる。したがって、ある特定の施設で登録された被験者を抽出する場合は、最初の 3 ケタで認識することにより、抽出、除外することができる。

- コアラボには観察期間に関する情報は提供しないが、どのビデオがベースラインかは知らせる。
- 試験群、シャム群共に髪の毛の状態が同じように見えるよう、シャム対照群の被験者も剃髪する。
- 各実施施設のデータベースとコアラボのデータベースは分離し、コアラボの評価者は各施設のデータベースにはアクセスできない。

(3) 施設毎の試験群・シャム対照群の症例割合

米国 5、カナダ 1、韓国 1 の計 7 施設がこの試験に参加した。各施設における試験群とシャム対照群の被験者の構成を下表 8.1.1-4 に示す。[REDACTED] は本試験期間の後半に被験者の参加を得たため、ITT N=2 と少なく、かつ試験群のみの構成となっている。

表 8. 1. 1-4 各施設における試験群とシャム群の被験者数				
施設名	群			
	試験群		シャム群	
	N	%	N	%
██████████	2	3.6	0	0
██████████	6	10.9	3	15.8
██████████████████	11	20.0	3	15.8
██████████████████	8	14.5	3	15.8
██████████████████	7	12.7	2	10.5
██████████	9	16.4	5	26.3
██████████████████	12	21.8	3	15.8
合計	55	100.0	19	100.0

(4) シャム対照群の扱い

本試験は本治療方法の安全性及び治療効果を単独で確認するため、シャム対照群（Sham）と試験（ExAblate）群の二群による単盲検比較試験であり、他の外科的治療法との比較を目的とはしていない。治療効果が実証されている治療対象とする部位（視床）は既存の外科的治療法と全く同じであるが、動作原理が全く異なる他の治療法を対照群としたのでは、被験者がどちらの群に割り付けられたのかが分かってしまい、ある程度のプラセボ効果の発生が予想される。プラセボ効果をできるだけ排除するためには、被験者がどちらに割り付けられたのかがわからないシャム対照試験が理想的な方法であると考えられた。この場合、盲検化の対象に被験者、主要有効性評価を実施する各施設の担当者、コアラボを含めた、対照群についても治療前準備、治療、治療後 3 ヶ月までの経過観察の対応すべてにおいて、試験群と同様の手順を行うことにより盲検性を確保した。

本試験における無作為化、盲検性確保のためのプロセスを図 8. 1. 1 に、無作為化の手順及び盲検性確保の概要を記載する。

1) スクリーニング・ベースライン時

CRST を用いて被験者の振戦症状の度合いを測定・評価を行う。QUEST 質問により QOL の評価、PHQ-9 を用いて精神健康状態を評価する。薬剤による振戦治療の状況を把握するため 1 ヶ月間の投薬量を観察し、安定しているかの判断を行う。スクリーニング及びベースライン時の検査・観察において、適用基準、除外基準へ適合していないと判断された被験者はスクリーニング失敗として処理され、有効性及び安全性評価の対象から除外する。

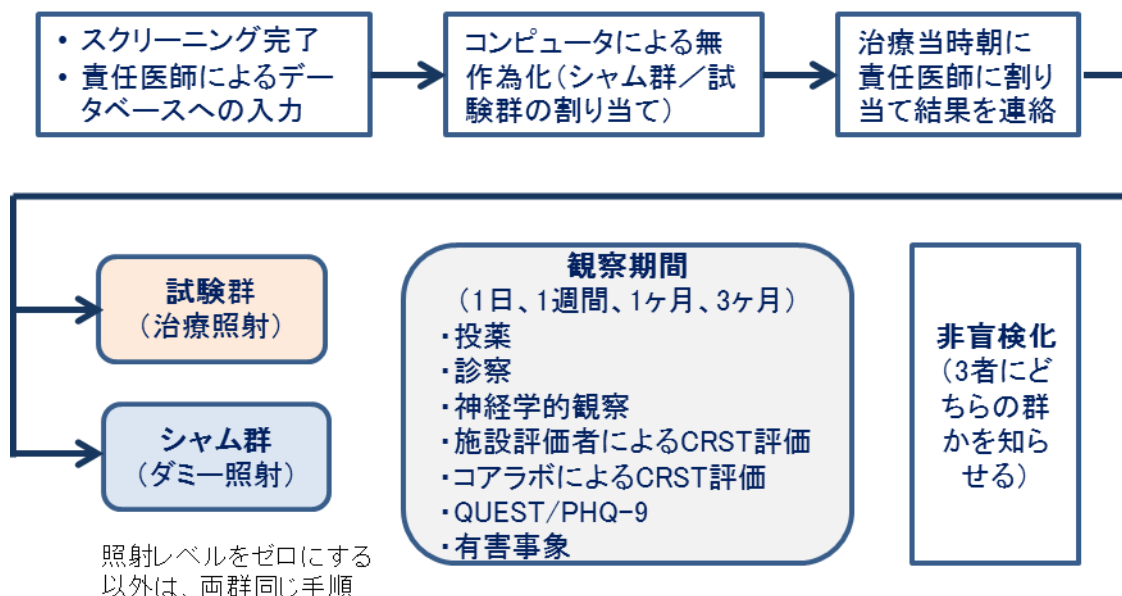


図 8.1.1 無作為化、盲検化確保のプロセス（各イベントの時間経緯）

2) 無作為化の手順（Randomization）

二人の神経科医により適用基準及び除外基準への適合性が確認された被験者は治療対象となり、専用のデータベースを使用して被験者の無作為化が実施される。臨床試験責任医師のみが無作為化のデータベースにログインすることができ、スクリーニングがすべて終了したことをデータ入力する。無作為化はコンピュータが自動で行ない、治療当日に臨床試験責任医師のみに群割り当ての結果が知らされる。

各施設からは Microsoft ISA(Internet Security and Acceleration)を用いて InSightec の本社に設置した Oracle database にアクセスする。

シャム対照群には超音波照射出力を常にゼロに設定する以外は、試験群とシャム対照群との治療手順は同じである。つまり治療当日の剃髪・定位脳固定フレーム取付け・水冷却循環、MR 撮像、治療時間等、シャム対照群のみ変更することはない。各施設で CRST のビデオ撮影の担当者は、治療には立ち会わず、かつ 3 ヶ月後の観察検査時で被験者に知らされるまで、どちらの群に割り当てられたかも同様に知らされないルールとした。

3) 治療中の患者管理

心拍数、血圧、全身酸素飽和濃度などの身体状態のモニタを継続的に行い、超音波照射毎に被験者の反応（不快感・痛みの有無、神経的徴候の検査）を医師が確かめる。被験者にも超音波照射停止ボタンが渡され、不快感や痛みが生じた場合には被験者は随時このボタンを使って超音波照射を中断させることができる。

試験群の被験者は少なくとも1度の超音波照射を受ける。シャム対照群の被験者には超音波出力をゼロに設定して同様の照射手順を行ない、被験者にシャム対照群に割り当てられたと気づかれないようにする。

4) 治療後の観察

表 8.1.1 - 3 検査・観察項目及び実施時期に示すよう、治療翌日、1 週間、1、3、6、12 か月に観察を実施する。主要有効性評価が実施される 3 ヶ月後の観察の後に、被験者及

び各施設の CRST 担当者に無作為化により割り当てられた群が明らかにされる。シヤム対照群の被験者はこの時点でクロスオーバーとして本治療を受けることが可能となる。

(5) 選択基準・除外基準設定の根拠

選択基準、除外基準は以下のことを考慮して設定した。

選択基準

- #1：臨床試験に関する FDA 規制から 22 歳以上の規定とした。
- #2：Informed Consent は、倫理的観点による基準（ヘルシンキ宣言、GCP 要求事項を満たすための基準）から設定した。
- #3、9、11：本態性振戦を正しく診断する主旨である。
- #4、5、8、10：本態性振戦の患者の治療はまず薬物療法から開始すること、本ビデオ臨床試験は難治性患者を対象とすることから設定した。
- #6：MR 画像にて視床 Vim 核を特定するためである。
- #7、12：治療中、異常を感じた場合などに照射停止ボタンを押せること、治療照射毎に実施する神経学的徴候検査を実施することから設けており、それと整合から設けた。

除外基準：以下の主な理由から設定している。

- 脳内出血のリスクを回避するための制限（異常出血・凝固異常の病歴、脳血管障害、頭蓋骨内出血の病歴を持つ患者等）
- 治療照射毎に実施する神経学的徴候検査を実施するため、その検査が難しい臨床的な状態にある患者は排除するため。
- MR 装置を併用使用するため、MR 装置の禁忌事項に該当する患者。
- 統計解析による有効性評価を適切に実施するために被験者の臨床的背景に制限を加えた（精神疾患、心臓疾患、薬物濫用等）。

(6) 有効性評価項目

① CRST (Clinical Rating Scale for Tremor)

振戦の程度の評価は、CRST を用い運動障害の専門家（脳神経外科、脳神経内科医、運動障害に詳しい物理療法医のいずれか）によって 5 段階（0-4 のスコア）で評価する。このスコア評価者は、治療後 3 ヶ月の観察時点まで試験群・シヤム対照群の割り当ては知らされない。CRST の評価は手順に従い撮影されたビデオを用いて実施される。各施設からの被験者の CRST ビデオはコアラボ（Tremor Research Group）に送られ、そこでスコアリング評価がなされる。コアラボの担当者も盲検化の対象である。本試験の主要有効性評価は治療 3 ヶ月後に実施される CRST 測定を用いる。治療照射を行った対側の上肢に対する CRST（パート A&B を適用）のベースラインからの変化の割合が、シヤム対照群と比較して統計的に有意に低い値であることを主要有効性評価とした。

- CRST の Part A は、部位ごとの振戦の程度を評価しスコアリングする主旨で、10 の部位（顔、舌、声、頭部、右側上肢、左側上肢、右側下肢、左側下肢、胴体、立居

時の胴体・脚)の静止時(Rest)、姿勢時(Posture)、動作時/企図(Action/Intention)における振戦の度合いを、以下の基準に従って評価する。

- 0: 振戦症状なし (None)
- 1: 時々震えが生じる (Slight)
- 2: 震えの幅<2 cm、時々震える (Moderate)
- 3: 震えの幅 2~4 cm (Marked)
- 4: 震えの幅>4 cm (Sever)

- Part Bは、書くこと (Handwriting)、円形・直線を描くこと (Drawing A/B/C)、水を注ぐ (Pouring) の動き (Motor/Function) を評価する。筆記、描画では以下の点数基準とする。

- 0: 正常 (Normal)
- 1: 若干動きがぎこちなく、少し乱雑で、振えがち (Mildly abnormal)
- 2: 判読可能だが、明らかな震えがある (Moderately abnormal)
- 3: 判読不可 (Markedly abnormal)
- 4: 片方の手を添えないと鉛筆・ペンを保持できない、又は紙に鉛筆・ペンを置いておくことができない (Severely abnormal)

水を注ぐ動作は、片手で注いだ時のこぼす水の量で0~4の点数付を行なう。

- Part C (Functional disabilities) は以下の日常的な機能 8 項目への影響を 0~4 の5段階で評価する。

- Speaking: 話すこと
- Eating: 流動食/飲み物以外の摂食
- Drinking: 流動食/飲み物を口に運ぶこと
- Hygiene: 自己の衛生管理 (快適に生活上の動作が可能なこと)
- Dressing: 脱着衣
- Writing: 書くこと
- Working: 仕事を行うこと
- Social Activities: 社会的な活動

注記: 主要有効性評価に用いた CRST は、1990 年代に Fahn, Tolosa, Martin によって開発された Fahn-Tolosa-Martin Tremor Rating Scale (TRS) がもとになっており、神経内科医による振戦の程度の評価に広く使用されている。日本神経治療学会治療指針作成委員会編集「標準的神経治療: 本態性振戦」においても引用されている。この評価法の信頼性検証は Assessment of Interrater and Intrarater Reliability of the TRS in Essential Tremor, Mark A Stacy, Movement Disorders, Vol.22, No.6, 2007, pp 833-838 に報告があり、Kappa Statistics を用いて検証している。この信頼性検証では、Part A の Reproducibility は Good と評価される Kappa 値>0.6 を確保しており、これは評価者が異なってもスコアが1異なると明らかに臨床的な症状変化を評価できることを示唆している。Part B もスコアが1異なると明らかに臨床的な症状変化を評価できるが、Reproducibility 評価の Kappa 値は 0.6 以下であることから、本ピボタル臨床試験では、トレーニングされたコアラボの評価者がすべての Video 観察にてスコアリングするようにした。

主要有効性評価に用いた Part A と PartB の評価は、評価者によるスコアのばらつき要因を排除するため、トレーニングされたコアラボの評価者がすべての被験者の Video データを観察しスコアリングすることとした。

別添資料へ 1.5 に QRST（英文、和文）を添付した。

② QUEST (Questionnaire for Essential Tremor)

QUEST は本態性振戦患者の生活の質 (Quality of Life) に関するアンケートで、コミュニケーションへの支障、仕事（日常業務）の遂行、趣味、身体動作（筆記、電話、PC 操作、着替え、食事など）、気持ちの持ち方／精神衛生に関する 30 項目からなる。以下 5 つの分野に区分できる：

Communication: 質問#1～#3（会話能力への支障）

Work and Finance: 質問#4～#9（仕事、経済的なことに関する支障）

Hobbies and Leisure: 質問#10～#12（趣味に関する支障）

Physical: 質問#13～#21（身体動作に関する支障）

Psychosocial: 質問#22～#30（精神衛生上での支障）

上記 5 つの分野に関する 30 の各質問項目に対し 0 - 5 の 6 段階点数で被験者自身に回答をしてもらう方式である。0：自分の状況に該当しない、1：まったくない、2：ほとんどない、3：ときどきある、4：よくある。5：いつも、のスコア区分である。被験者の振戦の程度については、0～4 で評価する。

スコア0：まったくない（振戦が発症することがない）

スコア1：軽度（活動において支障をきたさない程度のわずかな振戦）

スコア2：中程度（一部の活動において支障をきたす振戦）

スコア3：顕著（大半又はすべての活動において支障をきたす振戦）

スコア4：重度（振戦によってできない活動がある）

韓国の被験者には、韓国語に翻訳したのを用いた。第三者機関（Health Research Associates, Inc.）が翻訳の質が妥当であることを確認している。

注記：上記スコア基準から、スコアが 1 異なると臨床的な症状変化を評価できると言える。運動障害振戦の治療効果の評価に、振戦症状の程度の測定に加えて、日常生活上の機能・動作、精神衛生への影響などを評価することは一般に行われている。パーキンソン病患者の病態の総合的評価に使われる Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) にも、第一部「精神機能、行動及び気分」（4 項目）、第二部「日常生活動作」（13 項目）を設けている。本資料 8.2 項で引用する文献 PD#1 では、Frenchay Activities Index を用いており、食事の用意、洗濯、部屋の明かりの元での作業、重たい家事など日常生活の 15 の項目、レジャー・仕事に関する項目（洗車、読書、社会活動への参加、趣味など）、その他アウトドアの活動に関する項目（ショッピング、徒歩、ガーデニング、旅行）を 4 点法で評価し、0～60 のスコアに集計する方式であり、QUEST と同様に QOL の評価とも言える。

(7) 症例数の根拠

本試験では、試験群：シャム対照群の比が3：1で無作為化された最低72人、最大80人の症例数（ITT）とした。このサンプルサイズは、評価可能被験者60症例から潜在的な被験者の脱落の割合を考慮し、20%増加させた数字とした。60症例の+20%から、当初ITT N=72としていたが、プロトコルを改訂し最低72例、最大80例までを含めることに変更した。本試験は複数施設の医療機関が参加しており、既にスクリーニングが実施された被験者を治療手順に進めるようにとの配慮からFDAがプロトコル改訂を承認した経緯がある。この評価可能被験者60症例をした根拠は以下である：

- 本試験の前に実施したPilot臨床試験において、本治療を適用した患者のCRSTスコア平均は20.4から4.7へと78%低下、一方本治療を行わなかった患者は4%の低下でしかなかった結果から、60症例あれば99%以上の検定力（Power）でシャム対照群と試験群の本治療によるCRSTのスコアの変化を統計解析可能と見込める。
- 安全性評価の指標としている有害事象の見込み件数においても、試験群のみに5%確率で有害事象が発生すると仮定した場合でも、ITT N=60（内、試験群は45）であれば十分検出可能である。更にクロスオーバーにて15のシャム対照群が3ヶ月後に本治療を受ければ、これも有害事象報告による安全性評価の対象とできる。

(8) 統計解析処理のデータセット

症例登録と治療が完了する前の2014年4月に統計解析計画（SAP）をFDAに提出、6月13日に承認を得た。統計解析開始のための各施設の症例データを管理するEDC(Electrical Data Capture)からSAS(Statistical Analysis System)へのデータのダウンロードを、全症例数の3ヶ月の主要有効性評価を終えた後の2015年2月3日に実施し、統計解析分析を行う機関に引き渡した。試験群の35%完了の12か月までのフォローアップデータもダウンロードを行い、データベースをロックした。

統計解析の対象とする症例数は試験群55症例、シャム対照群19症例である。3ヶ月後時点で許可するクロスオーバーには18のシャム対照群の被験者が参加、更に試験群から2被験者が2度目の治療を実施したため、クロスオーバーの総数は20症例となる。この処理はFDAの許可を得て行った。以下にデータセットの構成をまとめる：

- 試験群：55症例、
- シャム対照群：19症例
- クロスオーバー：20症例

(9) プロトコル改訂

本試験実施中に3回プロトコルET002の改訂がFDAの承認を得て実施された。

表 8.1.1-5 プロトコル改訂の経緯

日付	プロトコル改訂履歴	
	改訂	改訂内容
2012.12.20	初版	IDE#:G120246
2013.5.2	Amend 1	2013年3月2,3日実施の試験担当医師会議における要望に対応するため、抗鬱剤を服用している患者、及び過去にボトックス療法を受けた患者の試験参入を認めるための変更を行った。 変更1：適用基準#12の追加（3ヶ月以上抗鬱剤を服用しているも、3ヶ月間に渡り服用薬やその用量が変わらなければ、参加す

		ることができる。) 理由：除外基準#23（精神病が現在認められるか、又はその病歴がある場合）にてリスクの高い患者は排除される。抗鬱剤服用の量が安定していれば、振戦症状の評価には影響せず、安全性の懸念もないとの指摘による。パーキンソン病に対する視床下核の DBS では副作用として自殺の報告があるが、本態性振戦ではその報告はなく、よって抗鬱剤服用の患者に本装置による視床破壊術を適用しても安全の懸念はない。 変更 2：除外基準#23 に、「PHQ-9 調査票スコアが 20 以上である」を追加 理由：「顕著な気分障害」の判断項目の一つに臨床的に普及している PHQ-9(Patient Health Questionnaire 9 項目の質問票)を追加 変更 3：除外基準#30 を追加 「ベースライン前の 5 ヶ月間に、腕、首、顔のいずれかにボツリヌス毒素を投与されたことがある被験者。」 理由：ボツリヌス毒素の効果は 3-4 か月持続するため。
2013. 4. 25	Amend 1 FDA 承認 IDE#:G120246/S003	
2013. 12. 2	Amend 2	変更：除外基準#31 として SDR(Skull Density Ratio、海綿骨成分と緻密骨成分の密度比を示す指標)を追加し、CT 撮影の症例報告書に SDR 値を記入するように変更した。 理由：経頭蓋骨超音波エネルギーの伝播効率の確保を容易にするため。
2013. 12. 30	Amend 2 FDA 承認 IDE#:G120246/S005/A001	
2014. 8. 14	Amend3	各医療機関において症例登録された症例に対して試験手順を続けることを認めるための変更。これにより、ITT 症例数を 80 症例まで含めることができるようになり、最終的に ITT 76 症例となった。このプロトコル変更は統計解析に関する事項のみであることから、各医療機関における IRB への変更届は行っていない。 具体的には； 【変更前】 本試験には、治療群：シャム対照群の比が 3：1 で無作為化された合計 72 人の被験者が含まれる。このサンプルサイズは、評価可能被験者 60 人から、潜在的な被験者ドロップアウトを考慮し、20%増加させた数字としている。 【変更後】 本試験には、治療群：シャム対照群の比が 3：1 で無作為化された最低 72 人、最大 80 人の被験者が含まれる。
2014. 9. 11	Amend 3 FDA 承認 IDE#:G120246/S008	

プロトコル改訂の内、Amend1 及び Amend2 は適用基準及び除外基準に関する変更である。最後の改訂（Amend3）については、ITT症例数に関する変更である。改訂前のプロトコルでは72例であったものを、最低72例、最大80例までを含めることに変更した。本試験はプロトコルの規定で最大8施設の医療機関が参加することになっており、この改訂の時点で既にスクリーニングが実施された症例については、治療手順に進めるようにプロトコルを改訂した。

(10) 症例データの管理

ExAblate 2000 の骨転移がんによる疼痛緩和の適用追加のために実施した無作為シムコントロールによるピボタル臨床試験時と同じ EDC (Electronic Data Capture) を用いた。この ExAblate 2000 の本邦薬事一部変更は 2014 年 10 月に薬事承認を得ている。各施設の症例報告書 (CRF:Case Report Forms) は電子ファイルベースで管理し、各施設は Part 11 に適合する Security Internet Access(Check Point Software Technologies LTD 社 Connectra、又は Microsoft の Internet Security and Acceleration(ISA Server)により EDC にデータ入力を行う。試験が終了すると以下の流れで統計解析を行う。

- 最終症例の盲検の解除後、InSightec は FDA に連絡し解析開始の許可を得る。
- EDC のデータ品質保証チェックを実施しデータをロックする。これ以降、データは読み取りのみが可能となる。
- FDA から解析開始の許可がでたら、クリニカルプロジェクトマネージャーの指示により、EDC プログラマーが、全データを SAS (統計解析ソフト) にダウンロードし、統計解析実施機関 TechnoSTAT に提供する。
- 統計解析計画に従い、SAS にて統計解析を実施する。

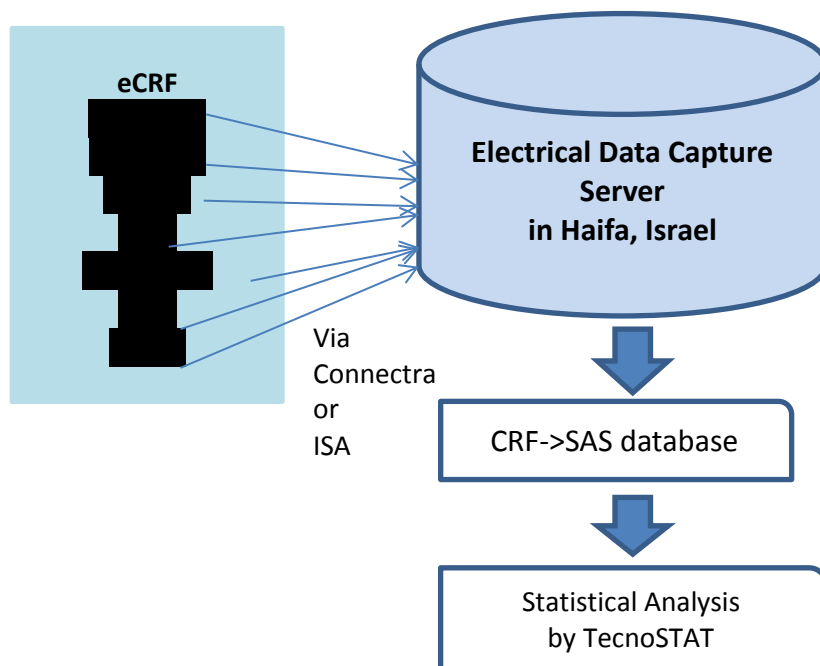


図 8. 1. 1-1 症例データの処理フロー（概念図）

(11) 症例構成

1) 統計解析では以下の目的を持つ3つの母集団を設定した：

【Safety Analysis Population】

この母集団は安全性評価を行う際に使用した。試験群及びシャム対照群において、少なくとも一度の超音波照射（対照群の場合は照射出力をゼロに設定）を受けたすべての症例を含む。

【ITT (Intent-to-Treat)】

この母集団はSafety Analysis Populationをすべて含む。本試験では治療対象とした被験者は少なくとも一度の照射を行うことから、ITT母集団とSafety Analysis Population母集団は等しい関係にある。

観察期間の評価項目質問事項に対する欠測データは最直前のデータで補完する方法とした (Last Observation Carried forward: LOCF)。

【PP (Per Protocol)】

この母集団には、主要有効性評価を実施する治療3ヶ月後の観察を受け、有効性及び安全性評価に影響を及ぼすプロトコル違反がなかったITT母集団のすべてを含む。

2) 症例構成の流れ

本試験における症例構成を図8.1.1-2に示す。

- 同意書に署名し、本試験に参入した症例登録数は116症例であった。
- その内37例が無作為化の前のスクリーニングの段階で除外された。適用基準／除外基準への適合確認の段階でScreen Failed Group 1として30例が除外、被験者が本試験継続を望まないとして7例が脱落した。
- 上記Screen Failed Group 1の30被験者の理由を表8.1.1-7に、無作為化の前に試験への参入を辞退した7被験者の内訳を表8.1.1-8に示す。
- 残り79症例が「試験群 (ExAblate)」、「シャム対照群 (Sham)」に無作為化された。
- 試験群のうち、被験者5名が本治療実施の前にScreen Failed Group 2として脱落し、超音波照射を受けなかった。ITT母集団及びSafety Analysis Population母集団は、試験群N=55、シャム対照群N=19の合計N=74である。下表8.1.1-6に各母集団の該当被験者数を一覧にした。
- 上記Screen Failed Group 2の内訳を表8.1.1-9に示す。
- 試験群55例のうち、2例が3ヶ月後の観察に参加しなかった。自己の健康上の理由から本試験続行を希望しなかったのが1例、基底細胞がんと診断され本試験続行が無理な状況となった1例である。よってPP母集団はN=53となる。
- 観察期間3ヶ月時点の盲検の解除を受けて、シャム対照群19名のうち18名がクロスオーバーとして本治療を受けた。
- 観察期間3ヶ月時点の盲検の解除の後、試験群のうち2名 (Subject ID: 43204と107204) がクロスオーバーとして再度本治療を受けた。
- 試験群N=55のうち、主要有効性評価を実施する治療3ヶ月後の観察に参加しなかった2症例、クロスオーバーとして再度治療を受けた2症例、他の治療を受けた1症例、

6ヶ月後観察に参加しなかった1症例の計6被験者が脱落し、12か月の観察は49症例であった。表8.1.1-10に脱落した6症例の内訳を一覧にした。

- ベースラインから各観察時点における症例数の推移の経緯を表8.1.1-11に示す。

表8.1.1-6 各母集団の被験者数		
母集団	試験群	シヤム群
Safety Analysis (N=74)	55	19
ITT Effecay Analysis (N=74)	55	19
PP (N=72)	53	19
本試験では、治療対象とした被験者は少なくとも一度の照射を行うことから、ITT母集団とSafety Analysis Population母集団は等しい。		

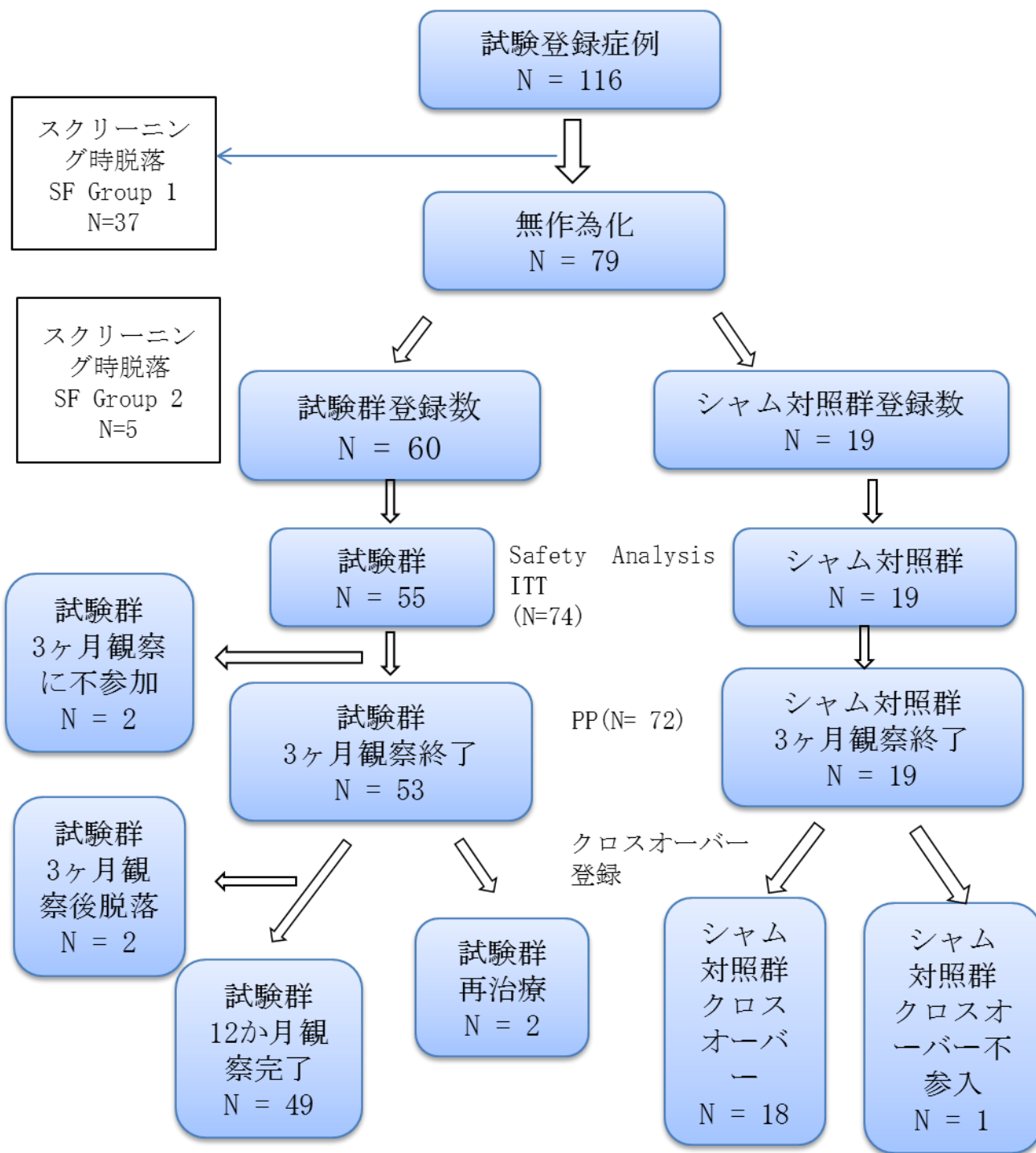


図8. 1. 1-2 症例構成フローチャート

表 8.1.1-7 SF Group1 (N=30) の内訳	
被験者数	理由
7	SDR の値が規定値以下
5	病理学上の判断
4	難治性に該当しない
3	循環器系疾患を考慮
3	腎臓疾患を考慮
1	閉所恐怖症
1	本態性振戦の程度が重たくない
1	前額部の骨が厚過ぎる
1	同意書の取下げ
1	精神的な状態を考慮
1	金属の体内埋め込み
1	定位脳手術（除外基準）
1	治験担当医の判断

表8.1.1-8 無作為化前に脱落した被験者数 (N=7) の内訳	
被験者数	理由
4	試験とは関係しない個人的な理由による被験者自身の辞退
2	規定登録数に達し、試験への登録手続きを中止したため。
1	健康上の理由による被験者自身の辞退

表8.1.1-9 SF Group2 (N=5) の内訳	
被験者数	理由
2	SDRの値が規定値以下
1	精神的な状態を考慮
1	循環器系疾患を考慮
1	治験担当医の判断

表8.1.1-10 試験群で脱落した被験者数 (N=6) の内訳		
症例ID	脱落前の最終観察期間	理由
112203	1ヶ月観察	基底細胞がんと新たな診断がされ本試験続行が無理な状況となった。
106221	1ヶ月観察	本試験とは関係のない自己の健康上の理由
106205	3ヶ月観察	DBSの治療を選択
43204	3ヶ月観察	クロスオーバーに参加
106219	6ヶ月観察	本試験とは関係のない自己の健康上の理由
107204	6ヶ月観察	クロスオーバーに参加

表 8. 1. 1－11 各観察時点での症例数の推移								
分類	ベースライン		1 か月後観察		3 か月後観察		6 ヶ月	12 か月
	試験群	シヤム	試験群	シヤム	試験群	シヤム	試験群	試験群
登録症例	116							
SF 1 ¹	30							
無作為化前に参入中止	7							
無作為化 ²	60	19						
SF 2 ³	5	0						
想定症例数 ⁴	55	19	55	19	55	19	55	55
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
試験途中脱落 ⁵	0	0	0	0	0	0	1	1
他の理由による脱落 ⁶	0	0	0	0	2	0	3	5
期待数 ⁷	55	19	55	19	55	19	51	49
実績数 ⁸	55	19	55	19	53	19	48	49
実績 % ⁹	100%	100%	100%	100%	100%	100%	94%	100%
1 - SF1：適用・除外基準に不適合の理由で脱落した症例数（Screen Failed Group1）								
2 - 無作為化を行った症例数（登録症例数－SF 1－無作為化前に参入中止）								
3 - SF2：無作為化後、治療照射前に 適用・除外基準に不適合の理由で脱落した被験者数（Screen Failed Group 2）								
4 - 治療を受けた試験群とシヤム対照群の症例数（登録症例数－SF1－参入中止－SF2）								
5 - 身体上の理由で他の治療法を選択し試験を脱落した被験者数								
6 - 脱落に区分されない理由による試験中断の被験者数								
7 - （想定症例数－他の理由による脱落者数－試験途中脱落者数－死亡）の症例数								
8 - 観察検査を受けた実際の症例数								
9 - 期待症例数に対する観察検査を受けた実際の症例数の割合（％）								

(12) プロトコル違反

クロスオーバー群も含め、39 のプロトコル違反の報告があった。表 8.1.1-12 に内訳を示す。このうち、観察実施時期の幅を超えた 13 件、観察訪問忘れ 3 件、評価忘れ 13 件はマイナーとして扱われた。ベースラインの QUEST を実施しなかったシヤム対照群の 1 件は QUEST の分析評価には加えず、シヤム群 N=18 症例とした。

6 件の同意書違反は以下で生じた。

- 振戦の症状がひどく、同意書の署名欄に署名することができなかった。
- 古い版の同意書に署名してしまったが、気づいた時に署名し直した。
- ■■■■■ では 4 件ほぼ同時に生じた。すでに同意書に署名した 4 名の被験者が、IRB で承認された新しい様式への署名が遅れた。これはマイナーな違反とした。

3 件の適用基準／除外基準への違反は以下であった。

- 治療手順開始前の臨床検査を受けなかった。

- 注意を忘れて治療手順開始前の 1 週間に 2 回少量のアスピリンを服用してしまった。被験者の認知機能検査は正常範囲を示す結果であったことから、担当医師は試験を予定どおり継続することに決めた。
- 適用評価として実施するベースラインの PHQ-9 測定を受けていなかった。

無作為化時の 1 件の違反は、不注意から被験者 ID 番号 112209 とすべきところを間違っ
て 112219 で無作為化を行ってしまった。間違いに気づいた時点で、スポンサーは ID 番
号 112209 の被験者が本来どちらの群に割り当てられるべきだったかを定めるため無作為
化の予定を確認したところ、112219 も 112209 も同じ予定であった。スクリーニングを
終えた ID 番号 112219 の被験者に対して施設はまだ実施しておらず、よってこの間違い
の影響はなかった。正しい治療群の割り当てが行われた。

表 8.1.1-12 プロトコル違反 39 件の内訳	
件数	区分
6	同意書への署名
3	適用基準／除外基準
13	評価項目の欠落
3	観察訪問忘れ
1	無作為化時の間違い
13	観察実施時期の幅の逸脱

(13) 人口統計学的データ

ITT N=74 の被験者のベースラインにおける人口統計学的データを表 8.1.1-13 にまとめ
る。年齢、BMI、身長、体重、性別、人種構成について、試験群、シャム対照群のデータ
は非常に類似している。特徴としては、被験者の平均年齢は 71 歳、男性が女性より多く、
人種は白人とアジア（韓国）が主であった。白人の本態性振戦の患者数は黒人の 5 倍程
度とも言われており、本試験の人種構成はこれを反映していると考ええる。

表 8.1.1-13 人口統計学的データ（ベースライン）			
人口統計学的データ		群	
		試験群 N=55	シャム対照群 N=19
年齢 [Years]	平均	70.8	70.5
BMI [kg/m ²]	平均	26.9	28.2
身長 [cm]	平均	171.9	174.7
体重 [kg]	平均	79.6	87.4

性別	男性	36 (66%)	15 (79%)
	女性	19 (34%)	4 (21%)
人種	白人	41 (74%)	16 (84%)
	黒人	0	0
	アジア	13 (24%)	3 (16%)
	ヒスパニック	0	0
	その他	1 (2%)	0
家族の ET 病歴	有り	39 (71%)	15 (79%)
	無し	16 (29%)	4 (21%)
被験者 ET 病歴 (年)	平均	13.9	14.7
SDR 値	平均	0.6	0.5
治療と反対側上肢に対する CRST のサブスコア	平均	0.56	0.50
QUEST の合計スコア	平均	42.94	43.60
CRST PartC の総スコア	平均	2.06	2.09
注記 1) このデータから分かるよう、試験群とシャム対照群で人口統計学的な特性の差はない。 2) シャム対照群の QUEST は N=18 (ベースラインの測定忘れを除く)			

(14) 治療に関するパラメータ

本治療の特性に関するパラメータの実績値を以下にまとめる。表 8.1.1-14 に、照射標的とした Vim 核の左右の区分を、表 8.1.1-15 に、照射に関する特性値を示す。

シャム対照群の治療の総時間、照射の総時間、照射回数（エネルギーはゼロに設定）、標的の大きさにばらつきがあるのは、無作為化時にコンピュータにより割り当てられた時間に従うとしたからである。照射領域体積の測定、照射エネルギー（低エネルギーレベルによる照射位置・形状の確認時と、位置決め後の治療のための照射時のエネルギー）は被験者によってばらつきが大きいことが分かる。

表 8.1.1-14 超音波照射標的部位				
照射した側	群区分			
	試験群		シャム対照群	
	N	%	N	%
右	48	87.3	14	73.7
左	7	12.7	5	26.3
合計	55	100.0	19	100.0

表 8.1.1-15 治療に関するパラメータ			
治療特性		試験群	シヤム対照群
治療開始から終了までの総治療時間（分） （MR マグネットガントリ内に拘束されていた時間）	Mean	214.3	167.2
	Std	69.7	40.9
	Min	101.0	95.0
	Median	197.0	160.0
	Max	498.0	260.0
	N	55	19
照射の総時間（分）	Mean	108.1	70.7
	Std	53.9	22.3
	Min	46.0	47.0
	Median	93.0	62.0
	Max	349.0	116.0
	N	55	19
標的の大きさ（cm ³ ）	Mean	0.4	0.4
	Std	0.5	0.3
	Min	0.0	0.0
	Median	0.3	0.3
	Max	2.9	1.1
	N	53	18
照射位置・形状検証のための照射エネルギー[J]	Mean	1016.8	
	Std	714.6	
	Min	0.0	
	Median	1456.0	
	Max	2500.0	
	N	55	
熱凝固に至る照射エネルギー [J]	Mean	14628.8	
	Std	6684.7	
	Min	3500.0	
	Median	12839.0	
	Max	34860.0	
	N	55	
照射の回数	Mean	18.5	15.3
	Std	5.3	2.4
	Min	8.0	13.0
	Median	18.0	15.0
	Max	35.0	20.0
	N	55	19

(15) 交絡変数－共変量解析

試験群、シャム対照群の試験群間に、有効性評価解析に統計的に有意な差異を及ぼす従属変数（共変量）が存在しないことを確認するため、共変量解析を実施した。年齢、ベースライン CRST スコア、性別、実施医療機関を共変量とした。以下に示すようグループ間効果の P 値は 0.05 以下であり、両試験群間に統計的に明らかな交互作用を示す共変量はなく、本品による照射治療を行った試験群がシャム対照群と比較して良好な結果が得られていることを示している。

共変量解析					
評価指標	共変量	交互作用の有無	P-値 グループ間効果	P-値 共変量効果	P-値 交互作用効果
PE	年齢	Without	<.001	0.737	
		With	<.001	0.339	0.101
	ベースライン CRST スコア	Without	<.001	0.629	
		With	<.001	0.367	0.324
	性別	Without	<.001	0.268	
		With	<.001	0.947	0.106
	実施医療機関	Without	<.001	0.350	
		With	<.001	0.773	0.455
SE1	年齢	Without	<.001	0.395	
		With	<.001	0.299	0.177
	ベースライン CRST スコア	Without	<.001	0.362	
		With	<.001	0.561	0.780
	性別	Without	<.001	0.011	
		With	<.001	0.138	0.513
	実施医療機関	Without	<.001	0.010	
		With	<.001	0.278	0.254
SE3	年齢	Without	<.001	0.354	
		With	<.001	0.947	0.149
	ベースライン CRST スコア	Without	<.001	0.941	
		With	<.001	0.897	0.795
	性別	Without	<.001	0.014	
		With	<.001	0.208	0.198
	実施医療機関	Without	<.001	0.857	
		With	<.001	0.876	0.779

(16) 主要有効性の評価方法と結果

1) 統計解析

本試験の主要有効性評価項目はCRST測定であり、ITT症例に対するCRST測定を用いて以下の仮説に対する統計解析を行う。

帰無仮説 (H0) : M3ExAblate $\leq$ M3Sham

対立仮説 (H1) : M3ExAblate $>$ M3Sham

ここで、M3ExAblateは治療3ヶ月後における試験群のCRSTのベースラインからの変化の割合(%)、M3Shamは治療3ヶ月後におけるシャム対照群のCRSTのベースラインからの変化の割合(%)を表す。

同じ適用基準・除外基準を満たす本態性振戦と診断された患者母集団を無作為に試験群、シャム対照群に分けたことから、この2群は独立した群と見做すことができるため、両側 $\alpha=0.05$ 、Wilcoxon rank-sum t-検定を用いて統計解析する。有意水準 $\alpha=0.05$ の条件のもと帰無仮説H0が棄却されれば、本治療は本態性振戦に有効と結論付けられる。

2) 主要有効性評価の計算方法

Step 1: 本試験では片側Vim核を照射対象としている。Vim核のどちら側(右側又は左側)に照射したかを特定する。

Step 2: 頭部右側を治療した場合、CRSTの以下の項目について採点する。

Part A = item #6 (LUE tremor): Rest + Posture + Action/Intention

注記:

- Part Aは、異なる部位における静止時、姿勢を取った時、動作をした時の振戦の程度を測定する。本資料8.1.1(6)を参照。CRSTは別添資料へ1.5に添付。
- 独立して実施された2つのスコアが得られた場合、2つの和を計算
- 一回の測定のみの場合、統計解析計画書の7.1項に従い、Part Aは欠落として処理する。

Part B = item #11 Left* + item #12 Left + item #13 Left + item #14 Left + item #15 Left

*Item #11 (Handwriting (Dominant only))は左利きの被験者の場合のみ測定する。よって右利きの被験者の場合にはこのItem #11を除いた4項目のスコアを算出する。

注記:

- Part Bは、書く、描く、水を注ぐの動作を行った時の状態を評価する。本資料8.1.1(6)を参照。CRSTは別添資料へ1.5に添付。
- 測定していない項目が一つの場合には有効な残りの項目に対するスコアの和を計算する。左利きの被験者は4項目、右利きの被験者は3項目のスコアの和となる。
- 欠落した項目が2つ以上の場合には、Part Bは欠落として処理する。

Step 3: 頭部左側を治療した場合、CRST の以下の項目について採点する。

Part A = item #5(RUE tremor): Rest + Posture + Action/Intention

注記:

- 独立して実施された 2 つのスコアが得られた場合、2 つの和を計算
- 一回の測定のみの場合、Part A は欠落として処理する。

Part B = item #11 Right* + item #12 Right + item #13 Right + item #14 Right + item #15 Right

*Item #11 は右利きの被験者の場合のみ測定する。よって左利きの被験者の場合にはこの Item #11 を除いた 4 項目のスコアを算出する。

注記:

- 測定していない項目が一つの場合には有効な残りの項目に対するスコアの和を計算する。左利きの被験者は 4 項目、右利きの被験者は 3 項目のスコアの和となる。
- 欠落した項目が 2 つ以上の場合には、Part B は欠落として処理する。

Step 4: 治療を施した側と反対側の上肢部位に対する観察時期 k における CRST 評価のスコアを以下で表現する。

$$CRST_{[contrallteral,k]} = \frac{Part A + Part B}{Total}$$

注記: ここで 'Total' は、Part A と Part B で適用する項目を考慮したスコアの総計とする。よって被験者ごとに用いる Total のスコア数は調整する。

例えば、

- 治療した側が利き手と同じ側
- Part A で一項目測定漏れ
- Part B で 5 項目測定

の場合には、Total=8 (Part A: 2 項目*最大スコア 4) + 20 (Part B: 5 項目*最大スコア 4) となる。

なお、CRST の測定スコアは低い点数のほど、振戦の症状は軽いことを示す。

Step 5: 治療と反対側上肢に対する治療 3 ヶ月後の CRST サブスコアの、ベースラインからの改善の割合 (%) PE (confirmatory Primary efficacy Endpoint、確証的主要有効性) と記載する。以下で計算する。

$$PE = \frac{CRST_{[contralateral, Baseline]} - CRST_{[contralateral, 3 month FU]}}{CRST_{[contralateral, Baseline]}} * 100$$

定義から PE は高い値ほど改善効果が高いことを示す。又、この PE はコアラボの CRST 評価担当者がスコアした値を用いて計算する。

3) 主要有効性評価の結果

治療した側と反対の上肢に対する治療 3 ヶ月後に評価する CRST の Part A 及び B を用いた CRST サブスコアの、ベースラインからの改善の割合を主要有効性評価 (PE) とした。主要有効性の計算に用いた CRST Part A と Part B のスコアは、コアラボの盲検された専任の評価者が実施したのを用いた。評価者によるスコア算出のばらつきを最小限にするためである。

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、Part B は書くこと、円形・直線を描くこと、水を注ぐ時の動きを評価するためであり、本主要有効性は 3 つの振戦要素 (Tremor) と 3 つの動き機能 (Motor) の両方を考慮した評価方法である。CRST サブスコア Part A と Part B の合計スコアを Composite Tremor/Motor Function score と称する。

ITT N=74 に対する PE の平均値を表 8.1.1-16 に示す。試験群とシャム対照群の改善度の統計的な有意差を示す p 値は、 $p < 0.001$ と良好な値であった。

本治療を適用した試験群は 50% 近い改善率の結果であり、一方本治療の照射を施していないシャム対照群はほとんど改善していない結果であった。

表 8.1.1-16

治療と反対側上肢に対する 3 ヶ月後観察時点の CRST (Part A と Part B) サブスコアのベースラインからの改善の割合 (Primary Endpoint: PE)

	群				
PE	試験群 N =55		シャム対照群 N = 19		P-Value*
	Mean Score	% Change	Mean Score	% Change	
ITT Mean	0.29	47.7%	0.50	-0.07%	<0.001

1. T-test を用いた。両群間統計的な有意差を示す P 値は <0.001 が得られている。
2. $PE = ((Baseline - Visit)/Baseline) * 100$ で計算。SE1 値が高いほど、改善効果が高いことを示す。
3. ITT=74 すべての被験者のベースラインの時点は、難治性振戦症状を示す。

(17) 2 次的有効性評価基準と結果

1) QUEST

2 次的有効性評価の一つとして、振戦が生活の質に及ぼす影響の程度を評価する QUEST を用いる。QUEST は Communication、Work/Finances、Hobbies/Leisure、Physical、Psychosocial の 5 つの分野 (Dimension) からなる。3 ヶ月後観察時点での QUEST スコアがベースライン時の QUEST スコアに比べてどの程度改善したかを示す SE1 (secondary efficacy endpoint、確証的 2 次的有効性) を以下で計算する。QUEST は 5 つの分野に区分する計 30 項目の質問に 0~5 の点数を回答する方式であり、各 Dimension 毎のスコアを DS として算出する。

Step1: QUEST の DS (Dimension Score) の算出

$$DS_{[i,k]} = \frac{\text{Total applicable points } [i,k]}{\text{Total possible points (\# of applicable questions} \times 4[i,k])} * 100$$

注記

- ✓ 点数にマークしていない項目は統計解析計画書の 7.1 項に従い欠落として処理する。
- ✓ i は 30 項目の質問を 5 つの分野に区分したインデックスである。
- ✓ k は観察時期を識別するインデックスである。
- ✓ 分母で $\times 4$ としているのは、振戦の度合いを 0~4 で評価することによる。

Step2: 観察時期 k における QUEST 平均値 (QUEST summary of dimensions score) を以下で算出する。質問分野 (Dimension) 毎に算出した DS を分野の数の 5 で割り算して平均値を計算する方式である。

$$QUEST[k] = \frac{\sum_{i=1}^5 DS_{[i,k]}}{5}$$

注記: QUEST[k] の値が低い方が、QOL がより良好であることを示す。

Step3: 3 ヶ月観察時点における SE1 を以下で算出する。

$$SE1_{[k]} = \frac{QUEST_{[Baseline]} - QUEST_{[3 \text{ months FU}]}}{QUEST_{[Baseline]}} * 100$$

注記

- ✓ QUEST_[Baseline] はベースラインの値を示す。
- ✓ SE1_[k] の値が大きいほど、QOL の改善が良好であることを示す。

SE1 を試験群とシャム対照群で比較した結果を表 8.1.1-17 に示す。3 ヶ月観察時期における試験群での QUEST 平均スコアの改善率は 47.7%、一方シャム対照群は 7.2%、両群の t 検定の p 値は<0.01 であり、統計的に有意に差がある結果となった。

本試験では片側視床破壊術治療であり、照射するのを片側に限定しており、Vim 核の両側を熱焼灼する治療法ではない。一方、振戦が生活の質に影響する程度を調査する主旨の QUEST の質問事項は対側を限定した内容ではない。片側視床破壊術の本治療にて、振戦に起因した生活上での支障が改善するとの結果は、本治療が臨床的に有意な効果を及ぼすことを示唆している。

表 8. 1. 1-17					
治療 3 ヶ月後の QUEST のベースラインからのスコア変化と改善の割合 (SE1) の試験群とシャム対照群の比較					
	群				
SE1	試験群 N=55		シャム対照群 N=18**		P-Value*
ITT Mean	22.36	47.7%	41.57	7.2%	<.001
1. Wilcoxon Rank Sum test の t 検定を適用					
2. SE1 は 3 ヶ月観察時点での QUEST スコアの改善率を示す。					
3. SE1 の値が大きいほど QOL の改善が良好であることを示す					
* p-value は両群の SE1 の統計的有意差を示す。					
**シャム対照群の 1 被験者のベースラインの測定が終えていなかったため、対象数 N は 18 となる。					

2) 12 ヶ月までの CRST Part A& B

2 次的有効性評価の他の指標として、治療後 3、6、12 か月観察時点の CRST の Part A と Part B サブスコアのベースラインからの差分の経緯を治療効果の継続性の評価に用いる。この評価指標を SE2 とする。結果を表 8.1.1-9 に示す。観察時期 12 か月後でも治療効果の継続は統計的に認められる結果であった。

表 8.1.1-18 治療と反対側上肢に対する観察時点の CRST (Part A と Part B) サブスコアのベースラインからの改善度指標 SE2			
観察時期	試験群 N=55		P-Value
	Mean CRST subscore	% Change	
3 Months	0.34	47.7%	<0.001
6 Months	0.31	43.8%	<0.001
12 Months	0.33	40.3%	<0.001

図8.1.1-3

試験群のSE2(%表示) の各観察時期における値のプロット

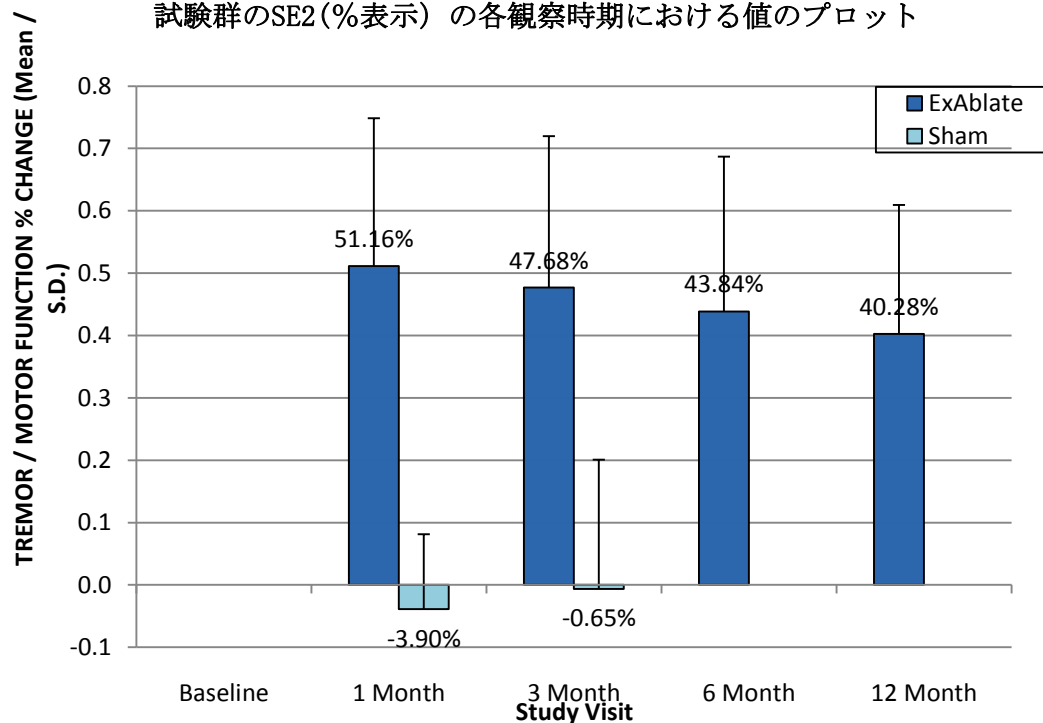
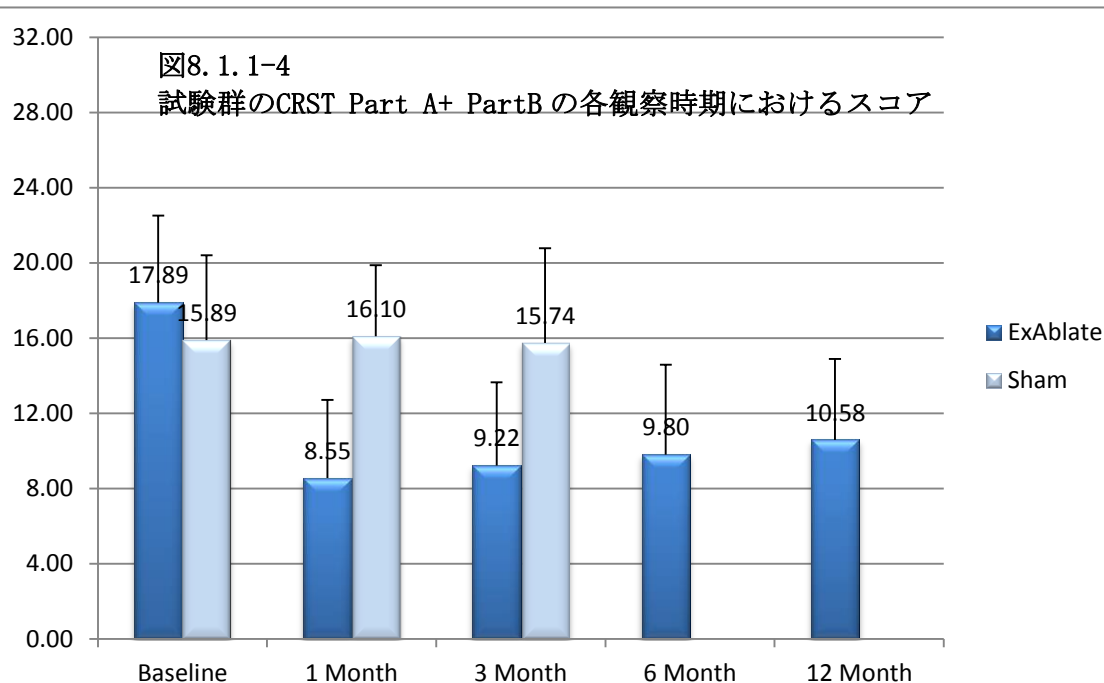


図8.1.1-4

試験群のCRST Part A+ PartB の各観察時期におけるスコア



3) CRST Part C

2 次的有効性評価の他の指標として、身体機能への影響を評価する意図をもつ CRST Part C を各観察時点で測定し、ベースラインからの変化を算出する。各施設の CRST 評価者（二重盲検の必要性から CRST 評価者は試験群、シャム対照群の振り分けは知らされておらず、かつ治療にも立ち会っていない）が、被験者のインタビューを通して機能障害の程度をスコアリングする。Part C は日常的な機能（話すこと、流動食以外の摂食、流動食を口に運ぶこと、衛生管理、脱着衣、筆記、仕事、社会的な活動）8 項目を評価する。

Part C の総計は以下で算出する。

Step1: 観察時点 k での Part C 評価の総計を以下で算出

$$CRST_C_{[k]} = \text{average of answers to items \#16-\#23 at visit [k]}$$

注記：未評価／未記入の項目が 2 つ以下の場合、可能なスコアの平均を計算し、 $CRST_C_{[k]}$ とする。3 つ以上の場合には、統計解析計画書に従い、Part C 総計は欠落として処理する。

Step 2: ベースラインとの比較を行う確証的 2 次的有効性評価 SE3 は以下で計算する。

$$SE3 = \frac{CRST_C_{[Baseline]} - CRST_C_{[3\ months\ FU]}}{CRST_C_{[Baseline]}} \times 100$$

注記：SE3 の値が大きいほど改善が良好であることを示す。

表 8.1.1-19 に SE3 の結果を示す。試験群での改善度 SE3 は 64.9% であり、一方シャム対照群では 3.2% であり、両群の相違を示す p 値 < 0.001 であり、統計的に有意な差があると結論できる。この Part C の各項目は被験者の両側の腕、手の機能の程度が影響しており、片側視床破壊術治療とした本試験でも大きな改善が得られる結果であった。

3 ヶ月観察時点でどちらの群に割り当てられたかを知らせるプロトコルであり、6 ヶ月、12 か月の Part C スコアは盲検化されていない状態での測定結果である。

表 8.1.1-19

SE3 (CRST C のベースラインからの改善度指標) の各観察時点でのスコアと改善割合

観察時期	試験群 N=55		シャム対照群 N=19		群間の p 値	試験群内の p 値
	ベースラインとの差	変化の割合 (%)	ベースラインとの差	変化の割合 (%)		
Month 3	10.55	64.9%	0.53	3.2%	$P < 0.001$	$P < 0.001$
Month 6	10.22	62.8%				$P < 0.001$
Month 12	10.36	65.0%				$P < 0.001$

(18) 追加的な有効性評価

2 次的有効性評価として実施した CRST、QUEST スコアの総計を用いた有効性の評価に追加して、CRST の Part B、Part C の個々の項目別の評価解析、QUEST のスコア別の評価を実施した。これらの追加的な有効性の評価は、主要有効性及び 2 次的有効性評価による結果に加えて治療効果に関する追加的情報が得られる可能性がある理由から、有効性評価として規定した。具体的には以下の項目を用いた。

- CRST Part A の Posture component (質問 5 と 6)
- CRST Part B の各質問項目のスコアと総計
- CRST Part C の各質問項目のスコアと総計
- QUEST の各 Dimension スコアと総計

1) CRST PartA の分析

Part A の姿勢時振戦の評価項目は、本態性振戦の既存の外科的治療の振戦症状の改善度合いの評価として文献で一般に使われる指標である。既存の外科的治療との同等の評価方法での比較のため、この評価指標を用いた。表 8. 1. 1-20 に示すよう、試験群の改善度合いは 1 ヶ月で 79%、3 ヶ月で 72%、12 か月時点でも 70%であった。スコアを図 8. 1. 1-5 に示す。試験群では 1. 5 程度のスコア改善である。

表 8. 1. 1-20

各観察時点における CRST Part A 上肢の Posture 成分のスコア変化

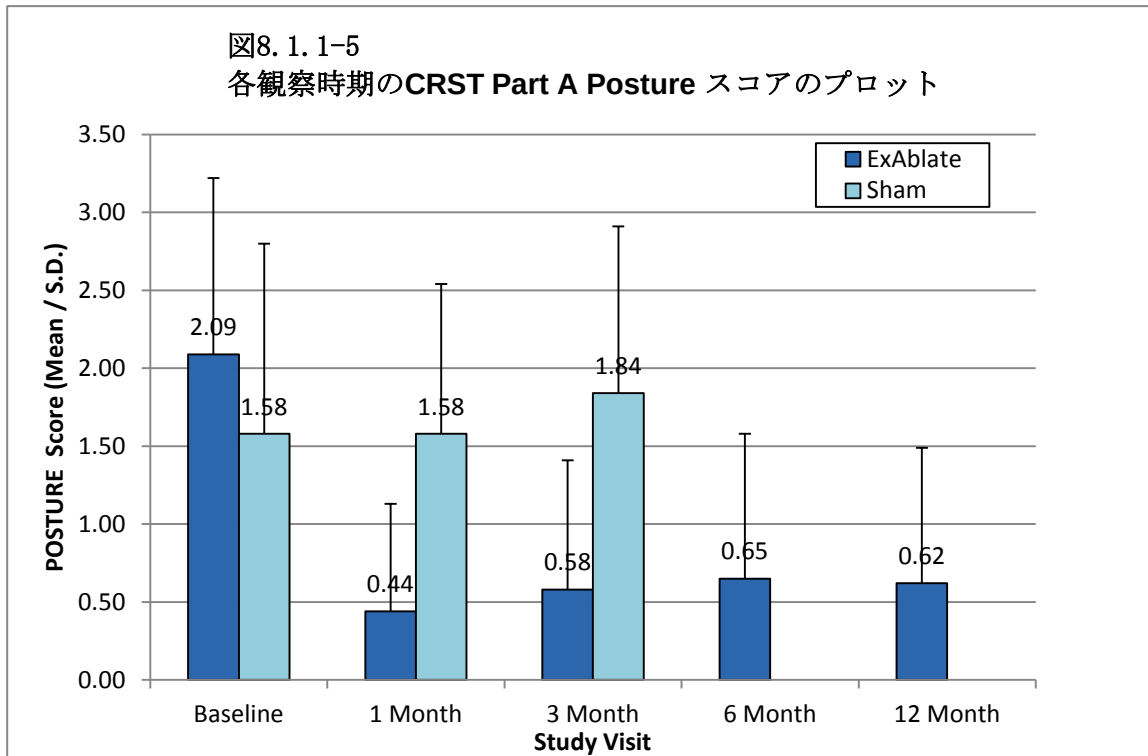
観察時期			スコア		ベースラインから の変化		試験群変 化 (%)	シャム対照 群変化 (%)
			試験群 N=55	シャム群 N=19	試験群 N=55	シャム群 N=19		
Part A Posture Only	ベースラ イン	Mean	2. 09	1. 58				
		Std	1. 13	1. 22				
	1ヶ月	Mean	0. 44	1. 58	1. 65	0. 10	78. 9%	6. 3%
		Std	0. 69	0. 96	1. 09	0. 88		
	3ヶ月	Mean	0. 58	1. 84	1. 51	-0. 26	72. 2%	-16. 5%
		Std	0. 83	1. 07	1. 18	1. 05		
	6ヶ月	Mean	0. 65		1. 44		68. 9%	
		Std	0. 93		1. 24			
	12ヶ月	Mean	0. 62		1. 47		70. 3	
		Std	0. 87		1. 15			

注記

1. 変化 (%) は、被験者個々のスコアの平均値を用いて算出

図8. 1. 1-5

各観察時期のCRST Part A Posture スコアのプロット



2) CRST Part B の分析

表 8. 1. 1-21 に Part B の質問項目毎のスコアと Part B の総計を示す。項目毎のスコア及び総計を図 8. 1. 1-6 (A-F) にプロットした。これから、

- 試験群は Part B のすべての項目で改善を示している。ベースラインのスコアから 30-56%の改善範囲であり、改善度が最大であった Pouring は 3 ヶ月時点で 55.7%の改善である。
- シャム対照群の改善はほとんど見られない結果であった。

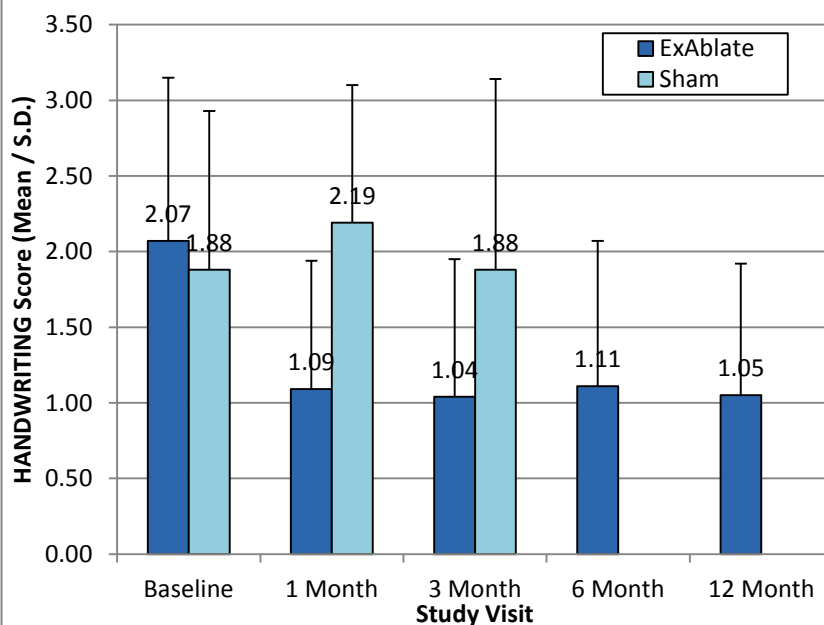
表 8. 1. 1-21

各観察時点における CRST Part B の質問項目毎のスコアとベースラインからの変化

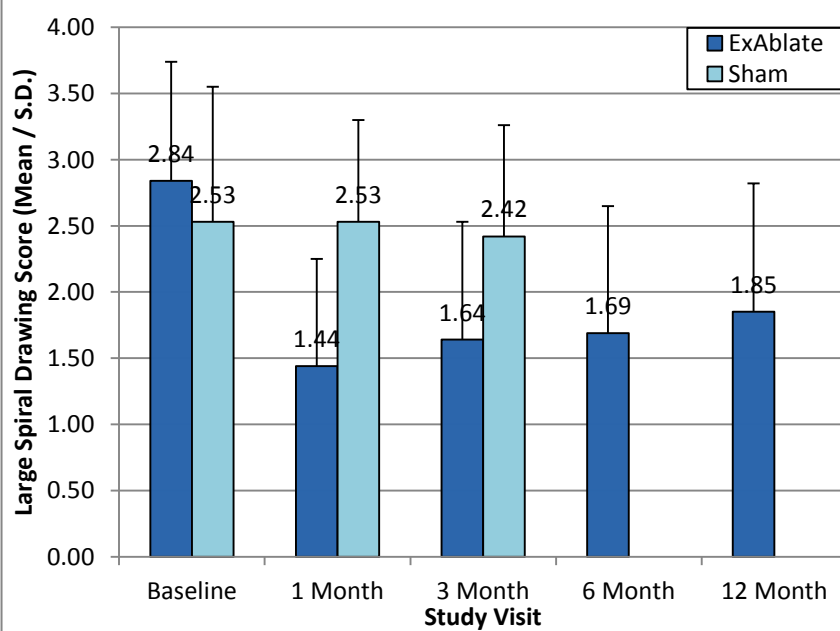
観察時期		スコア		ベースラインからの変化		試験群ベースラインからの変化 (%)	シャム群ベースラインからの変化 (%)
		試験群 N=55	シャム N=19	試験群 N=55	シャム群 N=19		
Handwriting							
ベースライン	Mean	2.07	1.88	NA	NA	47.3%	-10.1%
1 ヶ月	Mean	1.09	2.19	0.98	-0.19		
3 ヶ月	Mean	1.04	1.88	1.04	0.00	50.2%	0%
6 ヶ月	Mean	1.11		0.96		46.4%	
12 ヶ月	Mean	1.05		1.00		48.3%	

表 8. 1. 1-21							
各観察時点における CRST Part B の質問項目毎のスコアとベースラインからの変化							
観察時期		スコア		ベースラインからの変化		試験群ベースラインからの変化 (%)	シヤム群ベースラインからの変化 (%)
		試験群 N=55	シヤム N=19	試験群 N=55	シヤム群 N=19		
Large Spiral Drawing A							
ベースライン	Mean	2. 84	2. 53	NA	NA	49. 3%	0%
1 ヶ月	Mean	1. 44	2. 53	1. 40	0. 00		
3 ヶ月	Mean	1. 64	2. 42	1. 20	0. 11	42. 3%	4. 3%
6 ヶ月	Mean	1. 69		1. 15		40. 5%	
12 ヶ月	Mean	1. 85		0. 98		34. 5%	
Small Spiral Drawing B							
ベースライン	Mean	3. 07	3. 00	NA	NA	41. 4%	1. 7%
1 ヶ月	Mean	1. 80	2. 95	1. 27	0. 05		
3 ヶ月	Mean	1. 87	2. 95	1. 20	0. 05	39. 1%	1. 7%
6 ヶ月	Mean	1. 95		1. 13		36. 8%	
12 ヶ月	Mean	2. 15		0. 93		30. 3%	
Line Drawing C							
ベースライン	Mean	2. 89	2. 79	NA	NA	44. 6%	3. 9%
1 ヶ月	Mean	1. 60	2. 68	1. 29	0. 11		
3 ヶ月	Mean	1. 78	2. 53	1. 11	0. 26	38. 4%	9. 3%
6 ヶ月	Mean	1. 84		1. 05		36. 3%	
12 ヶ月	Mean	1. 91		0. 98		33. 9%	
Pouring							
ベースライン	Mean	2. 29	2. 05	NA	NA	56. 3%	0%
1 ヶ月	Mean	1. 00	2. 05	1. 29	0. 00		
3 ヶ月	Mean	1. 04	2. 05	1. 25	0. 00	54. 6%	0%
6 ヶ月	Mean	1. 13		1. 16		50. 7%	
12 ヶ月	Mean	1. 22		1. 07		46. 7%	
Total Part B Scores							
ベースライン	Mean	13. 13	12. 05	NA	NA	47. 4%	0%
1 ヶ月	Mean	6. 91	12. 05	6. 22	0. 00		
3 ヶ月	Mean	7. 35	11. 53	5. 78	0. 53	44. 0%	4. 4%
6 ヶ月	Mean	7. 67		5. 45		41. 5%	
12 か月	Mean	8. 18		4. 95		37. 7%	

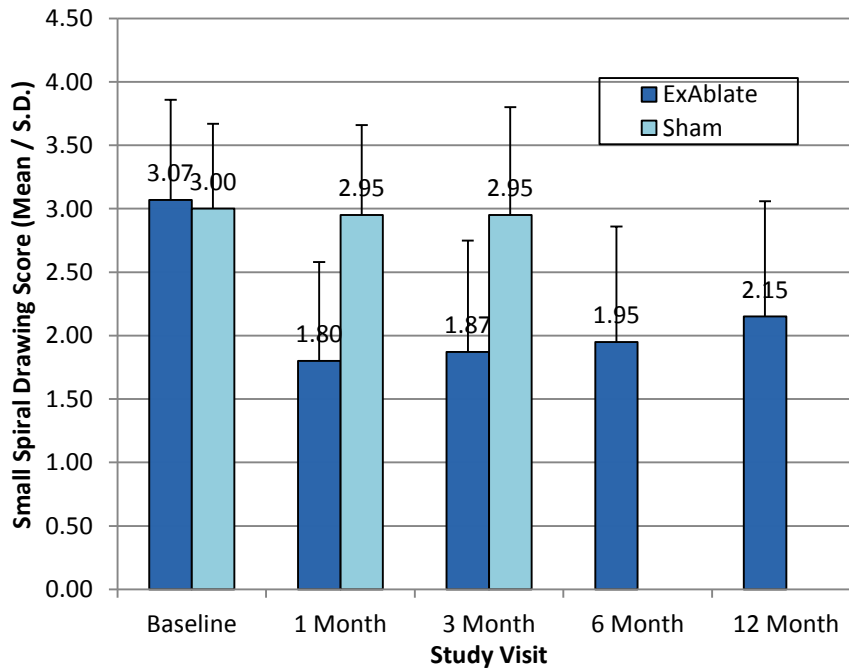
8.1.1-6 A: CRST Part B Handwriting Score



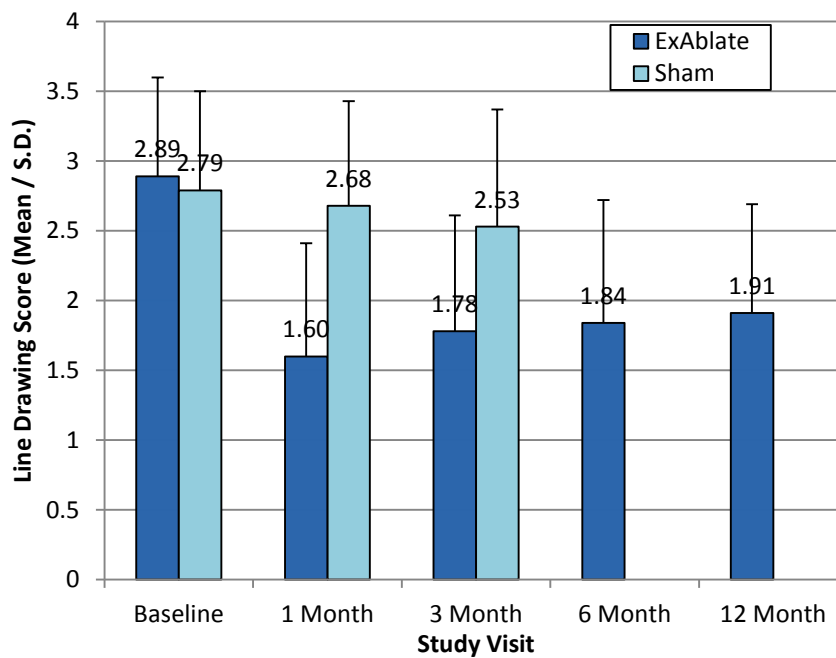
8.1.1-6 B: CRST Part B Large Spiral Drawing Score



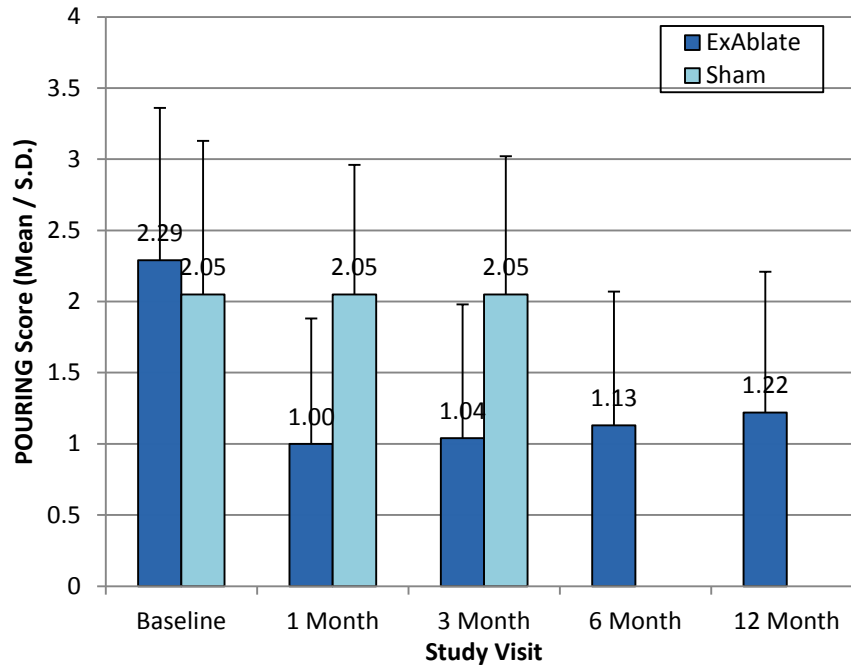
☒8.1.1-6 C: CRST Part B Small Spiral Drawing Score



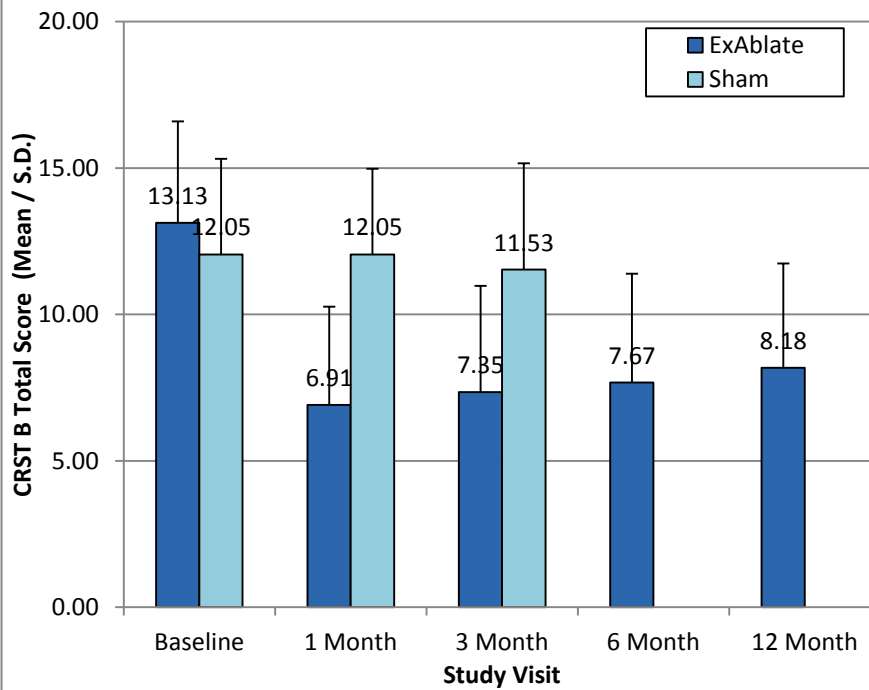
☒8.1.1-6 D: CRST Part B Line Drawing Score



☒ 8.1.1-6 E: CRST Part B Pouring Score



☒ 8.1.1-6 F: CRST Part B Total Score



3) CRST Part C の分析

- 表 8.1.1-22 及び図 8.1.1-7 に観察時期ごと、群ごとの Part C 総計スコアを示す。
- 表 8.1.1-23 及び図 8.1.1-8 (A-H) に Part C の 8 つの機能ごとのスコアを示す。

表 8.1.1-22

各観察時点における CRST Part C 総計スコアとベースラインからの変化

観察時期	Part C スコア		ベースラインからの 変化スコア		ベースラインからの 変化(%)	
	試験群 N=55	シヤム群 N=19	試験群 N=55	シヤム群 N=19	試験群 N=55	シヤム群 N=19
ベースライン	16.45	16.68				
1 ヶ月	5.11	16.47	11.35	0.21	70.0%	1.3%
3 ヶ月	5.91	16.16	10.55	0.53	64.9%	3.2%
6 ヶ月	6.24		10.22		62.1%	
12 ヶ月	6.09		10.36		63.0%	

図8.1.1-7

各観察時期のCRST Part C総計 スコアのプロット

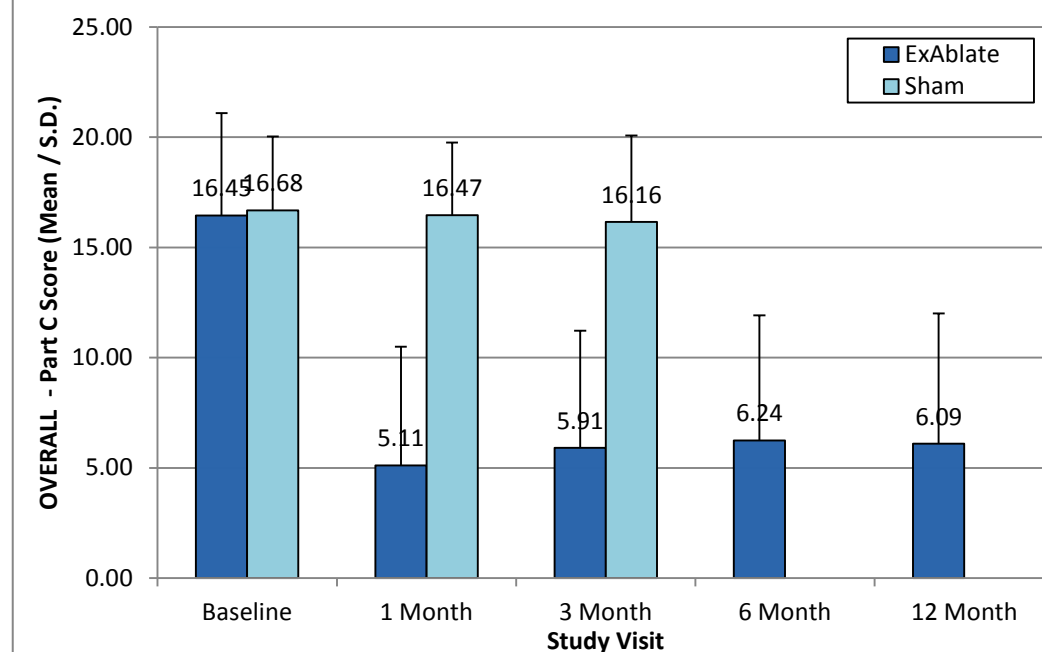


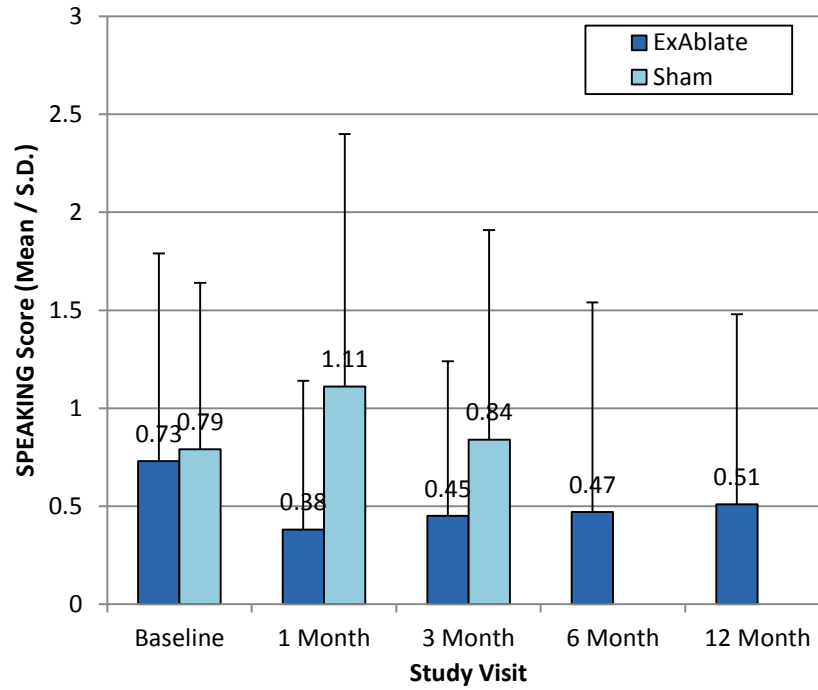
表 8.1.1-23 各観察時点における CRST Part C の質問項目毎のスコアとベースラインからの変化							
観察時期		ITT (各群の N)					
		スコア		ベースラインからの 変化		試験群	シヤム群
		試験群 N=55	シヤム群 N=19	試験群 N=55	シヤム群 N=19	変化 (%)	変化 (%)
Part C - Speaking							
ベースライン	Mean	0.73	0.79	NA	NA		
1 ヶ月	Mean	0.38	1.11	0.35	-0.32	48.0%	-40.5%
3 ヶ月	Mean	0.45	0.84	0.27	-0.05	37.0%	-6.3%
6 ヶ月	Mean	0.47		0.25		34.2%	
12 か月	Mean	0.51		0.22		30.1%	
Part C - Eating [Feeding (other than liquids)]							
ベースライン	Mean	2.36	2.21	NA	NA		
1 ヶ月	Mean	0.69	2.26	1.67	-0.05	70.8%	-2.3%
3 ヶ月	Mean	0.85	2.32	1.51	-0.11	64.0%	-5.0%
6 ヶ月	Mean	0.87		1.49		63.1%	
12 か月	Mean	0.78		1.58		66.9%	
Part C - Drinking [Bringing liquids to mouth]							
ベースライン	Mean	2.98	3.05	NA	NA		
1 ヶ月	Mean	0.76	2.79	2.22	0.26	74.5%	8.5%
3 ヶ月	Mean	0.80	2.68	2.18	0.37	73.2%	12.1%
6 ヶ月	Mean	1.02		1.96		65.8%	
12 か月	Mean	1.00		1.98		66.4%	
Part C - Hygiene							
ベースライン	Mean	2.45	2.47	NA	NA		
1 ヶ月	Mean	0.64	2.42	1.82	0.05	73.5%	2.0%
3 ヶ月	Mean	0.84	2.47	1.62	0.00	66.1%	0%
6 ヶ月	Mean	1.05		1.40		57.1%	
12 か月	Mean	0.85		1.60		65.3%	

表 8.1.1-23

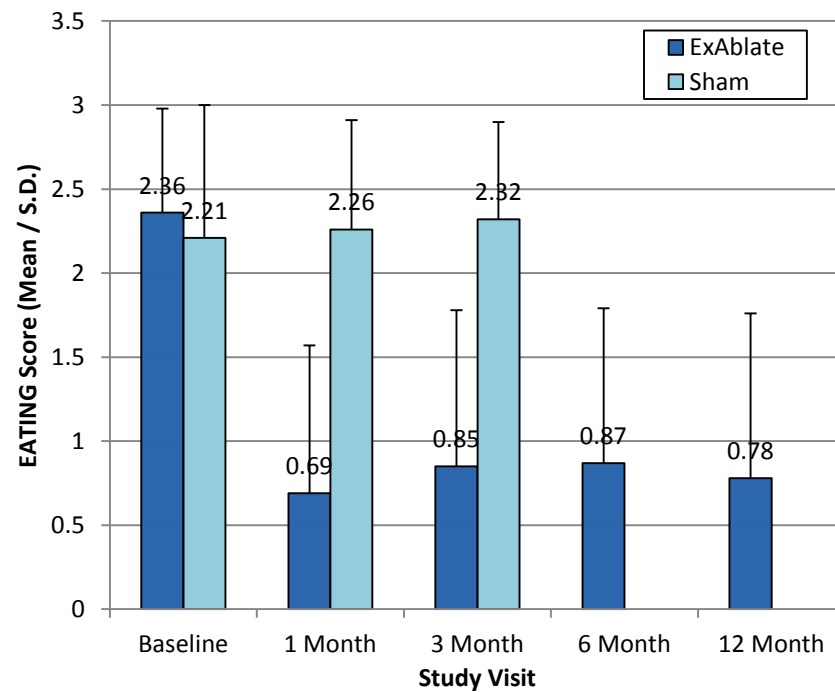
各観察時点における CRST Part C の質問項目毎のスコアとベースラインからの変化

観察時期		ITT (各群の N)					
		スコア		ベースラインからの 変化		試験群	シヤム群
		試験群 N=55	シヤム群 N=19	試験群 N=55	シヤム群 N=19	変化 (%)	変化 (%)
Part C - Dressing							
ベースライン	Mean	1.58	1.74	NA	NA		
1 ヶ月	Mean	0.45	1.37	1.13	0.37	71.5%	21.3%
3 ヶ月	Mean	0.58	1.53	1.00	0.21	63.3%	12.1%
6 ヶ月	Mean	0.42		1.16		73.4%	
12 か月	Mean	0.58		1.00		63.3%	
Part C - Writing							
ベースライン	Mean	2.60	2.63	NA	NA		
1 ヶ月	Mean	1.02	2.74	1.58	-0.11	60.8%	-4.2%
3 ヶ月	Mean	1.13	2.63	1.47	0.00	56.5%	0%
6 ヶ月	Mean	1.20		1.40		53.8%	
12 か月	Mean	1.16		1.44		55.4%	
Part C - Working							
ベースライン	Mean	2.18	2.42	NA	NA		
1 ヶ月	Mean	0.78	2.58	1.40	-0.16	64.2%	-6.6%
3 ヶ月	Mean	0.76	2.53	1.42	-0.11	65.1%	-4.5%
6 ヶ月	Mean	0.89		1.29		59.2%	
12 か月	Mean	0.82		1.36		62.4%	
Part C - Social Activities							
ベースライン	Mean	1.56	1.37	NA	NA		
1 ヶ月	Mean	0.38	1.21	1.18	0.16	75.6%	11.7%
3 ヶ月	Mean	0.49	1.16	1.07	0.21	68.6%	15.3%
6 ヶ月	Mean	0.31		1.25		80.1%	
12 か月	Mean	0.38		1.18		75.6%	

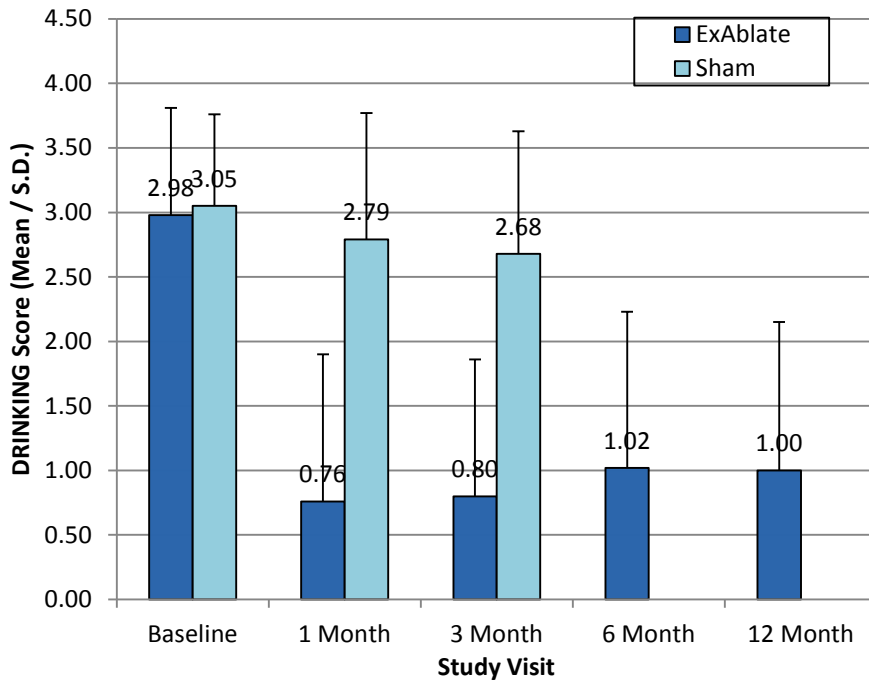
8.1.1-8 A: CRST Part C Speaking Score



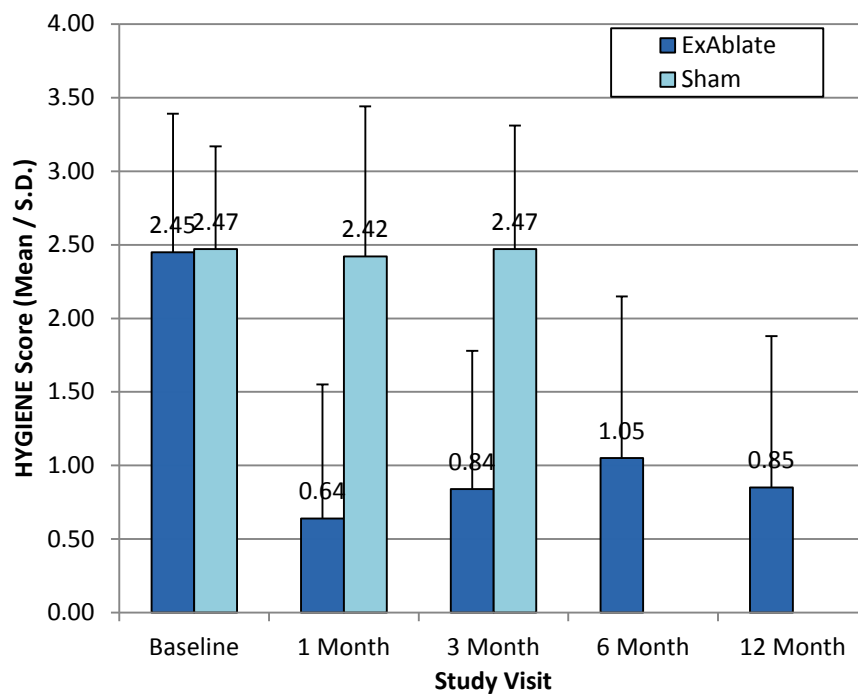
8.1.1-8 B: CRST Part C Eating Score



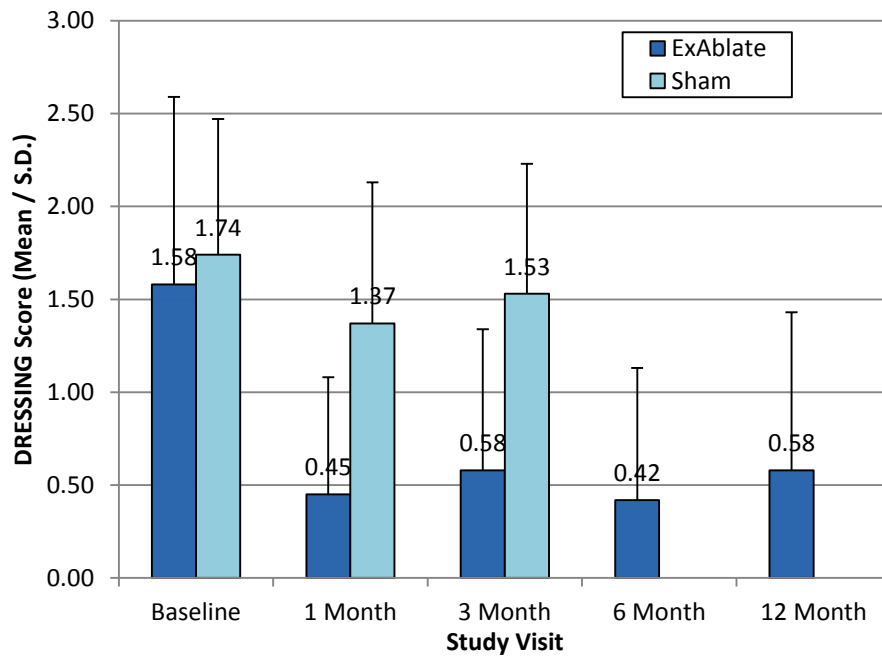
☒ 8.1.1-8 C: CRST Part C Drinking Score



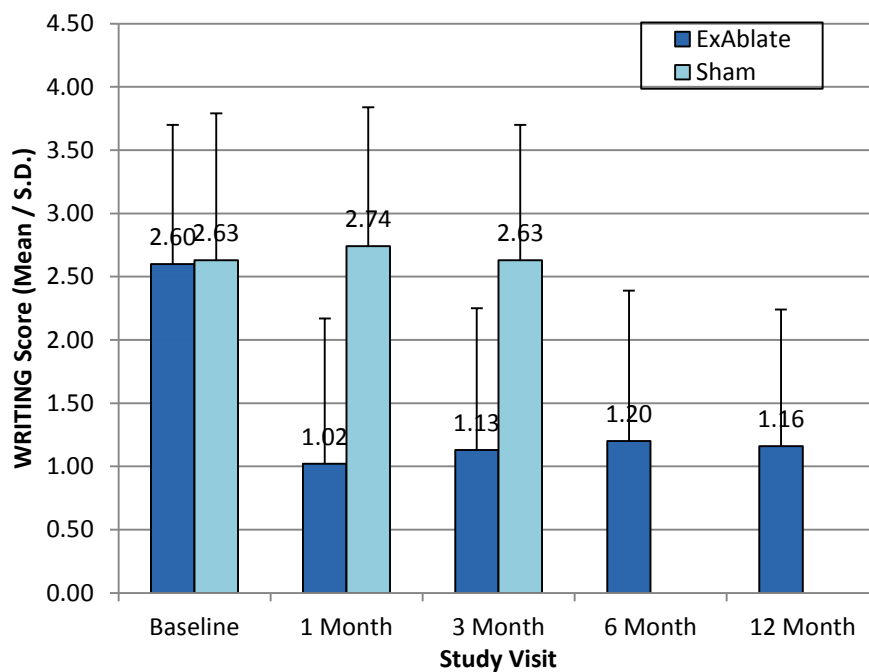
☒ 8.1.1-8 D: CRST Part C Hygiene Score



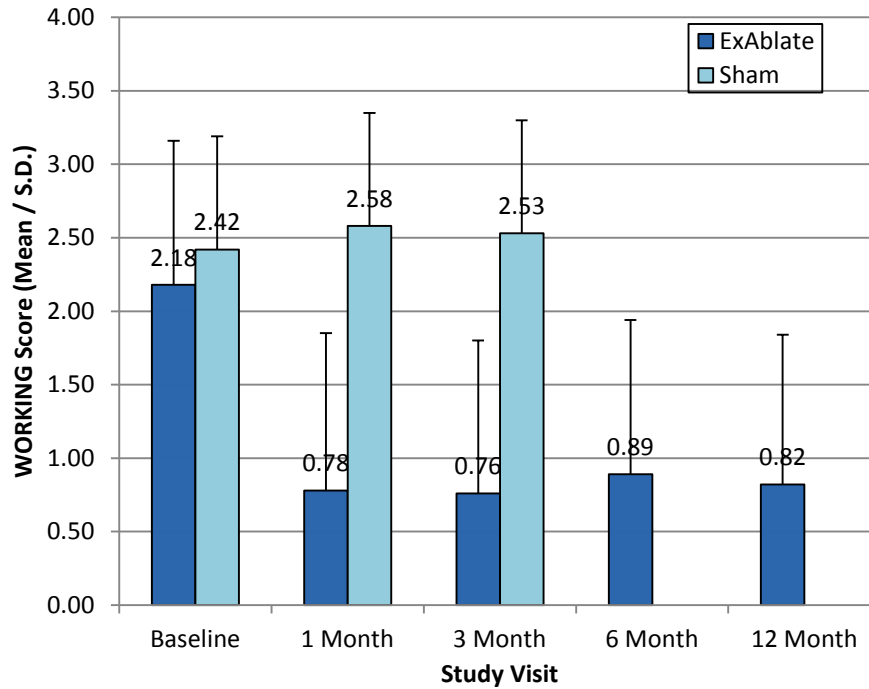
8.1.1-8 E: CRST Part C Dressing Score



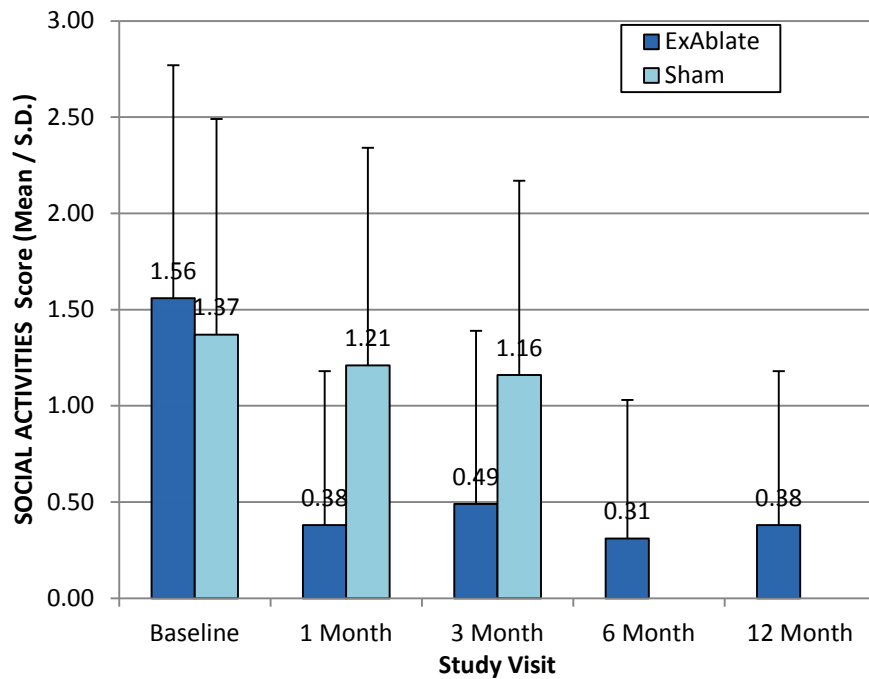
8.1.1-8 F: CRST Part C Writing Score



8.1.1-8 G: CRST Part C Working Score



8.1.1-8 H: CRST Part C Social Activities Score



CRST Part C の分析として、8つの機能のうち Speaking と Writing を除く 6つの機能の改善を取り上げる。本ピボタル臨床試験は既存の外科的治療法と同様、上肢の振戦症状改善を主な治療目的としているため、'Speaking' を除いた。音声振戦に対する既存の外科的治療法（視床破壊術、視床刺激術）では効果は期待できない（定位・機能神経外科 治療ガイドライン第2版、P28-29を参照）。本試験では'Writing' 機能の改善は 56.5%（3ヶ月時点）の結果であったが、Part B の Hamdwriting 動作のベースラインの測定が Normal であった被験者が多数いたことから、この解析対象からは外した。

CRST Part C の総スコアはベースラインから 12 か月時点でも 60%以上の改善を示しており（表 8.1.1-22）、以下で取り上げる 6つの機能の改善度合いも 50%代～80%と高い改善結果であった（表 8.1.1-23）。既存の視床破壊術では両側破壊は永久合併症のリスクが高いとのことで対側破壊術としており、それに従い本ピボタル臨床試験でも対側視床破壊としたが、被験者の日常生活の機能の改善効果は大きいと言える。

以下の分析で、'Nonresponder' はベースラインと同じスコア（Part C の各機能は 0～4 の 5 段階のスコアで査定する）、又はスコアが上がった被験者を示し、'Responder' はベースラインより低いスコア（つまり機能改善が認められた）と評価された被験者を示す。スコア 0 又は 1 の被験者は'High Level Responder'、ベースラインで 0、その後の観察時点でも 0 のままであった場合は'Unaffected' とした。Part C の各機能の評価スコアは各施設の神経内科医による評価結果を用いた。

注：Responder の定義から、下表表 8.1.1-24～29 の欄にスコア 4 に該当は存在しない。

Eating (Feeding other than liquids)

試験群の 3、6、12 か月観察時点の結果を表 8.1.1-24 に示す。ITT N=55 の試験群の 45～47（82～86%）の被験者が何かしらの機能改善を認めており（Responder）、38～41 の（～70%）の被験者が 0（Normal）か 1 のレベルまでの改善を認めた。一方 8～10（15～18%）の被験者が Nonresponder であり、何ら改善が見られなかった。しかし 1 被験者を除いて悪化はしていない。この 1 被験者は 12 か月時点で少し悪化した。

Drinking- Bringing liquids to mouth

試験群の 3、6、12 か月観察時点の結果を表 8.1.1-25 に示す。被験者全員が飲み物を口に持っていくのが困難であった。ITT N=55 の試験群の 47～48（85～87%）の被験者が何かしらの機能改善を認めており（Responder）、その内 37 被験者（66%）が改善の持続性を示している。一方 7～9（13～15%）の被験者がベースラインと同じレベルであり、1 被験者を除いて Nonresponder と区分された。この 1 被験者は 12 か月時点でわずかに悪化した。

Hygiene

試験群の 3、6、12 か月観察時点の結果を表 8.1.1-26 に示す。すべての被験者は自己衛生管理に関して問題を持っている。ITT N=55 の試験群の 43～47（凡そ～80%）の被験者が何かしらの機能改善を認めている（Responder）。その内、40 の被験者（65%に相当）が永続的な改善を報告している。6-10 被験者（11-15%）が改善を認めず、2-4 被験者

(4-7%) がベースラインより若干悪化したとのことであった。Nonresponder の比率は試験群の 7-12 被験者 (13-22%) であった。

Dressing

試験群の 3、6、12 か月観察時点の結果を表 8.1.1-27 に示す。ITT N=55 の試験群の 36～39 (65～71%) の被験者が何かしらの機能改善を認めており (Responder)、そのうち 34～37 (62～68%) の被験者が 12 か月の観察時期まで良好な改善を維持している。8-12 被験者 (9-14%) が Nonresponder であった。試験中、ベースライン時も含め 8-12 被験者 (15～22%) が Dressing 機能については正常との評価であり、自分自身で服の脱着が可能であった。

Working

試験群の 3、6、12 か月観察時点の結果を表 8.1.1-28 に示す。ITT N=55 の試験群の 41～46 (凡そ 80%) の被験者が何かしらの機能改善を認めており (Responder)、凡そ 70% が High Level Responder であった。6-10 被験者 (11-16%) が観察期間中 Nonresponder と区分され、2-4 被験者がベースラインより若干悪化したとのことであった。

Social Activities

試験群の 3、6、12 か月観察時点の結果を表 8.1.1-29 に示す。ITT N=55 の試験群の 31～36 (凡そ 56～65%) の被験者が何かしらの機能改善を認めており (Responder)、そのほとんどが High Level Responder であった。10-15 被験者 (18-27%) が観察期間中 Nonresponder と区分された。その内の 2 被験者がベースラインより若干悪化、残りは同じレベルを維持であった。12 か月の時点で 64% が正常な社会活動が可能な状態であった。

表 8.1.1-24 Part C の Eating に対する Responder/Non-responder 分析			
Eating : Feeding (other than liquids)	該当被験者数 (ITT N=55)	改善あり	High Level Responder
観察時点 3 ヶ月			
Unaffected - Normal at Baseline; remained Normal	0/55 (0%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Eating Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	0/55 (0%)		
No change from Baseline	9/55 (16%)		
Responder Breakout CRST Part C Eating Status at Follow-up			
0 = Normal	26/55 (47%)	46/55 (84%)	38/55 (69%)
1 = Mildly abnormal. Can bring all solids to mouth, spilling only rarely.	12/55 (22%)		
2 = Moderately abnormal. Frequent spills of peas and similar foods. May bring head at least halfway to meet food	8/55 (15%)		
3 = Markedly abnormal. Unable to cut or uses two hands to feed.	0/55 (0%)		
観察時点 6 ヶ月			
Unaffected	0/55 (0%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Eating Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	0/55 (0%)		
No change from Baseline	10/55 (18%)		
Responder Breakout CRST Part C Eating Status at Follow-up			
0 = Normal	24/55 (44%)	45/55 (82%)	41/55 (75%)
1 = Mildly abnormal.	17/55 (31%)		
2 = Moderately abnormal.	4/55 (7%)		
3 = Markedly abnormal.	0/55 (0%)		
観察時点 12 ヶ月			
Unaffected	0/55 (0%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Eating Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	1/55 (2%)		
No change from Baseline	7/55 (13%)		
Responder Breakout CRST Part C Eating Status at Follow-up			
0 = Normal	29/55 (53%)	47/55 (86%)	41/55 (75%)
1 = Mildly abnormal	12/55 (22%)		
2 = Moderately abnormal.	6/55 (11%)		
3 = Markedly abnormal.	0/55 (0%)		

表 8. 1. 1-25 Part C の Drinking に対する Responder/Non-responder 分析			
Drinking:Bringing liquids to mouth	該当被験者数 (ITT N=55)	改善あり	High Level Responder
観察時点 3 ヶ月			
Unaffected - Normal at Baseline; remained Normal	0/55 (0%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Drinking Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	1/55 (2%)		
No change from Baseline	6/55 (11%)		
Responder Breakout CRST Part C Drinking Status at Follow-up			
0 = Normal	29/55 (53%)	48/55 (87%)	45/55 (82%)
1 = Mildly abnormal. Can still use a spoon, but not if it is completely full.	16/55 (29%)		
2 = Moderately abnormal. Unable to use a spoon. Uses cup or glass.	2/55 (4%)		
3 = Markedly abnormal. Can drink from cup or glass, but needs two hands.	1/55 (2%)		
観察時点 6 ヶ月			
Unaffected	0/55 (0%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Drinking Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	0/55 (0%)		
No change from Baseline	7/55 (13%)		
Responder Breakout CRST Part C Drinking Status at Follow-up			
0 = Normal	27/55 (49%)	48/55 (87%)	37/55 (67%)
1 = Mildly abnormal	10/55 (18%)		
2 = Moderately abnormal	6/55 (11%)		
3 = Markedly abnormal	5/55(9%)		
観察時点 12 ヶ月			
Unaffected	0/55 (0%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Drinking Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	0/55 (0%)		
No change from Baseline	8/55 (15%)		
Responder Breakout CRST Part C Drinking Status at Follow-up			
0 = Normal	26/55 (47%)	47/55 (85%)	37/55 (67%)
1 = Mildly abnormal	11/55 (20%)		
2 = Moderately abnormal	8/55 (15%)		
3 = Markedly abnormal.	2/55 (4%)		

表 8.1.1-26 Part C の Hygiene に対する Responder/Non-responder 分析			
Hygiene	該当被験者数 (ITT N=55)	改善あり	High Level Responder
観察時点 3 ヶ月			
Unaffected - Normal at Baseline; remained Normal	0/55 (0%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Hygiene Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	2/55 (4%)		
No change from Baseline	7/55 (13%)		
Responder Breakout CRST Part C Hygiene Status at Follow-up			
0 = Normal	25/55 (45%)	46/55 (84%)	40/55 (73%)
1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person.	15/55 (27%)		
2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors; uses electric razor because of tremor.	5/55 (9%)		
3 = Markedly abnormal. Unable to do most fine tasks, such as putting on lipstick or shaving (even with electric shaver), unless using two hands.	1/55 (2%)		
観察時点 6 ヶ月			
Unaffected	0/55 (0%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Hygiene Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	4/55 (7%)		
No change from Baseline	8/55 (15%)		
Responder Breakout CRST Part C Hygiene Status at Follow-up			
0 = Normal	23/55 (42%)	43/55 (78%)	33/55 (60%)
1 = Mildly abnormal	10/55 (18%)		
2 = Moderately abnormal	9/55 (16%)		
3 = Markedly abnormal.	1/55 (2%)		
観察時点 12 ヶ月			
Unaffected	1/55 (2%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Hygiene Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	1/55 (2%)		
No change from Baseline	6/55(11%)		
Responder Breakout CRST Part C Hygiene Status at Follow-up			
0 = Normal	28/55 (51%)	47/55 (85%)	36/55 (65%)
1 = Mildly abnormal	8/55 (15%)		
2 = Moderately abnormal	10/55 (18%)		
3 = Markedly abnormal	1/55 (2%)		

表 8. 1. 1-27 Part C の Dressing に対する Responder/Non-responder 分析			
Dressing	該当被験者数 (ITT N=55)	改善あり	High Level Responder
観察時点 3 ヶ月			
Unaffected - Normal at Baseline; remained Normal	6/55 (11%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Dressing Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	4/55 (7%)		
No change from Baseline	6/55 (11%)		
Responder Breakout CRST Part C Dressing Status at Follow-up			
0 = Normal	25/55 (45%)	39/55 (71%)	37/55 (67%)
1 = Mildly abnormal. Able to do everything, but is more careful than the average person.	12/55 (22%)		
2 = Moderately abnormal. Able to do everything, but with errors.	2/55 (4%)		
3 = Markedly abnormal. Needs some assistance with buttoning or other activities, such as tying shoelaces.	0/55 (0%)		
観察時点 6 ヶ月			
Unaffected	8/55 (15%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Dressing Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	0/55 (0%)		
No change from Baseline	8/55(15%)		
Responder Breakout CRST Part C Dressing Status at Follow-up			
0 = Normal	30/55 (55%)	39/55 (71%)	37/55 (67%)
1 = Mildly abnormal	7/55 (13%)		
2 = Moderately abnormal	2/55 (4%)		
3 = Markedly abnormal.	0/55 (0%)		
観察時点 12 ヶ月			
Unaffected - Normal at Baseline; remained Normal	7/55 (13%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Dressing Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	2/55 (4%)		
No change from Baseline	10/55 (18%)		
Responder Breakout CRST Part C Dressing Status at Follow-up			
0 = Normal	26/55 (47%)	36/55 (65%)	34/55 (62%)
1 = Mildly abnormal.	8/55 (15%)		
2 = Moderately abnormal.	2/55 (4%)		
3 = Markedly abnormal.	0/55 (0%)		

表 8.1.1-28 Part C の Working に対する Responder/Non-responder 分析			
Working	該当被験者数 (ITT N=55)	改善あり	High Level Responder
観察時点 3 ヶ月			
Unaffected - Normal at Baseline; remained Normal	1/55 (2%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Working Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	2/55 (4%)		
No change from Baseline	9/56 (16%)		
Responder Breakout CRST Part C Working Status at Follow-up			
0 = Tremor does not interfere with the job.	29/55 (53%)	43/55 (78%)	41/55 (75%)
1 = Able to work, but needs to be more careful than the average person.	12/55 (22%)		
2 = Able to do everything, but with errors. Poorer than usual performance because of tremor.	2/55 (4%)		
3 = Unable to do regular job. May have changed to a different job because of tremor. Tremor limits housework, such as ironing.	0/55 (0%)		
観察時点 6 ヶ月			
Unaffected	0/55 (0%)		
Responder Breakout CRST Part C Working Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	4/55 (7%)		
No change from Baseline	10/55 (18%)		
Responder Breakout CRST Part C Working Status at Follow-up			
0 = Tremor does not interfere with the job.	26/55 (47%)	41/55 (75%)	38/55 (69%)
1 = Able to work,	12/55 (22%)		
2 = Able to do everything	3/55 (5%)		
3 = Unable to do regular job.	0/55 (0%)		
観察時点 12 ヶ月			
Unaffected	0/55 (0%)		
Non Responder Breakout CRST Part C Working Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	3/55 (5%)		
No change from Baseline	6/55 (11%)		
Responder Breakout CRST Part C Working Status at Follow-up			
0 = Tremor does not interfere with the job.	28/55 (51%)	46/55 (84%)	38/55 (69%)
1 = Able to work	10/55 (18%)		
2 = Able to do everything,	8/55 (15%)		
3 = Unable to do regular job	0/55 (0%)		

表 8.1.1-29 Part C の Social Activities に対する Responder/Non-responder 分析			
Social activities	該当被験者数 (ITT N=55)	改善あり	High Level Responder
観察時点 3 ヶ月			
Unaffected - Normal at Baseline; remained Normal	12/55 (22%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Social Activities Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	2/55 (4%)		
No change from Baseline	10/55 (18%)		
Responder Breakout CRST Part C Social Activities Status at Follow-up			
0 = No changes	27/55 (49%)	31/55 (56%)	29/55 (53%)
1 = Minimal change in social activities, still socializes	2/55 (4%)		
2 = Moderate change in social activities, avoids encounters with strangers.	2/55 (4%)		
3 = Marked change in social activities, avoids encounters with friends.	0/56 (0%)		
観察時点 6 ヶ月			
Unaffected	13/55 (24%)		
Non-Responder Breakout CRST Part C Social Activities Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	0/55 (0%)		
No change from Baseline	6/55(11%)		
Responder Breakout CRST Part C Social Activities Status at Follow-up			
0 = No changes	30/55 (55%)	36/55 (65%)	35/55 (64%)
1 = Minimal change	5/55 (9%)		
2 = Moderate change	1/55 (2%)		
3 = Marked change	0/55 (0%)		
観察時点 12 ヶ月			
Unaffected	12/55 (22%)		
Non- Responder Breakout CRST Part C Social Activities Status at Follow-up			
Worsened from Baseline	2/55 (4%)		
No change from Baseline	5/55 (9%)		
Responder Breakout CRST Part C Social Activities Status at Follow-up			
0 = No changes	29/55 (53%)	36/55 (65%)	35/55 (64%)
1 = Minimal change	6/55 (11%)		
2 = Moderate change	1/55 (2%)		
3 = Marked change	0/55 (0%)		

4) QUEST による QOL 評価

治療後 1、3、6、12 か月における QUEST の総計の経緯を表 8.1.1-30 に、図 8.1.1-9 にそのプロットを、5 つの分野ごとの評価の結果を表 8.1.1-31 に示す。

試験群 (ExAblate 治療を受けた群) の QUEST 総計スコアは、観察 3 ヶ月時点で 47.7% の改善結果であり、一方シャム対照群は 7.2% とわずかなであり、変化がない結果であった。

8.1.1-31 に示すよう、試験群すべての分野で改善を示している。

本ピボタル臨床試験は、上肢の振戦の改善を意図した集束超音波による対側 Vim 核破壊であり、このことより QUEST では主に Physical の改善が期待される。

Communication、Work and Finance、Hobbies and Leisure の分野の改善は期待されていなかったが、表 8.1.1-30 は 30-50% のスコアの改善結果を示している。

Physical 及び Psychosocial は以下であった。被験者の腕の振戦が抑制されることから、予期された結果と言える。

- Physical : 観察期間中、50-60% の改善を維持
- Psychosocial : 観察期間中、60-70% の改善を維持

一方、シャム対照群はすべての分野で顕著な改善はなく、若干悪化も見られた。

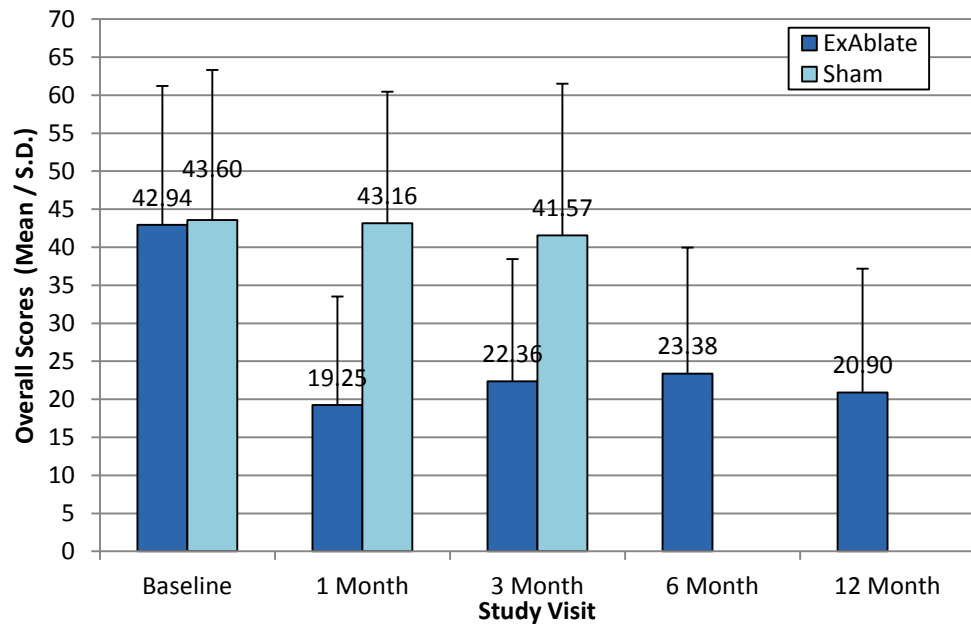
表 8.1.1-30 QUEST 総計				
観察時期	ITT			
	スコア		ベースラインからの変化 (%)	
	試験群 N=55	シャム対照群 N=18	試験群 N=55	シャム対照群 N=18
ベースライン	42.94	43.60		
1 ヶ月	19.25	43.16	53.0%	-1.3%
3 ヶ月	22.36	41.57	47.7%	7.2%
6 ヶ月	23.38		45.6%	
12 ヶ月	20.90		51.7%	
注記 シャム対照群 N=18 としているのは、Subject#ID 106217 の被験者のベースライン測定がなかったためである。				

表 8. 1. 1-31

各観察時点における QUEST 総計スコアとベースラインからの変化

	ITT (各群の N)					
	スコア		ベースラインからの 変化 (スコア)		ベースラインから の変化 (%)	ベースラインから の変化 (%)
	試験群 N=55	シヤム群 N=18	試験群 N=55	シヤム群 N=18	試験群 N=55	シヤム群 N=18
Communications						
Baseline	18.94	22.22	NA	NA		
1 Month	9.41	21.49	9.72	0.46	51.3%	2.1%
3 Months	11.52	25.88	7.42	-3.70	39.1%	-16.7%
6 Months	11.97	NA	6.97	NA	36.8%	
12 Months	12.27	NA	6.67	NA	35.2%	
Work and Finances						
Baseline	25.43	32.80	NA	NA		
1 Month	13.16	30.48	11.34	4.33	44.6%	13.2%
3 Months	15.45	28.27	9.98	7.59	39.2%	23.1%
6 Months	16.91	NA	8.52	NA	33.5%	
12 Months	12.80	NA	12.63	NA	49.7%	
Hobbies and Leisure						
Baseline	56.97	46.76	NA	NA		
1 Month	36.21	50.88	20.76	-1.85	36.4%	-4.0%
3 Months	37.73	48.25	19.24	1.39	33.8%	3.0%
6 Months	37.12	NA	19.85	NA	34.8%	
12 Months	31.67	NA	25.30	NA	44.4%	
Physical						
Baseline	72.78	75.46	NA	NA		
1 Month	28.26	73.04	44.53	2.37	61.2%	3.1%
3 Months	33.28	70.96	39.51	5.03	54.3%	6.7%
6 Months	35.62	NA	37.17	NA	51.1%	
12 Months	35.08	NA	37.71	NA	51.8%	
Psychosocial						
Baseline	40.56	40.74	NA	NA		
1 Month	13.99	39.91	26.57	2.01	65.5%	4.9%
3 Months	13.84	34.50	26.72	7.56	65.9%	18.6%
6 Months	15.30	NA	25.25	NA	62.3%	
12 Months	12.68	NA	27.88	NA	68.7%	
注記 シヤム対照群 N=18 としているのは、Subject#ID 106217 の被験者のベースライン測定がなかったためである。						

8.1.1-9 QUEST Overall Scores



(19) 有効性評価結果の総括

主要有効性評価及び2次的有効性評価の3ヶ月時点の結果サマリーを表8.1.1-32に示す。

- 主要有効性評価項目は47.7%の改善結果であった。シャム対照群とは統計的に有意な差を認めた(p値<0.001)。
- 振戦症状の直接の改善評価指標であるCRST Part A Postureは72.2%の改善結果であった。
- 日常生活上の機能を評価するCRST Part Cは64.9%であり、Drinkingは73%、Social Activitiesは69%と高い改善結果であり、12か月の観察期間まで持続した。本治療は対側視床破壊であるが、凡そ60-80%の試験群被験者がスコア0(Normal),1(Midly abnormal)の機能レベルの改善を示した。
- QOLの測定に使用されるQUESTは47.7%の改善結果であった。5つの分野のうち、最も改善効果があったのは、予期されるようPhysical(身体動作に関する支障)の分野であり、3ヶ月観察時期で54%の改善率であった。Physicalに改善のあった被験者は、同様にPsychosocial(精神衛生上での支障)の分野についても改善が見られ、66%の改善であった。
- 集束超音波を用いた視床破壊術により、振戦の症状改善と共に機能の改善効果もあることから、本治療は患者に臨床的なベネフィットをもたらすと結論できる。

表 8.1.1-32

有効性指標に関する両群間の比較 (観察期間3ヶ月後)

	試験群	シャム対照群	p-value
Primary Endpoint - Composite Tremor/Motor Function (CRST Part A + Part B)	47.7%	-0.7%	p< 0.001
CRST, Part C	64.9%	3.2%	p< 0.001
CRST, Part A Posture	72.2%	-16.5	p< 0.001
QUEST	47.7%	7.2%	p< 0.001

有効性評価に用いたCRSTの臨床的な有用性：1990年代にFahn, Tolosa, Martinによって開発されたFahn-Tolosa-Martin Tremor Rating Scale(TRS)がもとになっており、神経内科医による振戦の程度の評価に広く使用されている。視床破壊術と視床刺激術の有効性比較検証するために、本態性振戦・パーキンソン病・多発性硬化症患者総計67名のランダム化比較試験を行った文献(参照資料の文献#1:A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor)でもCRSTと同じく0-4のスコアで評価している。CRSTスコアが1違うことによる振戦度合いの違いは臨床的に差が認められる。

2次的有効性評価に用いたCRSTのPart CはADLを評価するためのものであり、QOLを評価するQUESTを含め、本ピボタル臨床試験での有効性評価に用いた指標は妥当と言える。

(20) 安全性評価

1) 有害事象件数のプロファイル

治療を受けた ITT 症例（シャム対照群の場合は照射出力をゼロ）を対象とした有害事象報告を集計して安全性評価を行った。報告された有害事象の被験者あたりの平均件数は、試験群では 3.3 件（最大 12 件、最小ゼロ件）、シャム対照群では 1.3 件（最大 5 件、最小ゼロ件）であった。試験群では 7 被験者、シャム対照群では 5 被験者で有害事象の報告はなかった。本試験での全有害事象件数のプロファイルは以下である。

- 試験群（ITT N=55）は 48 被験者に対して 181 件、シャム対照群（ITT N=19）は 14 被験者に対して 26 件の有害事象であった。この総計 207 件の 99.5%は危害の重大さが軽度又は中程度であった。
- 試験群の有害事象の危害の重大さは、軽度(Mild)が 134 件（74%）、中程度(Moderate)が 46 件（25%）であった。
- 試験群の 53 件（29%）は一過性事象区分であり、ほとんどが照射直後か、治療日当日又は治療後 3 日以内に解決した。シャム対照群は 12 件（46%）が一過性事象の区分であった。
- 試験群の 56 件（31%）は、機器・治療に関連しない事象区分、シャム対照群は 12 件（46%）がこの区分であった。試験群の 15 件（8%）が機器・治療に関連する事象であった。
- 57 件（32%）が視床破壊術共通に発生する事象であり、しびれ/刺痛（21 件、11.6%）、アンバランス（10 件、5.5%）、運動失調（7 件、4%）、頭痛（4 件、2.2%）、ふらつき（4 件）、歩行障害（4 件）の内訳である。
- 定位脳固定フレームに関する有害事象は試験群 14 件、シャム対照群で 9 件と、合計 23 件（11%）であった。

表 8.1.1-33 に全有害事象を危害の重大さで区分したの示す。

表 8.1.1-34 に身体系統、疾病により区分した有害事象発生件数マップを示す。

表 8.1.1-33 危害の重大さごとに区分した有害事象件数				
危害の重大さ	試験群		シャム対照群	
	件数 N=181	被験者数 N=55	件数 N=26	被験者数 N=19
軽度	134 (74%)	45 (82%)	18 (69%)	10 (47%)
中程度	46 (25%)	28 (51%)	8 (31%)	6 (32%)
重度（機器との関連なし）	1 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
総計	181 (100%)	48 (87%)	26 (100%)	14 (74%)
SAE（機器との関連あり）	1 (0.6%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
SAE（機器との関連なし）	1 (0.6%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
一時的（72 時間以内に解決）及び機器に関連なし	109 (60%)		24 (92.3%)	

表 8. 1. 1-34 身体系統、疾病により区分した有害事象発生件数マップ									
身体系統	疾患	試験群（181 件）				シヤム対照群（27 件）			
		軽度		中程度		軽度		中程度	
		件数 (%)	被 験 者 (%)	件数 (%)	被 験 者 (%)	件数 (%)	被 験 者 (%)	件 数 (%)	被 験 者 (%)
心循環系	徐脈	1 (0.6)	1 (2)	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
	高血圧	1 (0.6)	1 (2)	4 (2)	4 (7)	0	0	1 (4)	1 (5)
	低血圧	0	0	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
	TIA	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鼻咽喉	耳鳴り	3 (2)	3 (5)	0	0	0	0	0	0
眼科系	視覚障害	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
胃腸系	嚥下障害	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	唾液過多	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	吐き気/嘔吐	6 (3)	6 (11)	7 (4)	7 (13)	2 (8)	2 (8)	0	0
総合	疲れ	2 (1)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
	虚弱	0	0	1 (0.6)	1 (2)	1 (4)	1 (5)	0	0
	いらいら	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	情動不安	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
感染	風邪	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	耳の感染	0	0	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
筋骨格系	歩行障害	2 (1)	2 (4)	2 (1)	2 (4)	0	0	0	0
	作動不全	1 (0.6)	1 (2)	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
	アンバランス	7 (4)	7 (13)	3 (2)	3 (5)	1 (4)	1 (5)	0	0
	虚弱	1 (0.6)	1 (2)	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0

	筋骨格痛み	0	0	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
	姿勢維持時 痛み	5 (3)	5 (9)	0	0	1 (4)	1 (5)	0	0
	ふらつき	5 (3)	5 (9)	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
神経系	不安	2 (1)	2 (4)	0	0	1 (4)	1 (5)	1 (4)	1 (5)
	運動失調	6 (3)	6 (11)	1 (0.6)	1 (6)	0	0	0	0
	めまい	0	0	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
	知覚異常	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	味覚異常	3 (2)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
	認識障害	2 (1)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
	測定障害	2 (1)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
	意図しない 動き	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	記憶力の衰 え	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	しびれ/刺痛	23 (13)	15 (27)	3 (2)	2 (4)	2 (8)	2 (11)	1 (4)	1 (5)
	不明瞭発語	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	感覚異常	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	傾眠	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
痛み・不 快感	足首の痛み	0	0	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
	脚の痛み	0	0	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
	頭痛	9 (5)	8 (15)	5 (3)	5 (9)	4 (15)	4 (21)	1 (4)	1 (5)
	照射に伴う 痛み	7 (4)	7 (13)	7 (4)	7 (13)	0	0	0	0
呼吸系	しゃっくり	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0

皮膚	紫斑	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	発疹	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
定位固定 フレーム	眼瞼下垂	2 (1)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
	顔面浮腫	0	0	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
	しびれ/刺痛	1 (0.6)	1 (2)	0	0	1 (4)	1 (5)	1 (4)	1 (5)
	フレームによる紫斑	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	ピン部分の浮腫	1 (0.6)	1 (2)	0	0	1 (4)	1 (5)	1 (4)	1 (5)
	ピン部分の擦り傷	2 (1)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
	ピン部分の出血	0	0	0	0	0	0	1 (4)	1 (5)
	ピン部分の痛み	7 (4)	7 (13)	1 (0.6)	1 (2)	4 (15)	3 (16)	0	0
泌尿系	カテーテルのかぶれ	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	尿意切迫	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
	生物汚染懸念 (BHP)	0	0	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0
前庭障害	回転性めまい	2 (1)	2 (4)	0	0	0	0	0	0
	めまい	11 (6)	10 (18)	0	0	0	0	0	0
	てんかん性めまい	1 (0.6)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
視野	視野変化	1 (0.6)	1 (2)						
合計		134 (74%)	45 (82%)	46 (25%)	28 (51%)	18 (69%)	10 (53%)	8 (31%)	6 (32%)
注記： 試験群で発生した1件の重度の有害事象は、心循環系 TIA(一過性脳虚血発作)の区分であり、上記の表には含めていない。1件 (0.6%)/1被験者(2%)を試験群に加えると、100%になる。									

2) 発生時期区分によるプロフィール

治療から有害事象発生／症状継続までの時期で区分（30 日以内、31-90 日の間、91 日後以降の 3 つの期間で区分）した有害事象の件数を、試験群は表 8. 1. 1－35 に、シヤム対照群は表 8. 1. 1－36 に示す。

表 8. 1. 1-35 試験群 発生時期ごとの有害事象発生状況

症 状 継 続 日 数	30 日以内に発生		31－90 日の間で発生		治療 91 日後以降に発生	
	件数 (%)	被験者数 (%)	件数 (%)	被験者数 (%)	件数 (%)	被験者数 (%)
30 日以内	88 (49%)	43 (78%)	2 (1%)	2 (4%)	4 (2%)	3 (5%)
31－90 日間	14 (8%)	12 (22%)	2 (1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (2%)
91 日以上	24 (13%)	18 (33%)	1 (0.6%)	1 (2%)	4 (2%)	4 (7%)
継続中	35 (19%)	21 (38%)	1 (0.6%)	1 (2%)	5 (3%)	5 (9%)
総計	161 (89%)	48 (87%)	6 (3%)	4 (7%)	14 (8%)	11 (20%)
件数の割合（％）は、総数 181 件に対する割合 被験者数の割合（％）は、ITT N=55 に対する割合						

表 8. 1. 1-36 シヤム対照群 発生時期ごとの有害事象発生状況

症 状 継 続 日 数	30 日以内に発生		31－90 日の間で発生		治療 91 日後以降に発生	
	件数 (%)	被験者数 (%)	件数 (%)	被験者数 (%)	件数 (%)	被験者数 (%)
30 日以内	24 (92%)	13 (68%)	0	0	0	0
31－90 日間	2 (8%)	2 (11%)	0	0	0	0
91 日以上	0	0	0	0	0	0
継続中	0	0	0	0	0	0
総計	26 (100%)	14 (74%)	0	0	0	0
件数の割合（％）は、総数 26 件に対する割合 被験者数の割合（％）は、ITT N=19 に対する割合						

3) 有害事象の区分別プロフィール

以下に区分するよう DSMB（データ安全性モニタリング委員会）の忠告を受けた。

- **一過性事象 (TRANSIENT Events) :** 発生後 72 時間 (3 日) 以内に解決した事象。
この一過性事象には照射中に報告されたものが多くあり、本治療では治療中に被験者に声をかけて反応を確認しながら実施するため、照射に伴う痛み・めまいなど試験群にのみ発生した有害事象は、超音波照射がうまく効果を発揮したことによる被験者の反応を反映したとも解釈できる。
 - **本治療に関連しない事象 (Events UNRELATED to ExAblate) :** 本装置又は本治療には関連しないと担当医師により判断された事象で、IV カテーテル、定位脳固定フレームに関するもの、寒気、耳の感染、筋骨格系の事象などである。
 - **本治療に関連した事象 (Procedure Related events) :** 重度でない事象がほとんどであるが、解決には 1 週間から 3 ヶ月と長くかかる。疲れ、虚弱、頭痛などである。
 - **視床破壊・刺激術に共通の事象 (THALAMOTOMY related events) :** 既存の外科的治療法破壊術・刺激術の文献で広く報告されている事象で、しびれ/刺痛、アンバランス、運動失調、ふらつきなどがある。
- 上記DSMBの忠告に従い、有害事象総件数207件を「一過性事象」に該当する件数と「本治療に関連しない事象」に該当する件数の割合を比較する主旨で分類し表8. 1. 1-37に、「本治療に関連した有害事象」と「視床破壊・刺激術に共通の事象の区分に該当する有害事象」に識別し比較する主旨で表8. 1. 1-38に分類し表8. 1. 1-38にまとめた。分類の事例を示す：
 - ✓ しびれ/刺痛：治療当日～3日後の間に解決した「しびれ/刺痛」は「一過性事象」の区分、頭蓋骨付近の「しびれ/刺痛」は定位脳固定フレームに起因するとして区分、3日以上継続した四肢・舌などの「しびれ/刺痛」は「本治療に関連した事象」又は「視床破壊・刺激術に共通する事象」に区分。
 - ✓ 吐き気/嘔吐：治療当日～3日後の間に解決したケースは「一過性事象」の区分、3日以上継続した場合は症例報告書のAdverse Event Formの記載をもとに「本治療に関連しない事象」に区分。
 - ✓ めまい：治療前の事前の検査で徴候が視られた「めまい」は「神経系」に区分、治療後に生じた「めまい」は超音波照射経路に耳領域が入っていた可能性との関連が疑われるため、「前庭障害」の区分。
- ① 一過性事象区分と本治療に関連しない事象：表 8. 1. 1-37 に事象を列記する。事象区分毎に、その事象の発生件数と試験群/シヤム群の総件数に対する割合 (%) と、その事象を訴えた被験者数と試験群/シヤム群に割り当てられた ITT 症例数に対する割合 (%) を示した。
- ✓ 照射に伴う頭部の痛みは本治療に関連した事象ではあるが、治療レベルの照射時に伴い数秒から長くても数分で取れる痛みであり、治療当日に完全に回復する。
 - ✓ 有害事象報告にはなっていないが、温かく感じる・顔がほてる・心臓の鼓動が高まるといったコメントが被験者から寄せられている。
 - ✓ 定位脳固定フレームのピンに関する事象（紫斑、出血、痛み、浮腫など）が報告されているが、火傷の報告はない。MR 互換性が確認された定位脳固定フレームであるが、金属製のピンを使用している。MRI の高周波磁界の影響はまったくないと言える。

- ✓ 治療後に頭痛を感じた事象が 10 件あるが、この定位脳固定フレームを治療中数時間に渡り使用することに起因していると思われる。
- ✓ 術中に発生した心循環系及び低血糖に関する事象は、血圧・血清グルコースを制御する薬で処置した。
- ✓ 該当施設の判断で FDA の定義による SAE (Serious Adverse Event) と区分された TIA の事象は、TIA が発病したタイミングとその部位から、DSMB により 'Unrelated (関連しない事象)' に変更された。FDA もこの決定に合意した。

表 8. 1. 1-37 一過性事象区分と本治療に関連しない事象区分に該当する有害事象

			試験群		シヤム対照群	
			件数 N=181	被験者数 N=55	件数 N=26	被験者数 N=19
一 過 性 事 象	胃腸系	吐き気/嘔吐	12 (6. 6%)	12 (21. 8%)	2 (7. 7%)	2 (10. 5%)
	神経系	不安	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	2 (7. 7%)	2 (10. 5%)
		認識障害	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		味覚異常	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		しびれ/刺痛	4 (2. 2%)	4 (7. 2%)	3 (11. 5%)	3 (15. 9%)
	痛 み / 不 快 感	頭痛	10 (5. 5%)	10 (18. 2%)	5 (19. 2%)	5 (26. 3%)
		照射に伴う痛み	13 (7. 2%)	12 (21. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	前庭障害	めまい	9 (5. 0%)	9 (16. 3%)	0 (0%)	0 (0%)
		回転性めまい	2 (1. 1%)	2 (3. 6%)	0 (0%)	0 (0%)
小計			53 (29. 3%)		12 (46. 2%)	
本 治 療 に 関 連 し な い 事 象	心循環系	除脈	2 (1. 1%)	2 (3. 6%)	0 (0%)	0 (0%)
		高血圧	5 (2. 8%)	5 (9. 1%)	1 (3. 9%)	1 (5. 3%)
		低血圧	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		TIA	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	眼	視覚障害	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	胃腸系	唾液過多/よだれ	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		吐き気/嘔吐	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	総合	いらいら	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		情動不安	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	感染	風邪	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		耳の感染	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	筋骨格系	筋骨格の痛み	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		姿勢維持痛み	5 (2. 8%)	5 (9. 1%)	1 (3. 9%)	1 (5. 3%)
		ふらつき	2 (1. 1%)	2 (3. 6%)	0 (0%)	0 (0%)
	神経系	不安	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)

表 8. 1. 1-37 一過性事象区分と本治療に関連しない事象区分に該当する有害事象						
			試験群		シヤム対照群	
			件数 N=181	被験者数 N=55	件数 N=26	被験者数 N=19
		めまい	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		味覚障害	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		意図しない動き	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		記憶力の衰え	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		傾眠	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
	痛み / 不快感	足首の痛み	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		脚の痛み	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
	呼吸系	しゃっくり	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
	皮膚	紫斑	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		発疹	1 (0.6%)	1 (1.8%)	1 (3.9%)	1 (5.3%)
	定位脳固定 フレーム	フレームによる 紫斑	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		眼瞼下垂	2 (1.1%)	2 (3.6%)	0 (0%)	0 (0%)
		顔面浮腫	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		しびれ/刺痛み	1 (0.6%)	1 (1.8%)	2 (7.7%)	2 (10.5%)
		ピン部分の擦り傷	2 (1.1%)	2 (3.6%)	0 (0%)	0 (0%)
		ピン部分の出血	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.9%)	1 (5.3%)
		ピン部分の浮腫	1 (0.6%)	1 (1.8%)	2 (7.7%)	2 (10.5%)
		ピン部分の痛み	8 (4.4%)	8 (14.5%)	4 (15.4%)	3 (15.8%)
	泌尿系	カテーテルのかぶれ	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		尿意切迫	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
	泌尿生殖器系	良性前立腺肥大	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
	前庭障害	てんかん性めまい	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
	視野	視野変化	1 (0.6%)	1 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
小計			56 (30.9%)		12 (46.2%)	
総計			109 (60.2%)		24 (92.3%)	

② 本治療に関連した事象及び視床破壊・刺激術に共通の事象区分の有害事象を表 8. 1. 1-38 にまとめた。

- ✓ 本治療に関連した事象（疲れ、虚弱、頭痛、照射に伴う痛みなど）は3日以上症状が継続していた。
- ✓ 視床破壊・刺激術に共通の事象は、関連文献に報告されている事象と同じタイプであり、しびれ/刺痛、アンバランス、歩行障害、ふらつき、などである。

表 8. 1. 1-38 本治療に関連、床破壊・刺激術に共通の事象の区分に該当する有害事象						
			試験群		シヤム対照群	
			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%)	0 (0%)
	胃腸系	嚥下障害	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	総合	疲れ	2 (1. 1%)	2 (3. 6%)	0 (0%)	0 (0%)
		虚弱	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	1 (3. 8%)	1 (5. 3%)
	筋骨格系	アンバランス	0 (0%)	0 (0%)	1 (3. 8%)	1 (5. 3%)
	神経系	認識障害	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		しびれ/刺痛	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	痛み/不快感	頭痛	4 (2. 2%)	3 (5. 5%)	0 (0%)	0 (0%)
		照射に伴う痛み	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	前庭障害	めまい	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	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%)	0 (0%)
		歩行障害	4 (2. 2%)	4 (7. 3%)	0 (0%)	0 (0%)
		アンバランス	10 (5. 5%)	10 (18. 2%)	0 (0%)	0 (0%)
		骨格系の虚弱	2 (1. 1%)	2 (3. 6%)	0 (0%)	0 (0%)
		ふらつき	4 (2. 2%)	4 (7. 3%)	0 (0%)	0 (0%)
	神経系	運動失調	7 (3. 9%)	7 (12. 7%)	0 (0%)	0 (0%)
		知覚異常	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		味覚障害	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		測定障害	2 (1. 1%)	2 (3. 6%)	0 (0%)	0 (0%)
		しびれ/刺痛	21 (12%)	14 (25. 5%)	0 (0%)	0 (0%)
		感覚異常	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
		不明瞭発語	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	前庭障害	めまい	1 (0. 6%)	1 (1. 8%)	0 (0%)	0 (0%)
	小計		57 (31. 5%)		0 (0%)	
総計		72 (39. 8%)		2 (7. 7%)		

4) SAE として区分された有害事象

FDA 規制の SAE (Serious Adverse Event) の定義に該当するとの DSMB の判断に基づき、FDA に SAE として報告された有害事象が試験群にて 2 件発生した。

注：CFR 803 による SAE の定義は以下である。

SAE is an injury or illness that:

causes death

is life threatening, even if temporary in nature;

results in permanent impairment of a body function or permanent damage to a body structure; or

necessitates medical or surgical intervention to preclude permanent impairment of a body function or permanent damage to a body structure.

Subject#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。卒中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っての生活スタイルを取っており、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。

卒中専門医師、本治療担当医師、DSMB は、本有害事象を ‘UNREALTED to ExAblate’

（本治療には関連しない事象）と区分した。

Subject#1106219：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、段々悪くなった。3 ヶ月後の観察検査時、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。MRI 画像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。本装置による視床 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っているため、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 はこの事象を ‘THALAMOTOMY related’ と判断した。

表 8.1.1-39 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	危害の重大さ	SAE に区分の理由	機器との関連性	事象の概要
106219	4/25 /2014	4/25 /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	1/24 /2014	3/09 /2014	3/11 /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

5) PHQ-9 (Patient Health Questionnaire)

本試験では、鬱病（意気消沈）の判定に使われる PHQ-9 を用いた被験者の精神的な状態の確認の実施をスクリーニングで実施している。PHQ-9 のスコアが 20 以上の場合、うつ状態が改善されるまで本試験には参入できない。治療後の観察期間においても、PHQ-9 の値が 20 以上であった場合には、精神疾患の検査・治療のために、本試験から除外する。又、治療薬以外の治療を行った場合には有害事象として報告するとした。PHQ-9 の検査結果からは、この基準（20 以上のスコア）に達した被験者はいない。

6) 安全性に関するまとめ

本臨床試験の有害事象報告では、機器・治療に関連した危害の重大さが重度に区分される事象又は生命を脅かす事象は発生しなかった。更に本試験中にうつ病が悪化する事象も発生していない。以下にまとめるよう、本装置・治療の高い安全性プロファイルが検証できた。

- 総件数： 試験群（ITT N=55）は 48 被験者に対して 181 件、シャム対照群（ITT N=19）は 14 被験者に対して 26 件の有害事象であった。
- 危害の重大さ： 試験群の有害事象の危害の重大さは、軽度(Mild)が 134 件（74%）、中程度 (Moderate) が 46 件（25%）であり、総計 207 件の 99.5%は危害の重大さが軽度又は中程度であった。
- 一過性事象： 試験群の 53 件（29%）は一過性事象区分であり、ほとんどが照射直後か、治療日当日又は治療後 3 日以内に解決した。シャム対照群は 12 件（46%）が一過性事象の区分であった。
- 本機器・治療手順とは関連がない事象： 試験群の 56 件（31%）は、機器・治療に関連しない事象区分、シャム対照群は 12 件（46%）がこの区分であった。
- 視床破壊術共通に発生する事象： 試験群にて報告された 57 件（32%）が視床破壊術共通に発生する事象であり、しびれ/刺痛（21 件、11.6%）、アンバランス（10 件、5.5%）、運動失調（7 件、4%）、頭痛（4 件、2.2%）、ふらつき（4 件）、歩行障害(4 件)の内訳である。超音波照射を行っていないシャム対照群ではこの区分に該当した有害事象は報告されなかった。
- 機器／治療手順に関連する事象：2-3 時間に及ぶ全治療時間を考慮し尿管カテーテル挿入・緊急時対応の IV ライン装着、超音波反射を防ぐための頭部剃髪、MR ガントリ内長時間滞在、最大 30kJ になる超音波エネルギーの経頭蓋超音波照射などが本治療に関連する有害事象発生の要因になり得る。本ピボタル臨床試験で、本装置及び治療手順に関する事象 (Device/Procedure related events) は、試験群 15 件（8.3%）及びシャム対照群 2 件（7.7%）、計 17 件報告されたが、いずれも軽度、中程度であった。
- 本装置・治療による安全性プロファイルは、文献等で報告されている既存の外科的治療法と比べても良いと言える。この点は臨床におけるリスク、ベネフィットの欄で考察する。

(21) DSMB (Data Safety Monitoring Board: データ安全性モニタリング委員会)

本試験の DSMB は非利益団体である Focused Ultrasound Surgery Foundation により選出されたメンバーから構成されている。DSMB はすべての有害事象報告をレビューし、FDA に報告すべき重度の有害事象 (SAE) であるかの判定を行う。

本ピボタル臨床試験に期間中すべての有害事象報告のデータを評価し、その評価結果に基づき、臨床試験の継続が可能であるか否かの判断と臨床試験の安全性プロファイルの評価をスポンサーに提供する義務を持つ。この DSMB による報告は、IDE 許可によるピボタル臨床試験の FDA への年間報告書の一部である。

すべての有害事象の評価として、機器に関するか否かの判断、治療手順に関するか否かの判断を行ない、CRF に記載する有害事象の区分 (SAE, UADE) はこの DSMB の判断結果を反映させている。

(22) クロスオーバーの結果について

本試験では観察時期 3 ヶ月時点において、シャム対照群の被験者に本治療を施していないことを明らかにして、希望により本治療を行うプロトコルとしている。20 名の被験者がクロスオーバーとして本治療を受けた。

1) クロスオーバー群の特性

表 8.1.1-40 に施設ごとのクロスオーバー症例数を示す。クロスオーバーの症例は試験群、シャム対照群と分けて独立したデータベースで管理し、コアラボの専任評価者が CRST の評価を実施した。

表 8.1.1-41 に治療照射標的とした Vim 核の左右を示す。シャム対照群として治療対象とした側の Vim 核をクロスオーバーでも治療対象としたが、ID#106213 の被験者は両側振戦の患者であり、シャム対照群では左側の腕を振戦治療対象としたが、XXXXXXXXXX 演奏を優先しクロスオーバーでは右側と変更した。

表 8.1.1-42 に各観察時点での症例数の経緯を記載した。12 か月については 11 被験者が観察時期にまだ達しておらず観察データを採取していない。

表 8.1.1-42(2) にクロスオーバー群に適用した治療パラメータの実績値をまとめた。試験群に対する治療パラメータと同様の特性である。

表 8.1.1-40 クロスオーバー症例構成		
施設名	N	%
XXXXXXXXXX	3	15
XXXXXXXXXX	4	20
XXXXXXXXXX	3	15
XXXXXX	2	10
XXXXXX	5	25
XXXXXX	3	15
Total	20	100

表 8.1.1-41 治療照射標的的部位		
照射した側	クロスオーバー	
	N	%
右	16	80
左	4	20
計	20	100.0

表 8. 1. 1-42 各観察時点での症例数の推移						
観察時期	ベースライン	1 週間	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
想定数 ¹	20	20	20	20	20	20
観 察 時 期 前 の 症例数	0	0	0	0	0	11
死亡	0	0	0	0	0	0
脱落 ²	0	0	0	0	0	0
期待数 ³	20	20	20	20	20	9
実績数 ⁴	20	20	20	20	20	9
実績 % ⁵	100%	100%	100%	100%	100%	100%
1-想定数はクロスオーバーに参入した症例数 2 - 脱落は観察を継続しなかった症例数 3 - 期待数は想定数－死亡－脱落の数 4 - 実績数は観察を受けた症例数 5 - 実績数の期待数に対する割合						

表 8. 1. 1-42(2) 治療に関するパラメータ		
治療特性		クロスオー バー
治療開始から終了 までの総治療時間 (分)	Mean	204. 8
	Std	53. 5
	Min	110. 0
	Median	193. 5
	Max	300. 0
	N	20
照射の総時間 (分)	Mean	102. 4
	Std	36. 5
	Min	47. 0
	Median	94. 5
	Max	180. 0
	N	20
標的の大きさ (cm ³)	Mean	0. 3
	Std	0. 3
	Min	0. 0
	Median	0. 3
	Max	1. 1
	N	20

照射位置・形状 検証のための照 射エネルギー [J]	Mean	1611. 4
	Std	898. 1
	Min	0. 0
	Median	1625. 0
	Max	3500. 0
	N	20
熱凝固に至る照 射エネルギー [J]	Mean	16660. 0
	Std	10136. 7
	Min	5200. 0
	Median	14051. 0
	Max	39216. 0
	N	20
照射回数	Mean	16. 0
	Std	2. 8
	Min	10. 0
	Median	16. 0
	Max	21. 0
	N	20

2) 主要有効性評価結果

表 8.1.1-43 に結果を示す。試験群が 47.7%であり、クロスオーバー群は 53.5%であり、同様又は若干良好な結果が得られている。

表 8.1.1-43 クロスオーバー群の主要有効性評価結果 3 ヶ月時点のベースラインからの変化			
PE _{crossover}	クロスオーバー N =20		P-Value
	平均スコア	変化率 (%)	
Mean	0.23	53.5%	<0.001

3) 2 次的有効性評価結果

以下 3 つの指標について、クロスオーバー群の結果を示す。

SE1: Communication、Work/Finances、Hobbies/Leisure、Physical、Psychosocial の 5 つの分野のスコアについて、ベースラインのスコアからの変化率を算出する。

表 8.1.1-44 に 3 ヶ月観察時点での測定結果を示す。

試験群の結果は 47.7%であり、クロスオーバー群はこの改善率より良い結果であった。

SE2: 治療後 3、6、12 か月観察時点の CRST の Part A と Part B サブスコアのベースラインからの差分の割合を治療効果の継続性の評価に用いる。

表 8.1.1-45 に測定結果を示す。

試験群の 3 ヶ月観察時点での結果は 47.7%であり、クロスオーバー群はこの改善率より良い結果であった。

図 8.1.1-10 に、3 つの群（試験群、シャム対照群、クロスオーバー群）のベースラインからのスコア変化の経緯のプロットを示す。

SE3: 身体機能への影響を評価する意図をもつ CRST Part C (8 機能) を各観察時点で測定し、ベースラインからの変化スコアと変化率を算出する。

表 8.1.1-45 に測定結果を示す。

試験群の 3 ヶ月観察時点での結果は 64.9%であり、クロスオーバー群は 73%であった。クロスオーバー群の改善率は試験群より良い結果であった。

表 8.1.1-44 SE1:QUEST 各分野総計のベースラインからの変化 (スコアと割合) 3 ヶ月後			
SE1 _{crossover}	クロスオーバー		P-Value
Mean	20.21	57.0%	<0.001
ID# 106217 はベースラインの測定がなく、ID# 106222 は 3 ヶ月の測定が欠落しているため、この分析には含めていない。			

表 8. 1. 1-45 SE2:CRST Part A と Part B のスコアのベースラインからの変化 (スコアと割合)

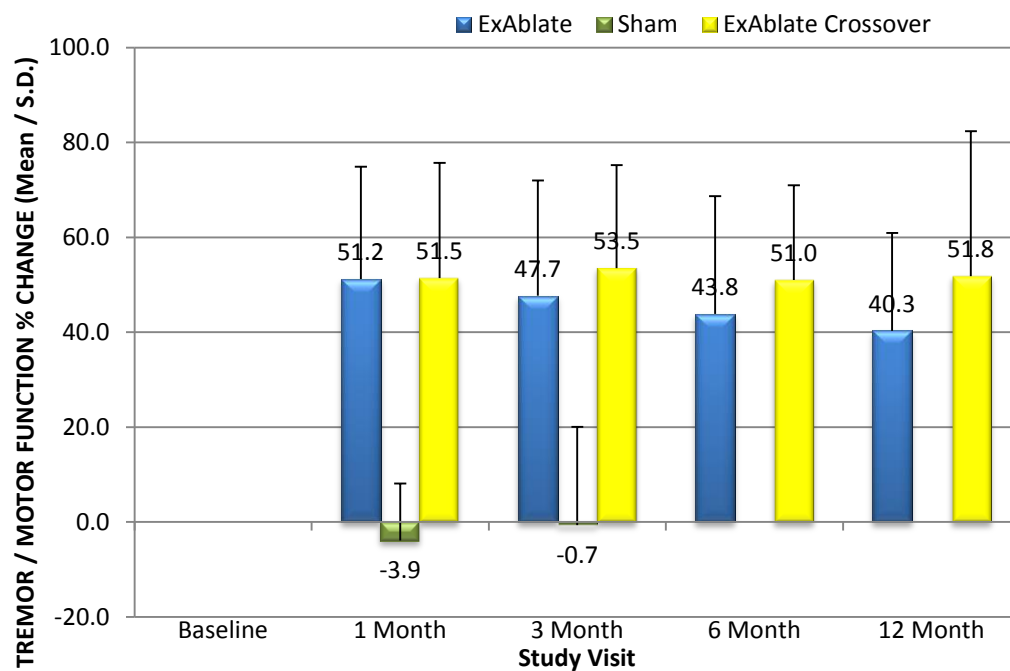
SE2 _{Crossover}	クロスオーバー N=20		P-Value
	平均値	変化率	
Month 3	0.23	53.5%	<0.001
Month 6	0.25	51.0%	<0.001
Mean 12 (N=7)	0.21	51.8%	0.004

ID# 106217 はベースラインの測定がなく、ID# 1062222 は3ヶ月の測定が欠落しているため、この分析には含めていない。

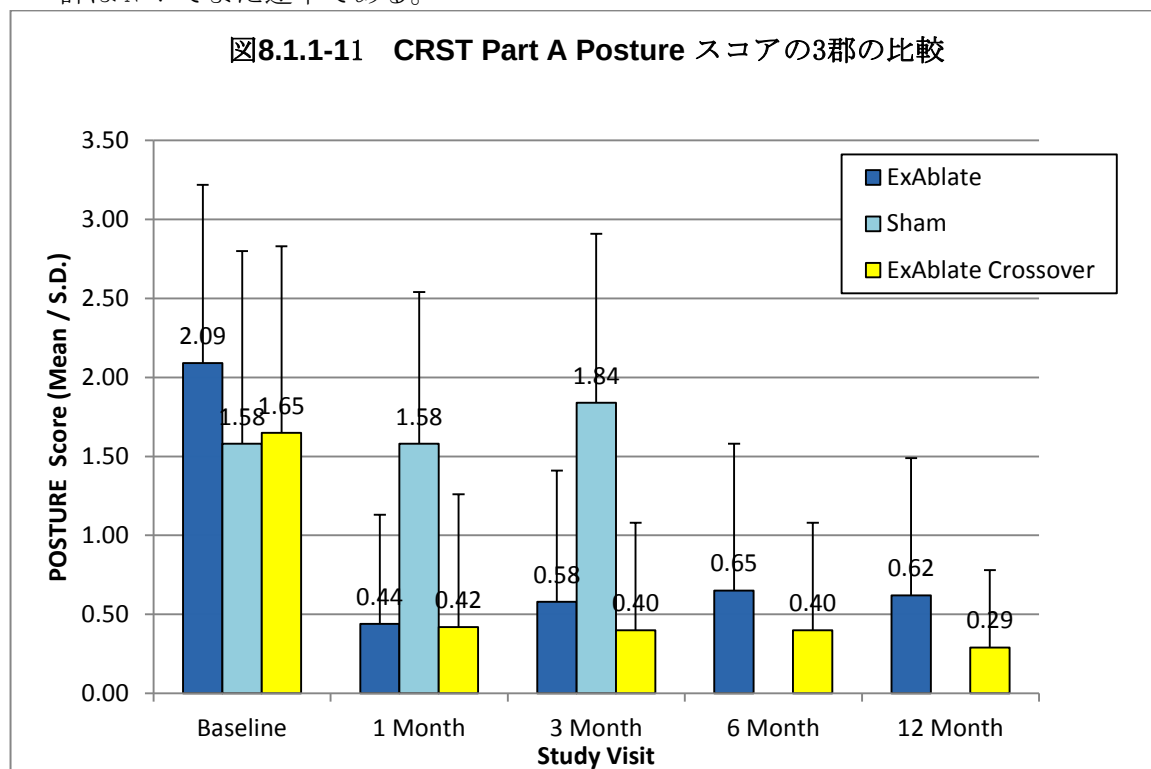
表 8. 1. 1-46 SE3:CRST PartC スコアのベースラインからの変化 (スコアと割合)

SE3 _{Crossover}	平均値	変化率	P-Value
3 Months N=20	4.50	73.3%	<0.001
6 Months N=20	4.85	70.7%	<0.001
12 Months N=9	4.11	73.7%	<0.001

図8. 1. 1-10 CRST Part A (Tremor) と Part B (Motor Function) のベースラインからの変化率の各群比較



- 4) 追加的な有効性評価：CRST Part A の Posture のスコア
 3つの群のスコアの経緯を図8.1.1-11に示す。クロスオーバー群の3, 6ヶ月のスコアは試験群より値が低く良好な結果である。なお、クロスオーバー群の12か月の集計はN=7でまだ途中である。



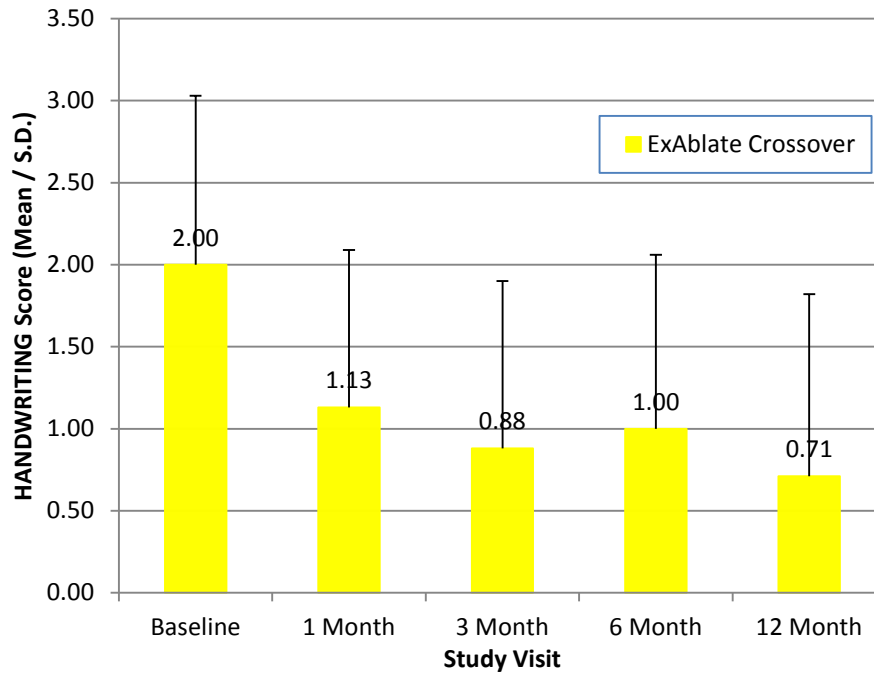
- 5) 追加的な有効性評価：CRST Part B のスコア

図8.1.1-12 A-Fに各観察時点におけるスコア平均値をプロットした。12か月の観察はクロスオーバー群N=20の被験者のすべてを終えてはいない途中の集計である。

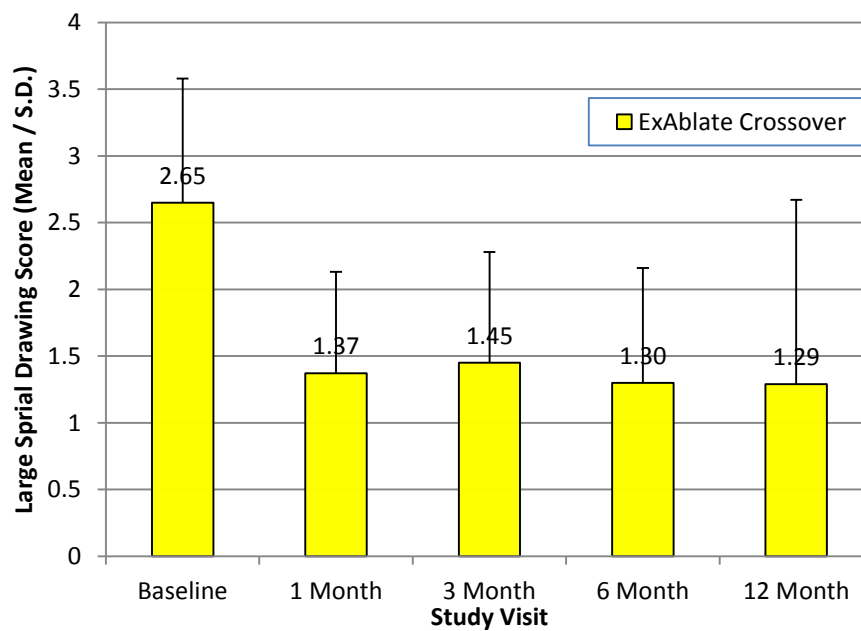
- Handwriting: 利き手の対側 Vim 核治療の被験者のみを対象者とし、N=16 (3ヶ月)、N=17 (6ヶ月)である。3ヶ月時点で 59.5% (試験群は 50.2%)、6ヶ月時点で 53% (試験群は 46.4%) の改善率であった。
- Large Spiral Drawing A: 3ヶ月時点でベースラインからの改善率は 59.5% (試験群は 50.2%)、6ヶ月時点で 53% (試験群は 46.4%) の改善率であった。
- Small Spiral Drawing B: 3ヶ月時点でベースラインからの改善率は 48.4% (試験群は 39.1%)、6ヶ月時点で 46.8% (試験群は 36.8%) の改善率であった。
- Line Drawing C: 3ヶ月時点でベースラインからの改善率は 50.1% (試験群は 38.4%)、6ヶ月時点で 49.1% (試験群は 36.3%) の改善率であった。
- Pouring: 3ヶ月時点でベースラインからの改善率は 63.4% (試験群は 54.6%)、6ヶ月時点で 51.2% (試験群は 50.7%) の改善率であった。

いずれの項目も試験群より良好な改善率を記録している。

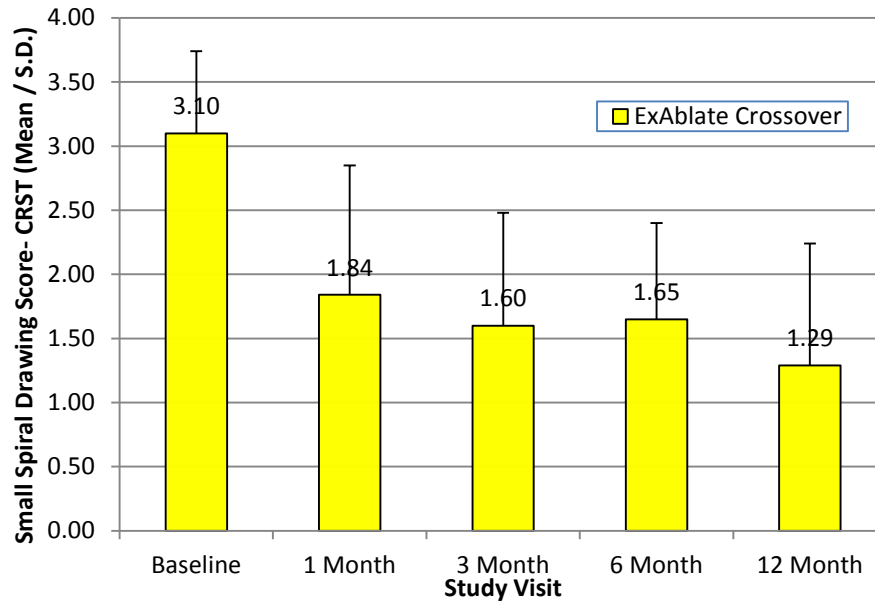
☒ 8.1.1-12 A: CRST Part B Handwriting Score



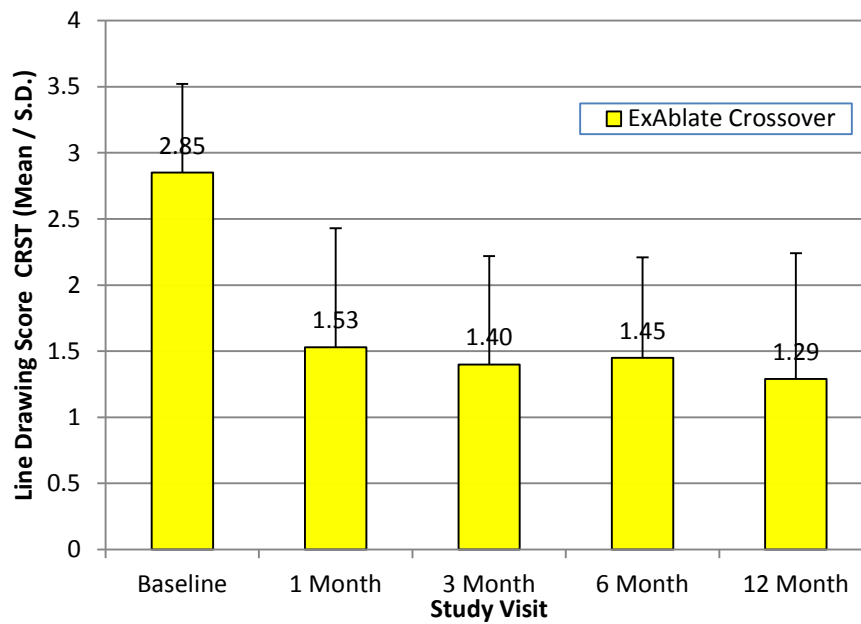
☒ 8.1.1-12 B: CRST Part B Large Spiral Drawing Score



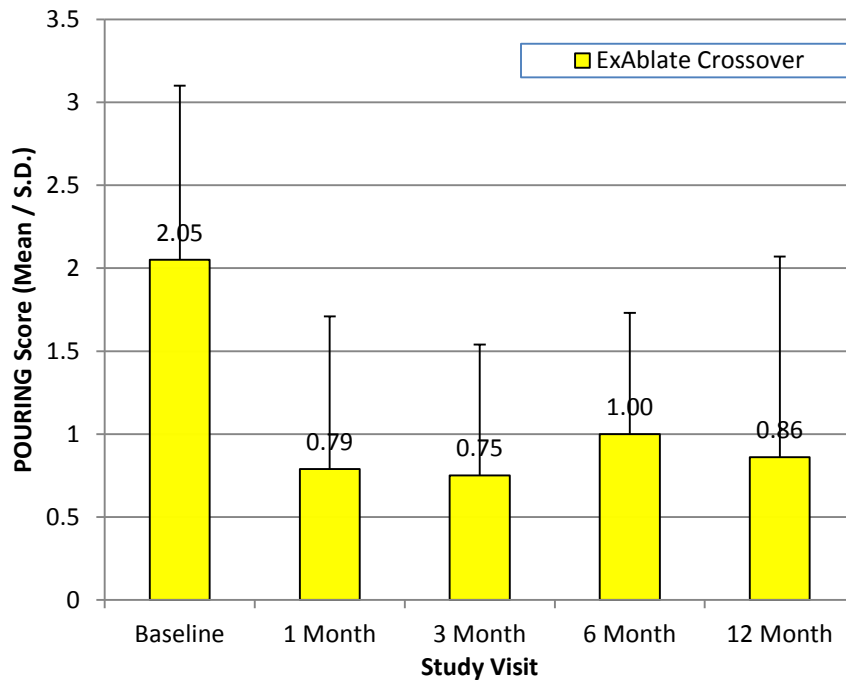
☒8.1.1-12 C:CRST Part B Small Spiral Drawing Score



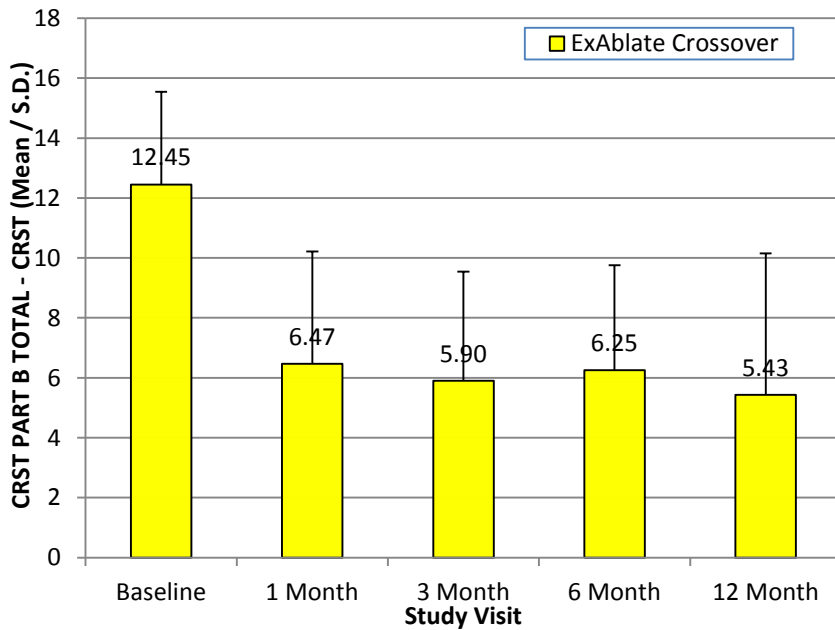
☒8.1.1-12 D: CRST Part B Line Drawing Score



8.1.1-12 E: CRST Part B Pouring Score



8.1.1-12 F: CRST Part B Total



6) 追加的な有効性評価：CRST Part C のスコア

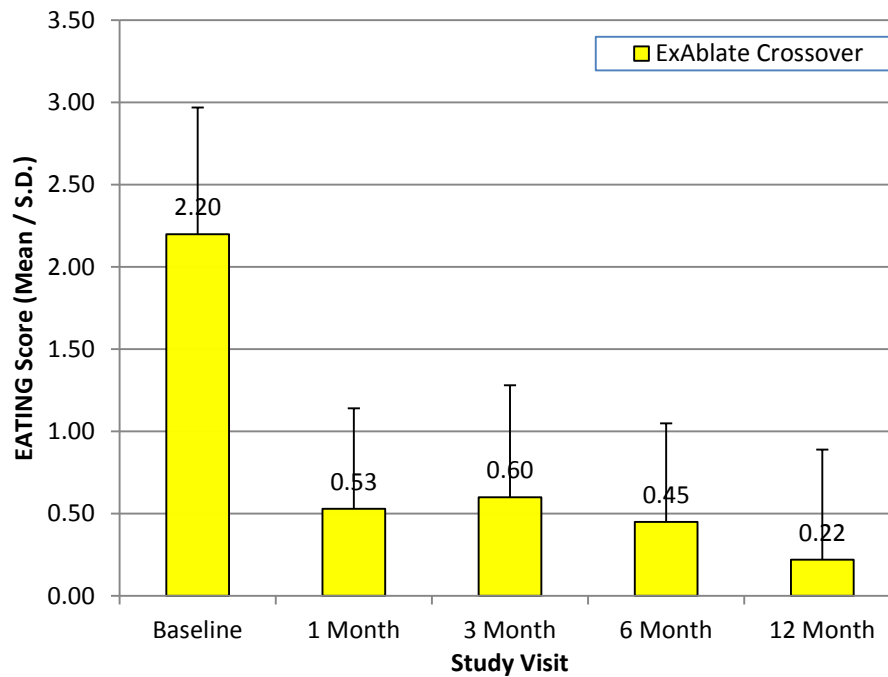
図 8.1.1-13 A-F に各観察時点におけるスコア平均値を、G に総計スコアをプロットした。12 か月の観察はクロスオーバー群 N=20 の被験者のすべてを終えてはいない途中の集計である。Speaking、Writing についてのスコアグラフは示していない。

- Speaking: 本治療は振戦症状の抑制を第一のベネフィットとしており、Part C の Speaking の改善は期待されない項目である、3 ヶ月時点で 18.8% (試験群は 37%)、6 ヶ月時点で 25% (試験群は 34.2%) の改善率であった。
- Eating: 3 ヶ月時点でベースラインからの改善率は 72.7% (試験群は 64%)、6 ヶ月時点で 79.5% (試験群は 63.1%) の改善率であった。
- Drinking: 3 ヶ月時点でベースラインからの改善率は 83.6% (試験群は 73.2%)、6 ヶ月時点で 83.6% (試験群は 65.8%) の改善率であった。
- Hygiene: 3 ヶ月時点でベースラインからの改善率は 81.6% (試験群は 66.1%)、6 ヶ月時点で 73.5% (試験群は 57.1%) の改善率であった。
- Dressing: 3 ヶ月時点でベースラインからの改善率は 70.6% (試験群は 63.3%)、6 ヶ月時点で 82.4% (試験群は 73.4%) の改善率であった。
- Writing: 3 ヶ月時点でベースラインからの改善率は 64.2% (試験群は 56.5%)、6 ヶ月時点で 52.8% (試験群は 53.8%) の改善率であった。
- Working: 3 ヶ月時点でベースラインからの改善率は 68.0% (試験群は 65.1%)、6 ヶ月時点で 60.0% (試験群は 59.2%) の改善率であった。
- Social Activities: 3 ヶ月時点でベースラインからの改善率は 96.0% (試験群は 68.6%)、6 ヶ月時点で 92.2% (試験群は 80.1%) の改善率であった。
- Total Score: 3 ヶ月時点でベースラインからの改善率は 72.9% (試験群は 64.9%)、6 ヶ月時点で 70.8% (試験群は 62.1%) の改善率であった。

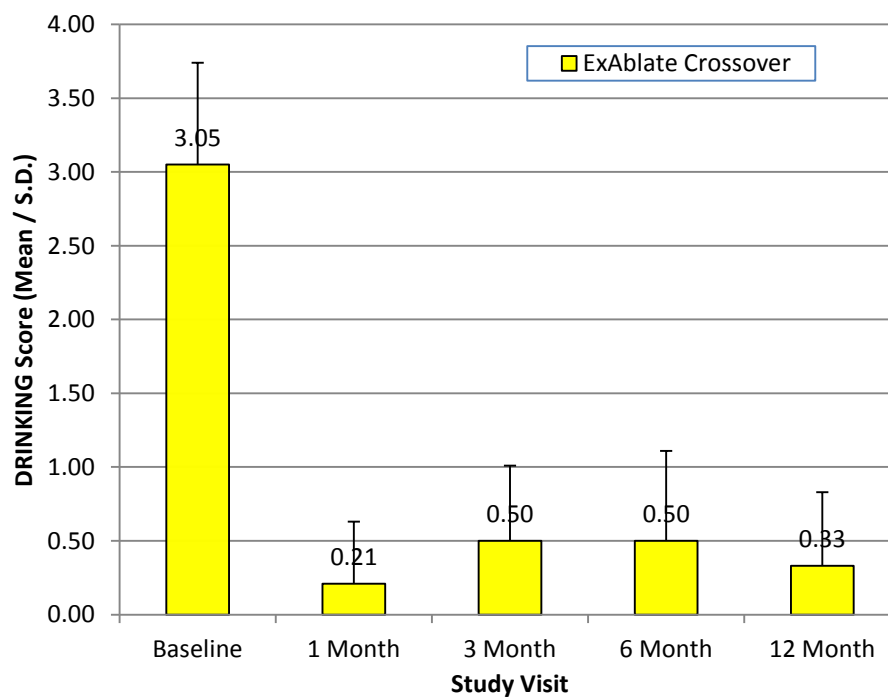
Speaking を除き、いずれの項目も試験群より良好な改善率を記録している。Eating 機能は 70-80%、Drinking (水を口に運ぶ) 機能は 80%、Hygiene (自分自身により快適に生活上の動作が可能なこと) は 70-80%、Dressing (着替え) は 70-80%、Working (自身の仕事ができること) は 60%、Social Activities (社会活動に取り組めること) は 90% もの高い改善率を示している。

本治療は対側視床破壊術であり両側の治療ではないが、多くの被験者の生活上の機能の改善に貢献しており、患者自身で生活上の機能をこなすことができるまでに振戦症状の改善が可能であるとの結果であった。

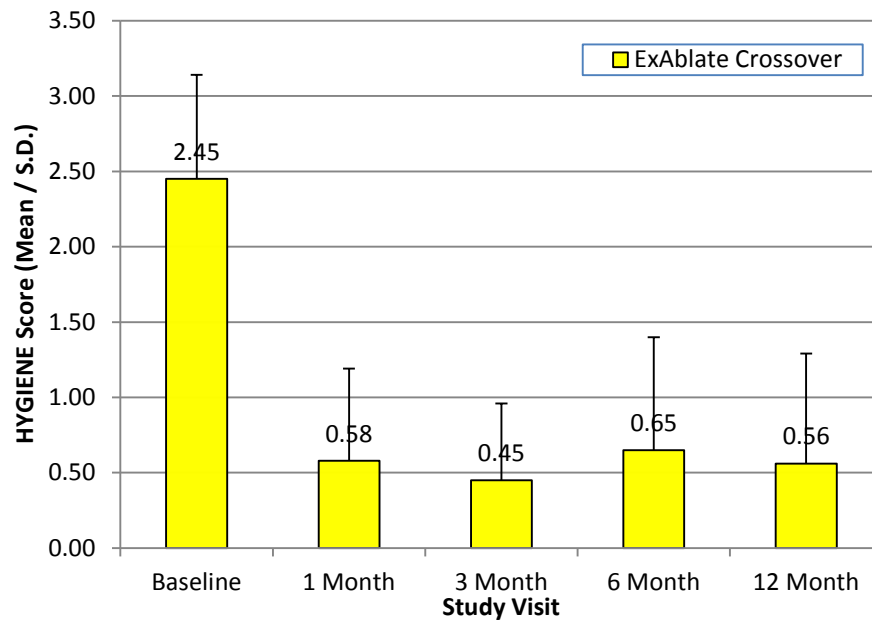
☒8.1.1-13 A: CRST Part C Eating Score



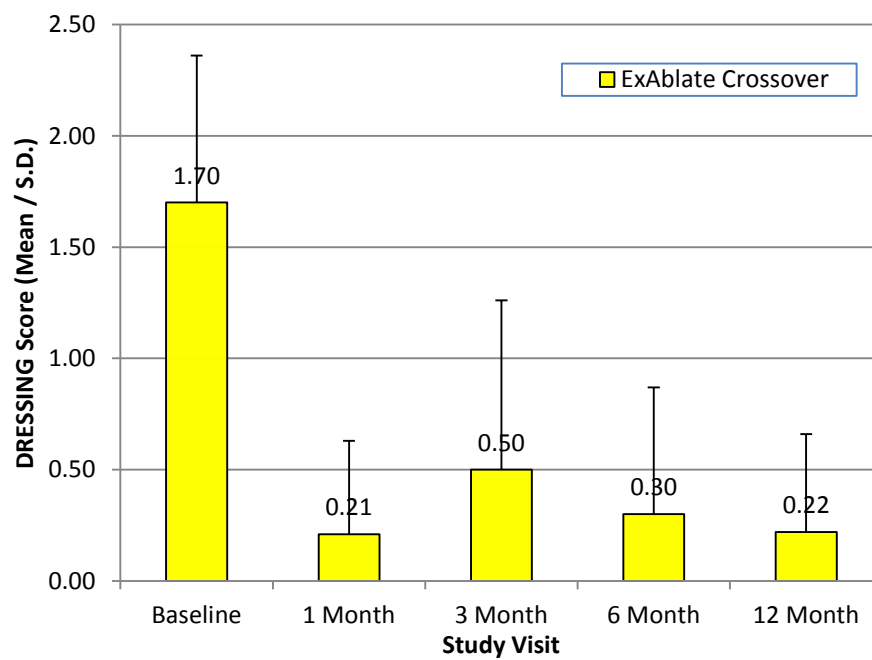
☒8.1.1-13 B: CRST Part C Drinking Score



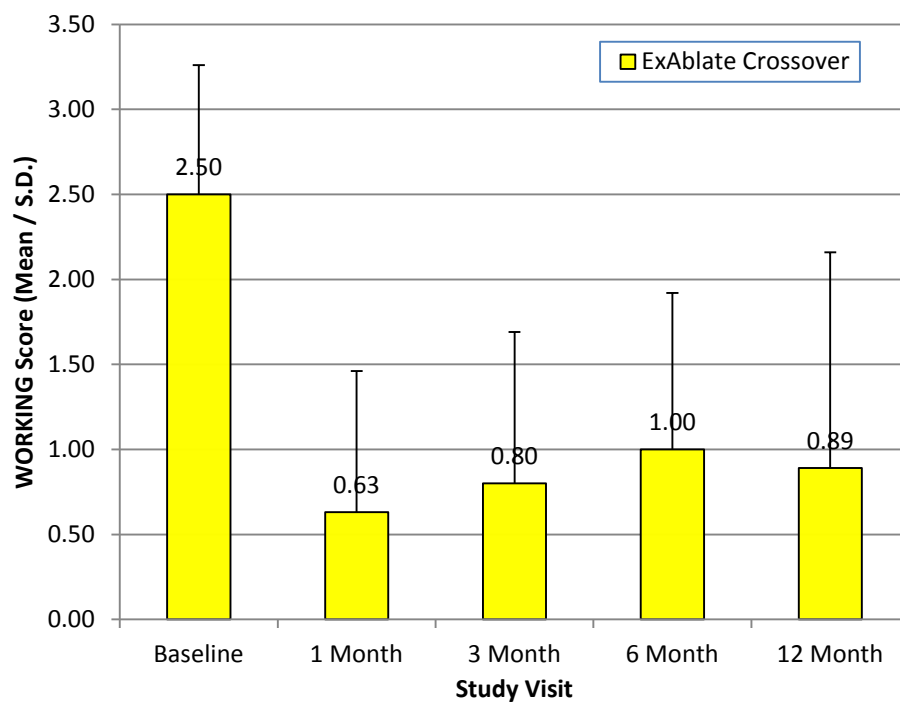
☒8.1.1-13 C:CRST Part C Hygiene Score



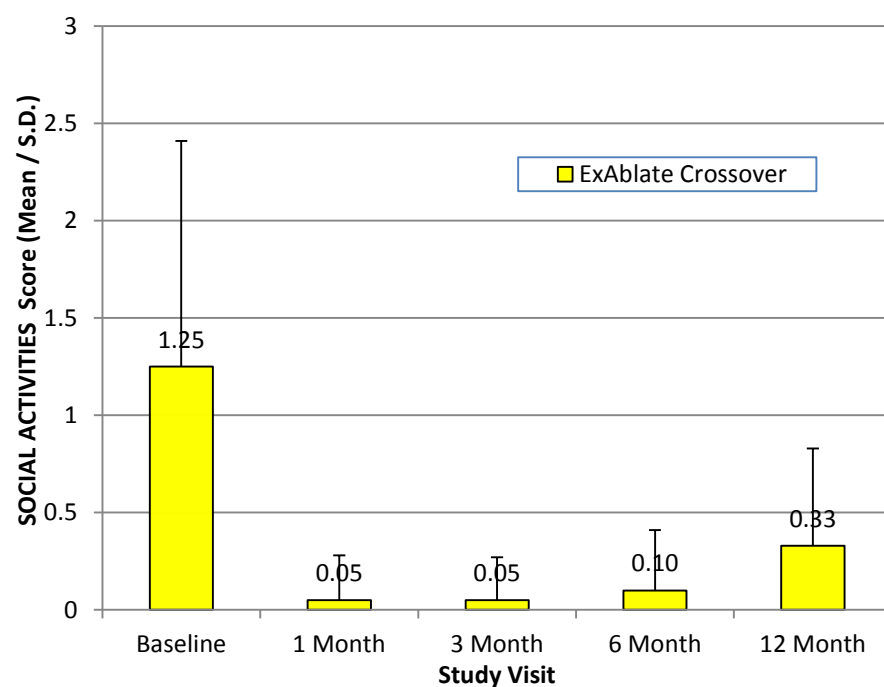
☒8.1.1-13 D: CRST Part C Dressing Score

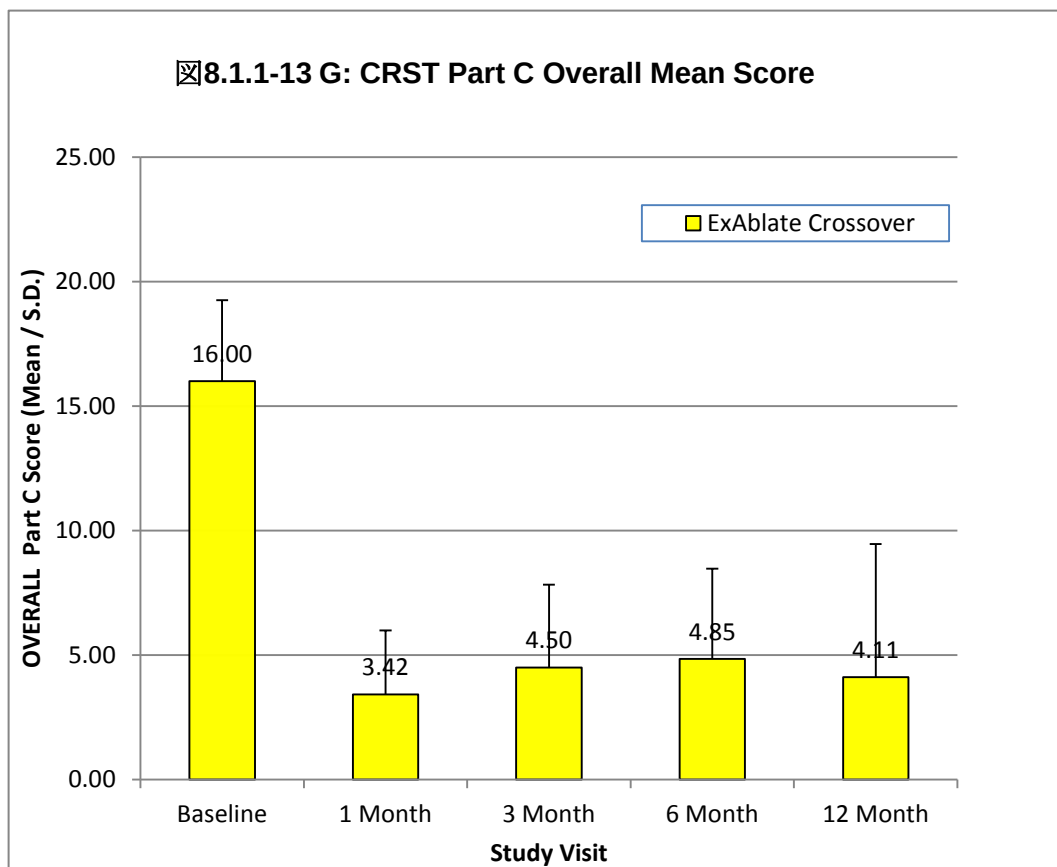


8.1.1-13 E: CRST Part C Working Score



8.1.1-13 F: CRST Part C Social Activities Score



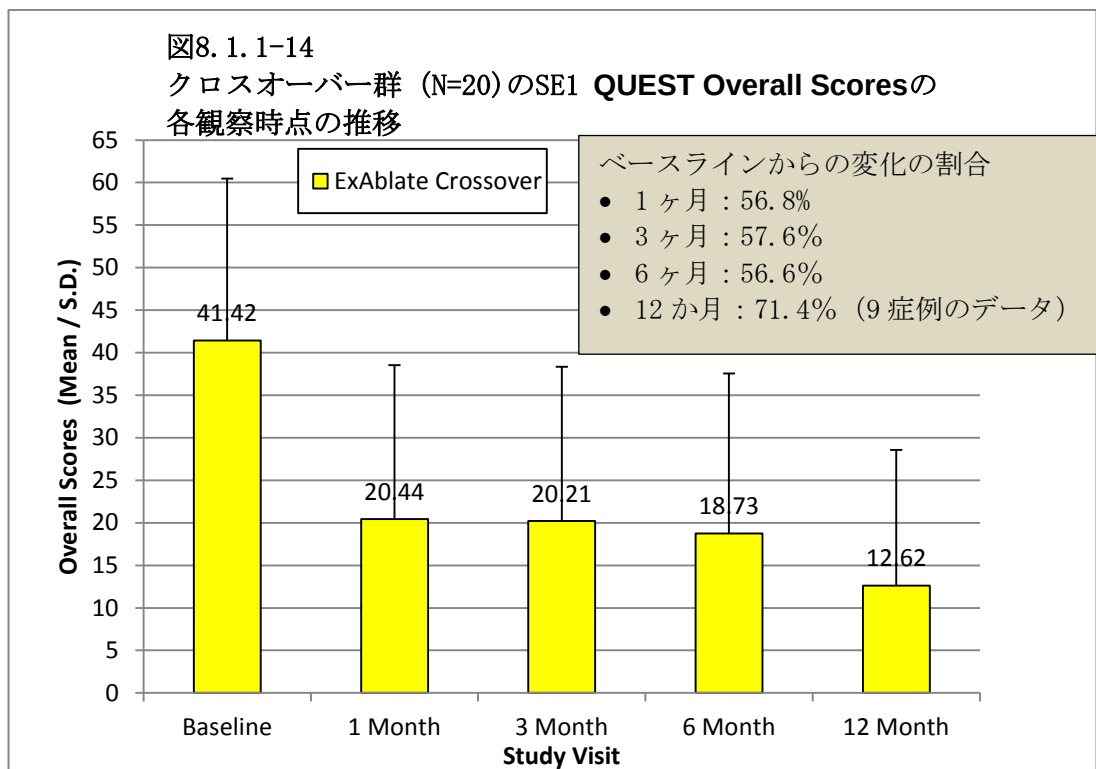


7) 追加的な有効性評価：QUEST の総計スコア

下表 8.1.1-47 及び図 8.1.1-14 に結果を示す。QUEST の総計スコア平均のベースラインからの改善率を試験群と比較すると、試験群の3ヶ月時点は47.7%、6ヶ月は45.6%、12か月は51.7%の改善率であり、クロスオーバー群の改善率のほうが良好であった。

各 Dimension で見ると試験群と同じく Physical, Psychosocial が、59～65%であり、試験群の51～69%と同程度と言える。

表 8.1.1-47 QUEST スコア総計のベースラインからの変化(クロスオーバーN=20)			
Visit/Mean		スコア	ベースラインからの変化
Baseline	Mean	41.42	
1 Month	Mean	20.44	56.8%
3 Months	Mean	20.21	57.0%
6 Months	Mean	18.73	56.6%
12 Months (N = 9)	Mean	12.62	71.4%



8) 有効性評価指標に関する試験群との比較

クロスオーバー群はシャム対照群の3ヶ月観察終了後に本治療を受けた被験者であり、各施設としては本装置の治療に慣れた段階での治療となる。いわゆるラーニングカーブの効果があられると思われる。試験群のITT N=55、一方クロスオーバー群はN=20と被験者の数に差はあるが、試験群とクロスオーバー群の比較は、ラーニングカーブ効果の傾向を把握する観点から意味がある。以下3ヶ月観察時点の改善率の比較である。

- 主要有効性評価 PE (CRST PartA(Tremor)+Part B(Motor function) : 試験群が47.7%であり、クロスオーバー群は53.5%
- CRST Part C Activities of Daily Living(ADL) : 試験群が64.9%であり、クロスオーバー群は72.9%
- QUEST, Quality of Life: 試験群が47.7%であり、クロスオーバー群は57.0%
- CRST Part A の Posture : 試験群が72.2%であり、クロスオーバー群は75.8%

9) 安全性プロファイル

表8.1.1-48にクロスオーバー群で発生した有害事象を示す。危害の重大さで件数区分した。クロスオーバー群20被験者のうち、18被験者に総数75件の有害事象報告があった。被験者あたり平均3.6件(最大8件)であった。危害の重大さでみると、軽度が61件(81%)、中程度が13件(17%)、重度が1件であった。この重度の有害事象は、治療後8ヶ月の時点で発生した心臓系の疾患であり、本装置とは関連しない事象として区分

された。

治療から有害事象発生までの時期で区分（30 日以内、31-90 日の間、91 日後以降の 3 つの期間で区分）した有害事象の件数を試験群は表 8.1.1-49 に示す。91%が 30 日以内に発生し、解決している。これらの有害事象のほとんどは治療手順に関する事象で、定位脳固定フレーム、IV ライン、尿道カテーテル、剃髪、閉所恐怖症などに関することであり、又手術中に被験者からの応答を絶えず確認することから、視床破壊術に共通したしびれ/刺痛などの被験者からのフィードバックも事象に含まれている。表 8.1.1-50 に全有害事象の一覧を示す。

DSMB（データ安全性モニタリング委員会）の区分に従った各有害事象区分の件数を表 8.1.1-51 に示す。

- 一過性事象（TRANSIENT Events）：発生後 72 時間（3 日）以内に解決した事象。
- 本治療に関連しない事象（Events UNRELATED to ExAblate）：本装置又は本治療には関連しないと担当医師により判断された事象。
- 本治療に関連した事象（Procedure Related events）：重度でない事象がほとんどであるが、解決には 1 週間から 3 ヶ月と長くかかる。疲れ、虚弱、頭痛などである。
- 視床破壊・刺激術に共通の事象（THALAMOTOMY related events）：既存の外科的治療法破壊術・刺激術の文献で広く報告されている事象。

症状が回復しておらず継続中の有害事象は 16 件/9 被験者である。

表 8.1.1 - 48 クロスオーバー群の有害事象:危害の重大さによる区分		
危害の重大さ	ExAblate Crossover	
	件数	被験者数 (N=20)
軽度	61 (81%)	16 (80%)
中程度	13 (17%)	7 (35%)
重度	1 (1.3%)	1 (5%)
総計	75 (100%)	18 (90%)
一過性又は機器に関連しない事象	42 (56%)	

表 8.1.1 - 49 発生時期ごとの有害事象発生状況		
発生時期	件数 (総数 75 に対する割合)	被験者数 (総数 20 に対する割合)
治療後 30 日以内	68 (91%)	18 (90%)
治療後 31-90 日	3 (4%)	2 (10%)
治療後 91 日以上	4 (5%)	2 (10%)
合計	75 (100%)	18 (90%)

表 8. 1. 1-50 身体系統、疾病により区分した有害事象発生件数マップ

身体系統	疾患	軽度		中程度		重度	
		件数 (%)	被験者数 (%)	件数 (%)	被験者数 (%)	件数 (%)	被験者数 (%)
心循環系	高血圧	1 (1%)	1 (5%)	1 (1%)	1 (5%)	0	0
	脳室周囲の収縮	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
胃腸系	口の渇き	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	味覚異常	2 (3%)	2 (10%)	0	0	0	0
	吐き気/嘔吐	3 (4%)	3 (15%)	1 (1%)	1 (5%)	0	0
総合	疲れ	1 (1%)	1 (5%)	1 (1%)	1 (5%)	0	0
	筋骨格系の虚弱	1 (1%)	1 (5%)	1 (1%)	1 (5%)	0	0
感染	風邪	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
筋骨格系	虚弱	2 (3%)	2 (10%)	0	0	0	0
	測定障害	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	アンバランス	2 (3%)	2 (10%)	1 (1%)	1 (5%)	0	0
	ふらつき	1 (1%)	1 (5%)	1 (1%)	1 (5%)	0	0
神経系	運動失調	2 (3%)	2 (10%)	2 (3%)	2 (10%)	0	0
	測定障害	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	認識障害	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	めまい	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	構音障害	2 (3%)	2 (10%)	1 (1%)	1 (5%)	0	0
	ふらつき	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	記憶障害	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	腕の振るえ	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	しびれ/刺痛	10 (13%)	7 (35%)	0	0	0	0
	感覚異常	2 (3%)	2 (10%)	0	0	0	0
	動きの鈍化	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
痛み/不快感	頭痛	5 (7%)	5 (25%)	2 (3%)	2 (10%)	1 (1%)	1 (5%)
	照射に伴う痛み	4 (5%)	4 (20%)	2 (3%)	2 (10%)	0	0

表 8. 1. 1-50 身体系統、疾病により区分した有害事象発生件数マップ

身体系統	疾患	軽度		中程度		重度	
		件数 (%)	被験者数 (%)	件数 (%)	被験者数 (%)	件数 (%)	被験者数 (%)
定位脳固定フレーム	ピン部分出血	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	ピン部分浮腫	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
	ピン部分痛み	4 (5%)	4 (19%)	0	0	0	0
	眼瞼下垂症	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
前庭障害	めまい	3 (4%)	3 (15%)	0	0	0	0
	回転性めまい	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
前庭系	めまい	1 (1%)	1 (5%)	0	0	0	0
合計		61	16 (80%)	13	7 (35%)	1	1 (5%)

表 8. 1. 1-51 事象区分ごとの件数と全 75 件に対する割合 (%)

DSMB による事象区分	件数	割合
一過性事象	26 件	35%
本治療に関連しない事象	16 件	21%
本治療に関連した事象	13 件	17%
視床破壊・刺激術に共通の事象	20 件	26%

8.1.2 海外ピボタル臨床試験成績のまとめ

本試験の主要有効性は、振戦の程度及び運動機能、日常生活上の機能の状態をスコアにて査定するために開発され国際的に広く使われている CRST (Clinical Rating Scale for Tremor、振戦症状に対する臨床的評価尺度) の Part A (静止時、姿勢時、動作時/企図における振戦の程度を 0~4 の 5 段階で査定) と Part B (書くこと、円形・直線を描くこと、水を注ぐの動き (Motor function) を治療後 3 ヶ月の観察時点に実施した結果 (スコア) を用いる。本治療を実施した試験群と、一連の治療手順は踏むものの治療のための集束超音波照射はゼロにして治療を行ったシャム対照群の 2 つの母集団が有意に異なることを統計的に示すため、設定した帰無仮説/対立仮説に関して両側 $\alpha=0.05$ 、Wilcoxon rank-sum t -検定を用いて統計解析した。

コアラボの評価者による CRST ビデオを用いた主要有効性評価は、試験群では 47.7% の改善、一方シャム群では -0.07% であり、両母集団の P 検定は $p<0.001$ であることから、設定した有意水準 $\alpha=0.05$ の条件のもと帰無仮説 H_0 が棄却され、本治療は本態性振戦に有効と結論付けられた。

QUEST を用いた 2 次的有効性評価においても、シャム対照群と比較して臨床的に意味のある QOL 改善率 48% が得られている ($p<0.001$ と統計的に有意な違いが認められている。)。同様に 2 次的有効性評価の指標である CRST のパート C (振戦症状が日常的機能に影響する度合いを評価するもので、話すこと、流動食以外の摂食、流動食を口に運ぶこと、衛生管理、脱着衣、筆記、社会的活動などの機能についての評価) であるが、試験群では 64.9% の改善、シャム群では 3.2% の改善と顕著な差であった ($p<0.001$)。

本試験の適用患者は、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薬剤難治性の本態性振戦と診断された患者とした。更に、①安定した投薬期間中の CRST 評価尺度の測定が、利き手で 2 以上の値の振戦の程度であること、②両側性四肢振戦を有していてもよい、③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て、CRST の Part C 能力障害セクション (ADL) の項目 16~23 のいずれかにおいて CRST スコアが 2 以上であることし、振戦とそれに伴う機能障害が比較的重症な患者を対象とし、集束超音波による対側視床破壊を適用した。症状として明らかな振戦の抑制のみならず、ADL 及び QOL の改善にも効果があるとの結果であった。

安全性の評価項目とした有害事象は概ね良好な結果であった。207 件総数 (試験群 181 件、シャム対照群 26 件) のうち、99.5% は危害の重大さが軽度又は中程度であり、機器・本治療に関連した重度又は生命を脅かす事象は発生していない。有害事象の多くは、アンバランス (平衡異常)、しびれ・刺痛、めまい、頭痛、不安定であり、これらは既存の視床破壊術・刺激術でも報告されている予期する事象である。本治療に関連のある事象は 15 件の報告であったが、類似治療法の視床破壊術・刺激術で報告されている電極挿入・埋め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、又、本態性振戦の疾患固有の有害事象もない。2 件の SAE 区分の有害事象が報告されている。内 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生じており、3 ヶ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 (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が、治療 6 週間後の時点で本装置に関連しないと結論付けられた。

筆記する、コップを掴むなど意図した動作、腕を保つなど姿勢時に振戦症状を呈する本態性振戦は、症状が他人からは見えにくいこともあり、個人的に症状に苦しみ、日常的に不自由な生活を強いられる。治療の第一選択である薬物治療は、投与の期間が長くなるにつれ段々と効果が減じ、又耐えられない副作用にも悩まされる傾向にある。このような病歴が長く症状が改善されないため、飲食・筆記・着衣・衛生の日常生活活動に介助をあてにせざるを得ないような状況にある患者に対し、次の選択肢は外科的治療である。既存の外科的治療の刺激術（DBS）は 保守がやっかいであり、扱いにくく、高価である。一方片側破壊術は、治療効果はあるものの、穿頭手術が必要であり、標的とする領域の位置精度、壊死した組織の周りの浮腫の範囲が広がることによる副作用を生じやすいなど、破壊術の手法に伴う課題がある。このような状況を考慮すると、本装置は破壊術に関する技術的ブレークスルーとなり得る。穿頭処置、電極挿入又は電離放射を必要とせず、直接に MR 画像で焼灼する標的領域を確認し治療が実施できること、治療効果が治療中・術後に直ちに分かる利点を持つ。

8.1.2.1 臨床的なリスク／ベネフィット

(1) 対象患者と既存の治療パラダイム

疾患の特性と治療パラダイム：

本態性振戦は成人における不随意運動をきたす一般的な疾患であり、ゆっくりと進行する神経疾患である。飲食や筆記時などの随意運動中に起こる腕や手の振戦（姿勢時、運動/企図時）が主な症状である。パーキンソン病（振戦）と異なり、静止時振戦は少ないと言われている。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。本試験では、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患者を対象とした。本態性振戦を初め運動障害疾患では単独又は複数の薬剤による内科的治療を第一選択にすることは、試験実施国（アメリカ、カナダ、韓国）と本邦においても同じである。日本神経治療学会による「標準的神経治療：本態性振戦」の III 章 治療・総論では、Pahwa R ら(*)が提唱した治療アルゴリズムをもとに「本態性振戦の治療パラダイム (Fig. 1)」を示す。この治療パラダイムでは、ADL(activities of daily living)への影響が少ない場合の生活指導・抗不安薬の服用から開始し、振戦による日常生活動作、仕事、社会生活への障害常時ある中程度の振戦症状の場合に定期的に服用する薬物療法を開始する。薬物療法の効果が少ない場合や重症度の場合に外科的治療を適用する。振戦の部位は上肢にもっとも多くみられ日常生活動作・仕事への障害が大きいため、通常の治療アルゴリズムは上肢振戦を中心に考える。治療方針検討では、重症度など以外に、振戦の部位（上肢、頭部、声帯など）、社会的必要性、心不全などの合併症、認知症の有無を考慮し、高齢者では発症率が高く症状進行速度が速く機能的予後は必ずしもよくないなど、薬物療法は手術療法などの適用について慎重に対応する、と記載している。

(*) Pahwa R, Essential tremor: differential diagnosis and current therapy.
Am J Med 115:134-142, 2003

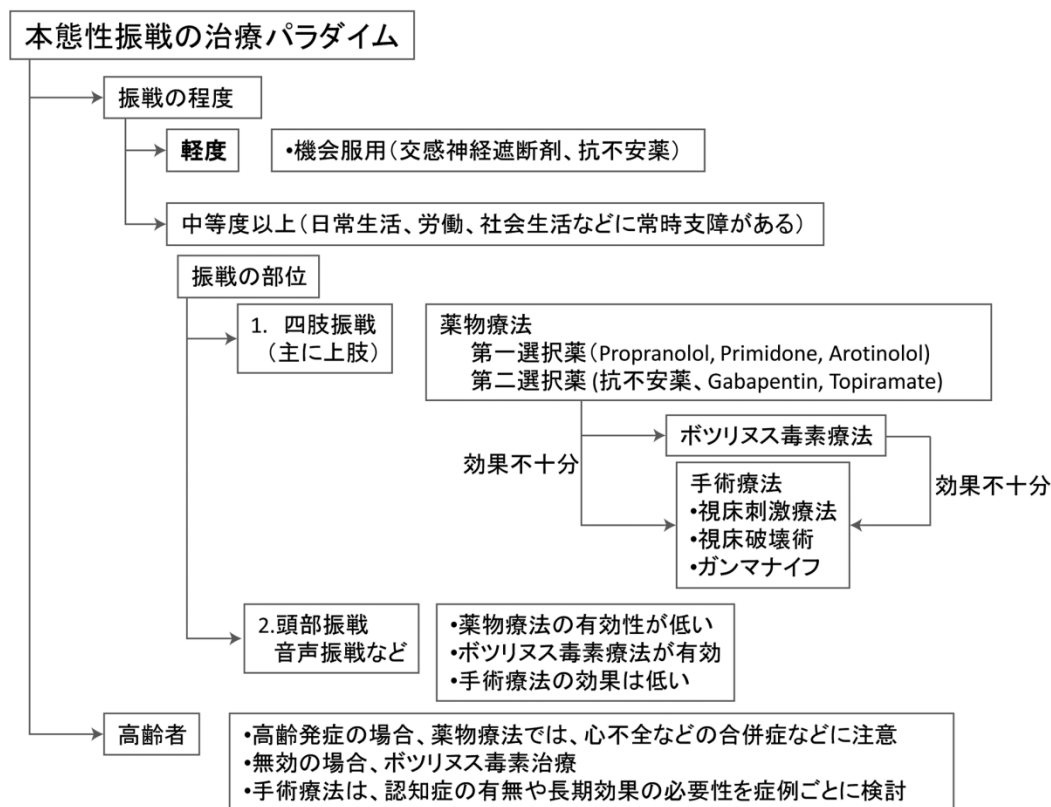
治療薬に関して：

この「標準的神経治療：本態性振戦」は、American Academy of Neurology(AAN：アメリカ神経学会，2005 年)を参照しており、各国の承認状況などから使用する治療薬剤に差異がありえるが、欧米と本邦での基本的な治療のアルゴリズムは同じと言える。

AAN では推奨レベル A として、抗てんかん薬の Primidone、 β 遮断薬の Propranolol 及び Propanolol LA としている。これに対し「標準的神経治療：本態性振戦」IV 章治療：薬物療法では、第一選択薬は β 遮断薬の Propranolol、Propanolol LA および Primidone としている。なお本邦で唯一薬事承認を取得している Arotinolol も第一選択薬としているが、国内で開発され欧米では上市されていない事情がある。

本ピボタル臨床試験では、選択基準 #4 として「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）又はプリミドンを第 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。」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。

このように、欧米と本邦での第一選択治療薬は大きな差はないと言える。「標準的神経治療：本態性振戦」の V 章治療：外科治療では、「薬物治療に抵抗する振戦が適応になる。」と記載しており、本ピボタル臨床試験での本装置の適用と同じであり、本装置を用いた集束超音波を用いた視床破壊術による外科的治療の、既存の治療ストラテジーにおける位置づけは、既存の類似の外科的治療（視床破壊術、視床刺激術）と同じである。



日本神経治療学会「標準的神経治療：本態性振戦」より引用

(2) 既存の外科的治療

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。本治療は視床破壊術に区分される外科的治療であるが、標的組織の熱凝固の物理的な原理は既存の視床破壊術とは異なる。以下に既存の外科的治療がもつ課題を述べる。なおガンマナイフによる定位放射線治療 視床破壊術は穿頭による定位脳手術に伴うリスクが高い高齢者や抗凝固剤治療を受けている患者などに限定されているのが現状であることから、比較対象から除いた。定位・機能神経外科 治療ガイドライン第2版においても、「良好な治療効果が報告されつつあるが、効果が現れるまで数週間から数か月かかる。また、進行性の神経障害など、重篤な遅発性の副作用の報告もあり、有効性を論ずるにあたっては長期観察のデータが必要」としている。

- **脳深部刺激術 (DBS)：** 1990年代から視床破壊術の代替法として普及してきた。留置した複数の電極の信号強度・タイミングをプログラム可能であり、症状の状況に応じて刺激を調整できる利便性に優れている。しかしながら、多接触電極1本（又は複数）、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）を恒久的に体内に留置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続ける必要があり、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。よって、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の交換が必要である。インプラント部品の故障発生もあり、インプラント経過年数が増大するにつれて故障率の上昇する可能性もある。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。特に若い患者には、部品の体内留置と体外装着の外見上の見栄えから治療を躊躇することもある。

最近ではMRIコンパチブルのDBSの薬事承認も出てきてはいるが、体内に電極、IPGを留置するため、DBSによる治療を受けている患者はMRIによる検査が禁忌である。振戦の症状が段々と悪化し治療薬の効きがなくなり日常生活に支障をきたすのは、発病後10-20年の長い年月の後であり、DBSの外科的治療を受ける年代はその他の疾患もあり、MRI検査ができないのは臨床上も問題と言える。

- **高周波破壊術：** 標的とする部位の組織を熱破壊する根治療法である。高周波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。

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。本装置のようにリアルタイムにMR画像・温度情報のフィードバック、及び患者の神経的検査のフィードバックのもと、治療効果を最適とする位置を検出する手法とは異なる。

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。これに対し、本装置はフェーズドアレイトランスデューサの技術を用いて、標的領域にシャープな焦点プロファイル（半値幅1.5mm*1.5mm*3mm程度の焦点サイズ）を形成するため、超音波エネルギーのサーマルエフェクトによる細胞熱凝固の領域制御に優れる利点をもつ。

(3) 有効性に関する既存の外科的治療との比較検討

1) 患者への臨床的ベネフィットの観点からの比較

患者への臨床上のベネフィットの観点から、本治療法と上記既存治療法との概念的な比較を下表 8.1.1-52 に示す。

表 8.1.1-52 既存治療法との比較			
	本装置	脳深部刺激術	高周波破壊術
侵襲度	非侵襲	侵襲：穿頭術	侵襲：穿頭術
麻酔	覚醒下治療 (患者とのコミュニケーションを取ることが必要)	IPG 埋め込み時は 全身麻酔下手術	電極挿入の穿頭手術 時は局所麻酔
標的位置特定	MR 画像/温度リアルタイム モニタ及び患者の神経的検 査リアルタイム反応	微小電極記録による生理的な反応	
治療法	超音波エネルギーの熱による細胞壊死	常時刺激が必要 (根治的な細胞破壊でない)	ジュール熱による細胞壊死
他の医療機器及び日常機器との相互作用	術中 MR 装置との互換性のある機器以外の使用は不可	術後、医療機器使用の制約、日常機器への注意が必要	

- ✓ 侵襲度：本装置は経頭蓋で超音波を脳内の標的領域に集束させる非侵襲的な手術であり、脳内に電極を挿入、IPG を体内留置する既存の外科的治療法と比べ、患者への負担は小さい。
- ✓ 麻酔：本装置は覚醒下において患者の反応をインタラクティブに確認しながら行う治療手順である。定位脳固定フレームを使うため、鎮静・鎮痛剤を使用することもあり得るが、患者への負担は小さい。
- ✓ 標的位置特定：MR 画像データと患者の神経的徴候検査を併用してリアルタイムに標的位置の確認、調整が可能である。この調整は熱の細胞への影響が可逆的な温度範囲で行うことができるため、術者にとっても臨床的な負担は少ないと言える。

- ✓ 治療法：超音波エネルギーを用いて細胞の熱凝固壊死を生じさせる根治的な治療法（破壊術）である。一度の外科治療で即時治療効果が得られることによる患者へのベネフィットは刺激術にはないメリットである。
- ✓ 他の医療機器及び日常機器との相互作用：脳深部刺激術は刺激装置 IPG を体内に留置するため、術後では他の医療機器の使用、日常生活における電気機器への患者自身による注意が必要である。ボストン・サイエンティフィック社バーサイス DBS の添付文書では以下としており、患者の医療検査・治療の制約、日常生活での弊害のデメリットが生じるリスクがある。
 - 磁気共鳴装置とジアテルミを併用禁忌
 - 碎石術、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、植込み型刺激装置を併用注意（原則禁忌）
 - 金属探知機、盗難防止装置、空港の手荷物検査機器、IH 式電気炊飯器、マッサージ治療、その他電磁干渉・強力な磁力を持つ機器への日常生活での注意喚起

2) 本態性振戦治療ガイドラインからの引用

- 「定位・機能神経外科 治療ガイドライン第 2 版」で引用する文献によると、既存治療法の治療効果は、DBS の振戦症状の臨床評価尺度による評価で 60-90%改善としている。本態性振戦は姿勢時振戦が特徴的であることから、振戦の程度の評価として CRST Part A Posture に対するスコアで治療効果を評価することが多い。本試験のこの Part A は 72.2%の改善であり、既存法と同様の振戦症状改善の治療効果と言える。
- 本態性振戦治療ガイダンス American Academy of Neurologists Society (AAN) の 2005 年/2011 年では、視床 DBS 治療の有効性について、“unilateral DBS in a randomized population showed a tremor improvement of 60-90% on the CRST with negligible placebo response and significant tremor reduction.” The postural and kinetic tremor combined showed a 67% improvement unilaterally. とあり、単純な比較はできないが本ピボタル試験での Postural component の 72%改善は、DBS と同程度と言える。
- 本態性振戦治療ガイダンス American Academy of Neurologists Society (AAN) には、視床破壊術の有効性に関し、thalamotomy reduces limb tremor in 80-90% of subjects with ET and in another study that the tremor was completely or almost completely gone in 73% of patients. Other studies have reported an 88% improvement in action tremor, a 77 % improvement in posture tremor, and a 56% improvement in handwriting and drawing 3 months post procedure との報告している。定位・機能神経外科治療ガイドラインでも同様の数値を引用している。本ピボタル試験では、CRST スコアの改善は 72%であるが、機能の改善の評価も含め何かしらの改善があったとする被験者は 90%であり、本装置の集束超音波破壊術の治療の有効性は視床破壊術と同等と言える。

3) 個別製品 St. Jude Medical 社 DBS との比較

「定位・機能神経外科 治療ガイドライン第 2 版」では、「高周波視床破壊術と視床刺激術（Vim-DBS）の振戦の抑制効果は両者で有意な差はないが、機能改善の患者評価は

Vim-DBS のほうが高く、高次脳機能障害、歩行障害、運動麻痺などの副作用は合併症の発生率は Vim-DBS で有意に低かった (50% vs 14%)」としており、ここ 10 年は Vim-DBS の外科的治療法の適用が優勢である。よって、本ピボタル臨床試験の有効性に関し、FDA の PMA 審査報告書 (*) をもとに DBS の臨床試験との比較を行った。対象は今年 6 月に FDA PMA を取得した St Jude Medical 社 Brio Neurostimulation System (PMA#:P140009) である。この PMA 審査報告書を用いる理由として、①本ピボタル臨床試験と同じく片側治療のデータがある、②実施された臨床試験は GCP 適合でありデータの信頼性が担保されている、③振戦症状の評価に同じ CRST を用いた Blind 評価方法を採用している、ことによる。

(*)SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA

http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140009b.pdf

Dominant Limb side を治療した被験者の CRST PartA Posture の数値結果を比較したのを図 8.1.1-15 に示す。

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、

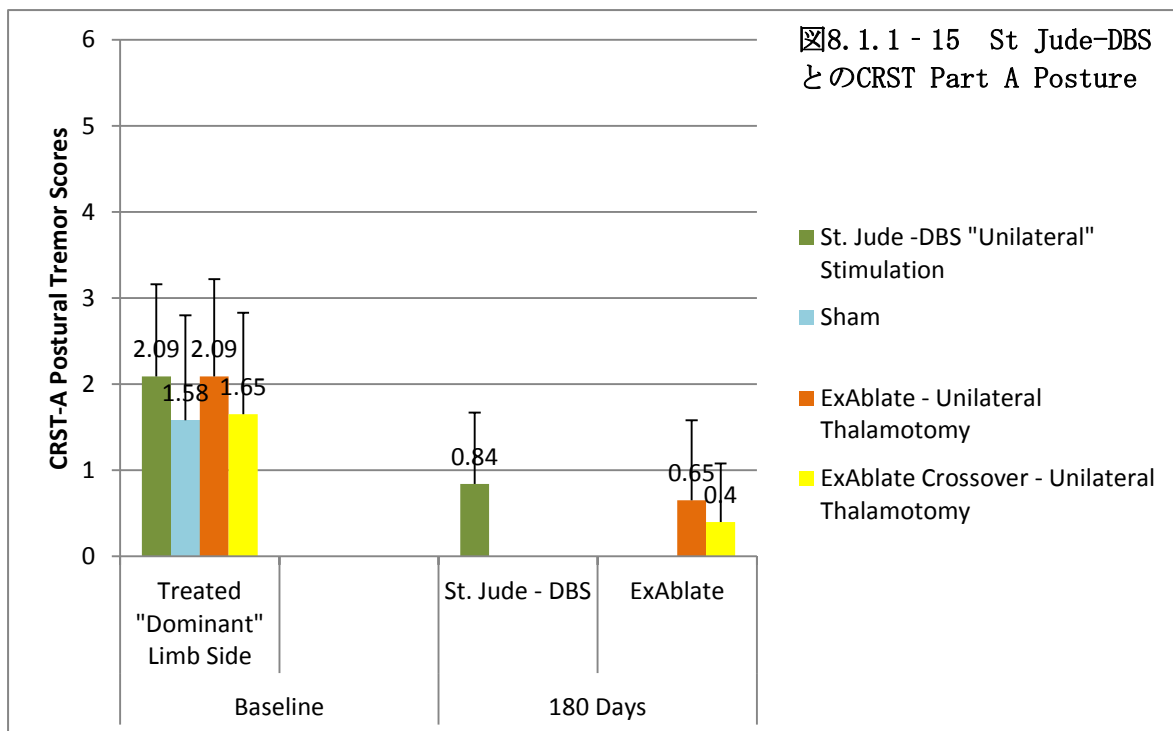
St. Jude-DBS : 66%

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%

であり、本装置による集束超音波視床破壊術が若干良好有効な結果を示している。後述するが、Cross over 群でより良い結果が得られているのは、担当医師の本治療に対するラーニングカーブ効果によるものと推定している (本資料 8.1.1(20)を参照)。

なお St. Jude の DBS 装着後の CRST 評価は DBS を On とした時と Off とした時の CRST スコアの差分を用いる。



本態性振戦の治療では、振戦症状の改善にとどまらず、食事、排泄、着替え、洗面、歯みがき、整髪、移動、入浴など日常生活で繰り返す、基本的かつ具体的な日常生活活動（ADL:Activities of Daily Living）の改善が患者の精神的苦痛を緩和し臨床的なベネフィットをもたらすの指摘もある(*)。

(*) D. Lorenz, D. Schwieger, H. Moises, and G. Deuschl, “Quality of life and personality in essential tremor patients,” *Mov Disord*, vol. 21, 2006, pp. 1114-8

CRST の Part C は ADL を評価する指標として使われており、本ピボタル臨床試験でも 2 次的有効性評価に用いた。St. Jude 社 DBS の PMA 審査報告書には、Bilateral Stimulation の Stimulation off と On の比較であるが、同じく Part C の総スコアのデータがある。片側視床破壊術である本ピボタル臨床試験の試験群とクロスオーバー群の Part C 総スコアの経緯と以下表 8.1.1-53 に比較を示す。

表 8.1.1-54 CRST PART - C 総スコアの比較			
	St. Jude-DBS Bilateral Stimulation	本試験 : 試験群	本試験 : クロスオーバー群
ベースライン	16.3	16.45	16.00
6 ヶ月時点	Stim off: 14.3 Stim on: 5.2	6.24	4.85
12 か月時点	Stim off: 14.7 Stim on: 4.6	6.09	4.11

本ピボタル臨床試験は対側視床破壊術治療にも関わらず、クロスオーバー群の ADL 改善は両側刺激を行った DBS と同等の改善を示している。

4) 日常生活機能の改善について

本ピボタル臨床試験の有効性評価として、日常生活での機能改善を CRST の Part C の各項の改善度合いを表 8.1.1-54 に示す。観察時期 3 ヶ月時点において、シヤム対照群では改善は見られなかったが、試験群では、スコア 0 又は 1 と大きく改善した被験者の割合が 53~82%、何かしらの改善があったのが 56~84%であり、この改善効果は 12 か月観察でも同様であった。

表 8.1.1-54 CRST PART - C の各項の改善度合い (試験群 N = 55)			
	観察時期	改善が認められた症例数 (%)	“0” / “1” に改善された症例数 (%)
Eating	3Months	46 (84%)	38 (69%)
	12 Months	47 (86%)	41 (75%)
Drinking	3Months	48 (87%)	45 (82%)

	12 Months	47 (85%)	37 (67%)
Hygiene	3Months	46 (84%)	40 (73%)
	12 Months	47 (84%)	36 (65%)
Dressing	3Months	39 (71%)	37 (67%)
	12 Months	36 (65%)	34 (62%)
Working	3Months	43 (78%)	41 (75%)
	12 Months	46 (84%)	38 (69%)
Social Activities	3Months	31 (56%)	29 (53%)
	12 Months	36 (65%)	35 (64%)

被験者の QOL の測定に用いた QUEST の結果では、Physical（身体動作に関する支障）の項目で 54%、Psychosocial（精神衛生上での支障）で 66%の改善が試験群で見られた。

本ピボタル臨床試験では、CRST を用いて振戦症状を評価し、対側視床破壊術治療とした。既存の刺激術（DBS）・視床破壊術共に対側四肢の本態性振戦に対する治療効果が有効であること、両側視床破壊術は構音-嚥下障害のリスクが増すことから片側視床破壊術が治療ルーティンであること（定位・機能神経外科 治療ガイドラインより）から、本ピボタル臨床試験も対側破壊術とした。上記 CRST PartC 及び QUEST の 2 次的有効性評価結果は対側破壊術でも患者の ADL 改善には貢献することを示唆している。臨床的ベネフィットは既存治療法と同等以上と言える。

5) ガンマナイフによる定位放射線手術（破壊術）について

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）が必要となり、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、ガンマナイフによる視床破壊術の適用は少なく、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のが臨床的な状況である。既存の外科的治療法の医療的な環境では、穿頭手術を必要としない非侵襲の外科的治療を、高いリスクを承知の上で選択せざるを得ない患者層もある。非侵襲手術法であり、即効性があり、既存の治療法と同等以上の振戦抑制効果及び機能改善をもたらす本装置は、このような患者への選択肢となり得る。

以上、本治療法は既存の外科的治療法と比較において、振戦の症状改善及び日常生活活動の改善効果は同等以上であり、かつ患者の治療に伴う負担をより軽減できる臨床的ベネフィットを有しており、薬物治療の効果が低い難治性本態性振戦患者にとって、非侵襲的な即効性のある新たな外科的治療法の選択肢として有用なものであると考えられる。

(4) 臨床的リスクに関する既存の外科的治療との比較検討

1) 本装置の臨床的安全性プロファイル

本ピボタル臨床試験の安全性に関するまとめに記載したように、本装置による新しい視床破壊術の安全性プロファイルは良好である。試験群で報告のあった有害事象は、本装置との関連はないと区分された重度の有害事象の 1 件を除き、軽度・中程度の危害の重大さに区分される。

- 視床破壊術／刺激術に関連する予期されるリスク
本装置は視床の標的とする神経核を熱凝固する視床破壊術であり、しびれ/刺痛、めまい、不安定、頭痛、高血圧症、吐気／嘔吐は、破壊術／刺激術に共通する予期される有害事象である。PMDA のホームページで公開されている既存の外科的治療法の添付文書にもこれらは予期された、又は一過性の神経症状として記載されている事象である。これらの事象は外科的治療法に伴う起こり得る一過性の事象として管理が可能な臨床的なリスクと言える。
- 機器／治療手順に関連するリスク
尿管カテーテル挿入、緊急時対応の IV ライン装着、MR ガントリー内長時間滞在に伴う姿勢維持、超音波エネルギーの経頭蓋照射など、本装置及び治療手順に関する事象は、試験群及びシヤム対照群にて報告されている。これらも本装置による外科的治療法に伴う起こり得る一過性の事象として管理が可能な臨床的なリスクと言える。
- MR ガイド下集束超音波治療に関するリスク
ExAblate 2000 の添付文書に記載されている有害事象は以下であり、皮膚熱傷が両使用目的に共通の予期される有害事象であるが、本装置ではトランスデューサと頭皮間を温度管理された循環脱気水で満たす方式であることから、皮膚熱傷のリスクは極めて低く、本ピボタル臨床試験及びこの試験に先立つ Feasibility 臨床試験 ET001 でも報告はない。
 - ✓ 使用目的「症候性子宮筋腫の症状の改善」：皮膚熱傷、仙骨神経障害、腸管損傷
 - ✓ 使用目的「有痛性骨転移がんによる疼痛の緩和」：皮膚熱傷、神経障害、超音波照射に伴う疼痛、骨折

2) 本態性振戦治療ガイドラインからの引用

- 本態性振戦治療ガイダンス American Academy of Neurologists Society (AAN) の 2005 年/2011 年では、視床 DBS 治療の安全性について Safety for DBS showed 28 (18%) of adverse events were related to malfunction of the DBS equipment, lead displacement and even one death associated with intracerebral hemorrhage. Other side effects include dysarthria, disequilibrium, paresthesias, weakness, headache, lead dislodgement, ischemia changes, generalized motor seizures, and decreased verbal influence. Many of these side effects resolved with time or with adjustment of the stimulator setting としており、DBS は視床領域の治療に伴う共通した有害事象に加え、穿頭手術・埋め込み部品に起因した有害事象の発生率を 18%としており、機器に関するリスクが高いとの指摘である。
- 定位・機能神経外科治療ガイドラインでは、DBS の安全性に関しては視床破壊術に比較して副作用や合併症の発生率は低い、との推奨があるが、7 章 DBS 装置にかかわる合併症に以下の記載があり、機器に関するリスクを考慮する必要を明確に指摘している。

- ✓ DBS のリード線、機器に関連する合併症や皮膚びらん、感染症に留意すべきである（推奨グレード B）
- ✓ DBS システムの埋め込み後は、電磁波、電流を発生する装置、機器への接触に注意が必要である（推奨グレード B、C）
- ✓ 2006 年以降の報告では、DBS の機器に関する合併症は 4.0～9.7%であり、頭蓋内電極の迷入、脱落、電極、延長コードの断線、コード線、刺激装置埋没部の皮膚潰瘍、感染、アレルギー性皮膚反応、刺激装置の故障、などがある
- メドトロニクス社アクティバ RC の PMDA 審議結果報告書の p28 には、「本邦のガイドラインによれば、従来の外科的治療法である凝固術は永続的な合併症が 10%前後、死亡率が 1%以下であるとされているのに対して、DBS は永続的な合併症が 3%前後、死亡率が 0.6%以下とされ、STN-DBS 及び GPi-DBS は凝固術と比較して安全である旨が記載されている。また、DBS においては、植込み装置に関する合併症（感染、機器の破損・移動等）が起こり、約 10%の再植込み手術が必要になることがあり、・・・」との記載がある。刺激術の安全リスクでは、植込み装置に関する合併症を考慮する必要があることが分かる。
- 本態性振戦治療ガイドライン American Academy of Neurologists Society (AAN) の 2005 年/2011 年は視床破壊術の安全性に関して、Safety for thalamotomy includes adverse events that occur with thalamotomy in 14-47% of subjects and 16% of the events did not resolve. Events included permanent hemiparesis and speech difficulty, as well as transient speech and motor function, dysarthria, verbal or cognitive deficit, weakness, confusion, somnolence, and facial paresis と合併症発生率が 16%と高いことを指摘している。
- 視床破壊術は視床刺激術と同じく穿頭手術が必要な侵襲的手術であり、それに伴うリスクがある。定位・機能神経外科治療ガイドラインでは、「2006 年以降の報告にみられる定位脳手術における脳内出血合併症の発生率は 0～5.0%であり、症候性の出血は 0～2.0%である。」としており、DBS 及び高周波視床破壊術において最適位置の検出に用いる微小電極記録に関して、「微小電極記録は脳内出血の合併症を増加させるが、出血合併症の防止には、電極の穿刺回数を減らすことが勧められる」と脳内出血の合併症を臨床上考慮すべきリスクとしている。本ピボタル臨床試験では、脳内出血の合併症報告なかった。

3) 個別製品 St. Jude Medical 社 DBS との比較

有効性と同様、今年 6 月に FDA PMA を取得した St Jude Medical 社 Brio Neurostimulation System (PMA#:P140009) の PMA 審査報告書による臨床試験での安全性（有害事象報告）との比較を行った。

有害事象の危害の重大さは、本ピボタル臨床試験と同じく FDA 規制の定義に従っていることから、SAE: Serious Adverse Events の件数を数値的な比較として用いた。下表 8.1.1-55 に示すよう、St. Jude-DBS は 15 件発生に対し、本ピボタル臨床試験では 1 件である。St. Jude-DBS の 15 件は、被験者 127 名に対して SAE と判断された 34 件から、Unrelated to study or surgery とされた 19 件（死亡 3 件、他の医療処方のために入院した 16 件）を除いた。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。
 定位・機能神経外科 治療ガイドライン第2版(2012年)には、DBSに伴うその他の合併症として、けいれん発作、Confusion(意識障害)、空気塞栓に留意すべきである(推奨グレードB)としており、DBS装置にかかわる合併症に加えて、注意を促している。

表8.1.1-55 Serious Adverse Events - Device/Procedure Related	
ExAblate (Total Events =1) - IDE G120246	DBS - P140009 (Total Events = 15)
One (1) Continuation of Mild Tingling in Fingers	Three (3) - Infections
	Three (3) - Intracranial Hemorrhages
	Two (2) - Wound dehiscence
	One (1) - Air embolism
	One (1) - Intracranial edema paresis
	One (1) - Pneumocephalus
	One (1) - Seizure
	One (1) - Stroke
	One (1) - Worsening of Pre-existing condition
	One (1) - Right hemiparesis (device-related) requiring hospitalization

以上、本装置による集束超音波による視床破壊術は、既存の外科的治療法(視床破壊術、視床 DBS)との比較において、視床破壊・刺激に伴う共通の有害事象は同様に発生するリスクはあるものの、装置及び手技に起因する安全性プロファイルは、非侵襲手術である本装置が勝っていると言える。

8.1.2.2 既存治療ダイアグラムにおける本装置の位置づけ

本ピボタル臨床試験では主要有効性評価 CRST において試験群とシャム対照群とで統計的に有意な差異が検証され、本装置による集束超音波の支障破壊術の振戦の症状改善の有効性が実証された。又、2 次的有効性評価項目においても主要有効性評価結果を支持する良好な結果が得られ、振戦症状の改善に相関して ADL、QOL も対照群と比較しても有意な改善が認められた。

良好な安全性プロファイルも確認されている。報告された有害事象総件数 207 件の 99.5% が危害の重大さは軽度・中程度であり、本装置・治療に関連する重度な危害の有害事象は発生していない。

既存の外科的治療法である視床破壊術、視床刺激術(DBS)との比較においても、St Jude 社の DBS の臨床試験データとの直接の比較結果も含め、既存外科的治療法と同等以上の有効性があると言える。安全性に関しては、既存の外科的治療法が視床破壊・刺激に伴う予期する有害事象に加え、穿頭手術を伴う電極リードの脳内挿入、機器の体内留置など機器に伴う合併症のリスクが高いのに対し、非侵襲である本装置では機器・手技に関する合併症のリスクが格段に低いことが比較検証で分かった。集束超音波による定位脳破壊術を提

案する本装置は、既存外科的治療法と同等以上の臨床的有効性があり、非侵襲かつクローズドループ治療手順を採用することで、機器・手技に伴う安全リスクを低減した新しい外科的治療法と言える。

これらのことから、本治療法は難治性本態性振戦患者の症状を緩和させる新しい視床破壊術の外科的治療として重要な選択肢となりうるといえる。既存治療ダイアグラムにおける本装置の位置づけを概念的に示したのを図 8. 1. 1-16 に示す。薬物治療で効果がない難治性の本態性振戦患者に対し、次に取りうる外科的治療法の新しい選択肢（First line）との位置づけを想定している。

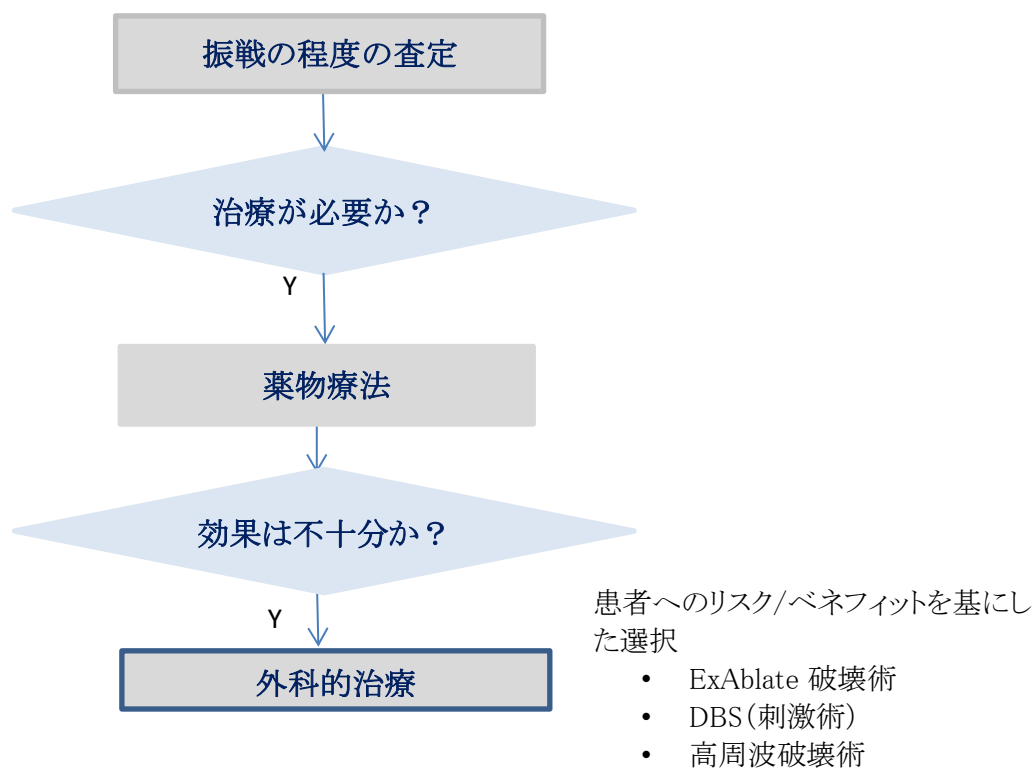


図 8. 1. 1-16

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）

8. 1. 2. 3 外国において実施された臨床試験データの外挿について

前項までに述べた臨床試験成績は、すべて海外で実施されたものである。そこで、当該臨床試験成績の本邦への外挿性について、以下4項目に分けて説明する。

(1) 本装置適用における人種差

本装置と作動原理が基本的に同じである MR ガイド下集束超音波治療 ExAblate 2000 は 2009 年に本邦での薬事承認を既に得ており、日本人患者への適用の実績も多くある。このことも踏まえ、以下に記載するよう本品による治療は人種による体格差等が有効性、安全性に影響を与えるものではないと言える。

- 本装置の治療テーブル（患者を載せる治療台）：荷重 130kg の制限があり、患者の身体の大きさの制限がある。しかし、この荷重制限(130kg)が日本人にとって不利になるとはいえない。
- 超音波照射経路：MR 画像を基に計画し、照射中も MR 画像でモニタリングする。MR への適用は、人種による身体的大きさの影響はないため、この選択基準が日本人にとって不利になるとはいえない。
- 頭蓋骨の均一性／厚さ：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の補正アルゴリズムを適用する。これにより頭蓋骨の厚さ・硬さの個人差は収差補正にて吸収できる。この収差補正アルゴリズムの概要を本資料 3.2(1) 2) に、非臨床試験による検証を本資料 4.2.7(6)に記載した。本装置搭載に収差補正アルゴリズムは、1024 のトランスデューサエレメント数に応じ頭蓋骨表面を再分割して計算するため、頭蓋骨の厚さの分布に応じた補正は十分可能である。

表 8.1.1-4 に各施設における試験群とシャム群の被験者数を示すが、本ピボタル臨床試験には韓国の施設が参加しており、試験群では 21.8%、シャム対照群では 15.8%の ITT 数を確保している。米国が主な被験者の構成ではあるが、20%を超えるアジア人が含まれおり、同じアジア圏内である韓国人を 20%含む本ピボタル臨床試験の 55 症例試験群及び 20 症例クロスオーバー群の照射において、収差補正がうまく機能しなかった例は報告されていない。本装置を用いた本邦での臨床研究も 3 か所で実施されているが、これらの施設において頭蓋骨に起因し治療が行えなかったとの報告はない。非臨床試験での収差補正の検証結果及びピボタル臨床試験、更に本邦での臨床研究の結果から、日本人にとって不利になるとはいえない。非臨床試験での検証に加え、臨床応用からも頭蓋骨の人種差が本治療に影響することはないと言える。

空洞部分が多い頭蓋骨の場合、頭蓋骨での超音波の反射・吸収が相対的に増えるためトランスデューサの機械的位置調整、照射時間の調整等治療時間が長くなる／操作の熟練度の必要性が高まる。この影響を最小限にするため、本ピボタル臨床試験の除外基準#31 SDR が 0.45 (+/-0.05) 以下を設けた。この除外基準にてスクリーニングフェイルとなった被験者の内訳を以下に示す。韓国の施設 [redacted] ではこの SDR の値が規定値以下のためのスクリーニング段階にて除外された被験者はいなかった。

医療機関	SF Group 1 (N=7)	SF Group 2 (N=2)
[redacted]	0	0
その他5施設	1 ([redacted]) 4 ([redacted]) 2 ([redacted])	2 ([redacted])

2014 年以降、本邦の医療機関において本品を使用した本態性振戦患者の臨床研究が 5 施設で 44 症例以上実施されており、SDR 値を 0.3 (±0.05) と 0.25 を下限値としている。これからも本ピボタル臨床試験の結果を本邦に外挿する際、頭蓋骨の特性による人種差は本品の治療の有効性、安全性に影響しないと言える。

この収差補正はスネルの法則をもとにした近似的な補正であり、本資料 3.2(1) 2) で記載したように超音波ビームの入射角度が  を超えると補正限界を超えるため、その経路に該当するエレメントをオフ（照射しない）とする。つまり頭蓋骨の厚さ／均一性より、設定する標的領域（照射焦点）位置のトランスデューサの幾何学的な配置で決まる自然焦点からのずれが大きくなるに従ってシャットダウンするエレメントが多くなり、治療に必要な照射エネルギーが足りなくなる。又、頭蓋骨を構成する海綿骨成分が緻密骨成分に比べて多くなると、頭蓋骨での超音波吸収、反射が多くなり、これも治療に必要な照射エネルギーが足りなくなる要因の一つとなる。本資料 4.2.7(1)に示すよう、焦点位置を自然焦点位置から電子的に変位するに従い照射エネルギーの効率が低下する。このようなことから、電子的に焦点位置を標的位置に合わせるステアリングを行う前に、トランスデューサの自然焦点位置に標的位置を合わせ込む手順が、照射エネルギーの不足により標的位置の温度が十分上昇しないことを防ぐために必要であり、頭蓋骨の密度が低い患者の場合には、この合わせ込みの調整時間が多くかかることは生じえる。

以上、本ピボタル試験の結果からも人種の違いは本装置の有効性、安全性に影響を与えないと言える。

(2) 内的要因

治療標的領域：本試験で用いた経頭蓋骨集束超音波による視床領域（Vim 核）の組織熱焼灼は、既存の外科的治療である視床破壊術（高周波）、視床刺激術と同等な治療手法であり、これら既存治療法の刺激部位又は破壊部位に関して日本人とそれ以外の民族との差に関する臨床の文献はなく、「定位・機能神経外科 治療ガイドライン第 2 版（2012 年）」、「標準的神経治療：本態性振戦、日本神経治療学会」においても人種差を論じてはいない。脳機能、解剖学的構造、治療標的とする領域の大きさ及び病態にも差はないと言える。Vim 核の特定は患者個人に依存するところがあり、MR 画像の AC-PC ラインを元に脳アトラス手法で位置を特定し、更に患者の神経的徴候の反応から調整する手法を取る。この治療手順は本邦においても同様である。

出血傾向等：除外基準とした項目は、頭蓋内出血、脳血管障害など治療に伴う予期しないリスクを考慮した項目を含めている。既存の外科的治療法では、定位・機能神経外科 治療ガイドライン第 2 版に「定位脳手術における脳内出血合併症の発生率は 0～5.0%」との指摘があり、St. Jude Medical 社 DBS の FDA/PMA 審査報告書、関連文献でも脳内出血の事例がある。電極リード・微細電流記録リードに伴う脳内出血のリスクがあることが背景にある。ただ定位・機能神経外科 治療ガイドライン、標準的神経治療：本態性振戦のガイドラインでも、本邦の患者に特徴的な脳内出血リスクがあることの指摘はない。本ピボタル臨床試験では定位脳固定フレームのピン部での出血が有害事象として報告されているが、脳内出血は起きていない。

(3) 対象患者

薬物治療：本試験では、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患者を対象とした。本態性振戦を初め運動障害疾患では単独又は複数の薬剤による内科的治療を第一選択にすることは、試験実施国（アメリカ、カナダ、韓国）と本邦においても同じである（標準的神経治療：本態性振戦、日本神経治療学会、III治療・総論の Fig.1 本態性振戦の治療パラダイムを参照）。用いる薬剤は各国の承認状況などから異なる場合もあり得るが、薬剤に差異があったとしても、それが本品の有効性、安全性に影響を及ぼすものではない。

その他の適用基準：

- 臨床試験に関する FDA 規制から 22 歳以上の規定としたが、臨床的な制約からではない。年齢による適用制限でなく、治療照射毎に実施する神経学的徴候検査に反応可能であり異常を感じた場合に照射停止ボタンを作動できること、及び難治性に該当していることが本質的に必要である。この対象患者の適用基準は本邦においても該当するため、添付文書(案)の禁忌・禁止欄に「以下事項に該当する場合は本装置による治療を行わないこと：治療中、医師・介添者との会話ができない。治療中、異常な感覚を感じた場合に、医師・介添者に伝えられない。照射停止ボタンを押すことができない。」を記載した。医師によりこれらに該当しないと判断された患者への適用は、警告に該当せず、使用上の注意の項目を考慮した上で可能である。
- 治療中、医師・介添者との会話が必要なことから、小児への適用は想定していない。本品は薬物療法で十分な効果が得られていない患者への適用を使用目的又は効果としているため、この観点からも小児を含め若年層の患者は本品の適用にはならないとの考えである。
なお本資料(13)人口統計学的データに示すよう、被験者の平均年齢は 71 歳である。難治性（薬物療法で十分な効果が得られていない患者）であること、本態性振戦は高齢者で進行が速いことから、本邦においても比較的高齢者が対象となる。
- 本ピボタル臨床試験の除外基準#27：妊娠又は授乳中、は本邦でも適用すべきであり、添付文書案に記載した。

本試験の除外基準：除外基準とした項目は、頭蓋内出血、脳血管障害など治療に伴う予期しないリスクを考慮した項目、神経学的徴候検査を実施するため、その検査が難しい臨床的な状態にある患者本試験での主要有効性評価の観点から規定した項目なのであり、アジア圏である韓国も含めた試験実施国の医療環境に固有の事項は含まれていない。MR 装置を併用使用するため MR 装置の禁忌・禁止に該当する事項も含めるが、この点に関しても本邦とピボタル臨床試験実施国との差はない。

本装置の本邦での適用のための除外基準案については、本資料 5 項 添付文書（案）の警告、禁忌・禁止、使用上の注意の設定根拠にて示した。

(4) 対側視床破壊術

本ピボタル臨床試験は片側視床破壊術治療とし両側 Vim 核への治療は行っていない。既存の視床破壊術での両側破壊時の重篤な合併症のリスクが指摘されていることを考慮してである。本ピボタル臨床試験は片側視床破壊と限定しており、本治療による両側破壊時の安全リスクの評価は行っていない。

本資料8.2.1で分析したパーキンソン病、本態性振戦への既存の外科的治療法の文献には両側破壊術の適用の事例があり、文献PD#10の報告は、「59名が両側DBS、14名過去に

支障破壊術を受け反対側DBSを行った。その内37名（31.6％）で軽度の合併症があった。頭皮感染症のため3名が一時的に電極を取り除く処置を受けた。」とある。視床破壊術を行った患者への反対側の視床破壊術は適切な期間（数年）を設けること、更に反対側への視床刺激術（DBS）も有効であり、合併症の安全性を考慮しても臨床的ベネフィットはある、との報告である。

しかしながら十分な臨床データがあるとは言えないことから、本装置では対側刺激を前提に添付文書(案)を作成した。定位・機能神経外科 治療ガイドライン第2版においても、推奨グレードDと高いエビデンスレベルに基づくものではないが、「両側破壊術は重篤な構音障害や嚥下障害をきたす可能性が高く勧められない」としており、「両側手術が必要な場合には両側刺激術が勧められる（推奨グレードB）、破壊術の対側の刺激術の併用や両側刺激が効果的で安全である」としている。

対側視床破壊術とした今回のピボタル臨床試験では、振戦抑制の効果のみならず、ADL及びQOLの改善も伴う結果であり、本邦に適用する場合も対側視床破壊と限定しても、難治性本態性振戦患者の臨床的なベネフィットは大きいと判断する。

本ピボタル臨床試験では、除外基準#29 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、としている。本品による治療効果の評価に他の外科的治療の影響が入らないよう脳深部刺激術、定位脳アブレーションの影響を完全に排除した被験者母集団とするためである。脳深部刺激術は可逆的であることから、治療効果が減弱した患者に本品の視床破壊術を適用することの安全リスクはほとんどないと予想される。また定位脳アブレーションは非可逆的に組織を壊死させるため、過去に振戦以外の症状改善のために治療を受けた患者への本品の適用も安全リスクはないと言える。ただ視床破壊術を受けた経緯のある患者は、合併症併発のリスクもあり両側破壊術にならないよう注意が必要である。

(5) 治療手法に伴うリスク管理

本治療の集束超音波による組織熱焼灼の標的領域は視床（本態性振戦治療ではVim核）である。視床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と共に、姿勢や運動の調整の機能があり、運動障害振戦の治療の標的とするVim核の近傍には、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）などの神経核が存在している。照射位置が4-5mmずれると近傍神経組織に損傷を及ぼすリスクが伴う。

このような背景から、本装置の開発コンセプトとして「安全な治療手順の確立」を掲げている。具体的には、① 熱による組織反応の影響が可逆的な範囲に留まる低レベルの超音波出力により、集束超音波焦点位置が標的とする領域に1mm以内の誤差に入るようMR画像上でリアルタイムに微調整を行い確認すること、② 更に照射毎に患者の神経的徴候の検査により治療効果及び他の神経核への影響がないことを確認しながら、照射位置の微調整／照射出力の増加を進めるクローズドループ手順を採用している。事前撮像のMR画像情報と微小電極を挿入して生理学的反応を記録し最適位置を探索する既存の高周波破壊術と異なる治療手順を開発コンセプトとしている。

この「安全な治療手順の確立」の開発コンセプトと具体的な手順フローに関して、担当医療従事者への情報提供、及びトレーニングの実施が必要である。本邦においてもこれ

らに基づいた治療上の注意事項の添付文書等による情報提供とトレーニングを実施することにより、本邦導入時に十分な有効性、安全性を保障するようにする。

(6) 振戦症状の再発について

視床破壊術を適用した患者の振戦症状の再発の可能性に関し、申請者としては十分なデータを持っておらず現時点では根拠ある説明ができないが、既存の外科的治療法である高周波破壊術・脳深部刺激術の臨床実績も含め、定位・機能神経外科治療ガイドライン等の学会ガイダンスに従うべきとの見解である。

(7) 手技

クロスオーバー群20症例の有効性は、試験群55症例よりよい結果を示している。

- 主要有効性評価 PE (CRST PartA(Tremor)+Part B(Motor function) : 試験群が 47.7%であり、クロスオーバー群は 53.5%
- CRST Part C Activities of Daily Living(ADL) : 試験群が 64.9%であり、クロスオーバー群は 72.9%
- QUEST, Quality of Life: 試験群が 47.7%であり、クロスオーバー群は 57.0%
CRST Part AのPosture : 試験群が72.2%であり、クロスオーバー群は75.8%

定位脳破壊術自体は実績のある臨床的に確立された外科的治療法ではあるが、リアルタイムMR画像と患者反応によるクローズドループ治療手順に基づく集束超音波破壊術は新しい手技である。よって治療効果を上げるには本治療の手順を理解し習得した上で、かつある程度の熟練（トレーニング）も必要であろう。クロスオーバー群の本装置による治療有効性がすべての項目で試験群の結果より良好であったとの結果は、本装置の使用手順のラーニングカーブの効果を示す面もあると言える。よって本邦の臨床の場に導入するには本装置による手技のトレーニングが必要と考える。

(8) 本邦での臨床研究

本資料 1 項 1.2.3.2 臨床研究に記載したように、本邦においても本装置を本態性振戦患者に適用する臨床研究が実施されており、臨床研究の成果が関連学会・医学雑誌に掲載されている。代表事例として参考文献#8 (MRI 誘導経頭蓋集束超音波治療、阿部圭市ら、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、先端医療技術研究所) として添付するとともに、治療実績 3 症例の概要を以下に述べる。

- 高度の振戦のため独歩自立生活が行えずに要介護生活、プロプラノロール等の投与治療の効果を認めない難治性本態性振戦。53℃まで温度上昇させ凝固を行い、術直後より振戦は改善。経過観察においても振戦の症状の改善は維持。
- クロナゼバム、トピラマートの投薬治療の効果が見られない 20 年来の難治性本態性振戦。56℃まで温度上昇させ凝固を行い、術直後より振戦はほぼ消失した。
- 生まれつきの難治性振戦患者。59℃まで温度上昇させ凝固。初回の治療で振戦の軽快は認めたが残存したため、照射位置をずらして再度照射。遠位筋の振戦は軽快したが近位筋の振戦が残存し、1 mm照射位置を変更して再照射を実施。術後より振戦は軽快した。

集束超音波を用いた視床破壊術は、既存の高周波による破壊術、ガンマナイフによる破壊術とは異なる技術を用いた新しい破壊術である。運動障害の外科的治療としては、破壊術に代わり DBS による刺激術が主流となりつつあるが、侵襲的であり、インプラント

部品の保守・交換など患者への負担から、本治療による破壊術への関心が高い。上記新百合ヶ丘総合病院／東京女子医大に加えて、[REDACTED]でも本装置を用いた臨床研究が進んでいる。[REDACTED]年[REDACTED]月時点で[REDACTED]症例程度の実績となっている。

上記臨床研究の安全性、有効性を第三者的に評価してもらうため、下記メンバーからなる DSMB 会議を 2016 年 6 月 27 日に DSMB 会議を開催し、38 症例の安全性、有効性データのレビューを実施した。

DSMB メンバー：[REDACTED]

DSMB IMPRESSION:

The DSMB reviewed the available efficacy data analysis of the ET002J cohort alongside the pivotal study data and concluded that the outcomes were very similar to that of the pivotal study. The DSMB expressed no concerns with the data.

- 有害事象は、本ピボタル臨床試験で予期する（非重篤な）有害事象のみであり、重篤な有害事象、予期しない有害事象発生の報告はない。
- 36 症例の有効性評価データをまとめており、本ピボタル臨床試験の試験群、シャム対照群、クロスオーバー群との比較結果を図に示す。図中、ExAblate Japan は本邦の臨床研究を示し、12 か月時点での症例数は 2 症例と少ない。

図 8.1.1-17：主要有効性指標 PE の比較

図 8.1.1-18：2 次的有効性指標 SE1 QUEST（QOL 評価）の比較

これより、主要有効性指標及び生活の質を測定する 2 次的有効性指標 SE1 (QUEST) 共に、ピボタル臨床試験と同等以上の有効性を示す結果が得られている。

上記、本項で述べてきた事実及び考察を総合的に踏まえ、韓国を含む外国で実施された本ピボタル臨床試験を本邦における評価のために外挿することは妥当であるとする。

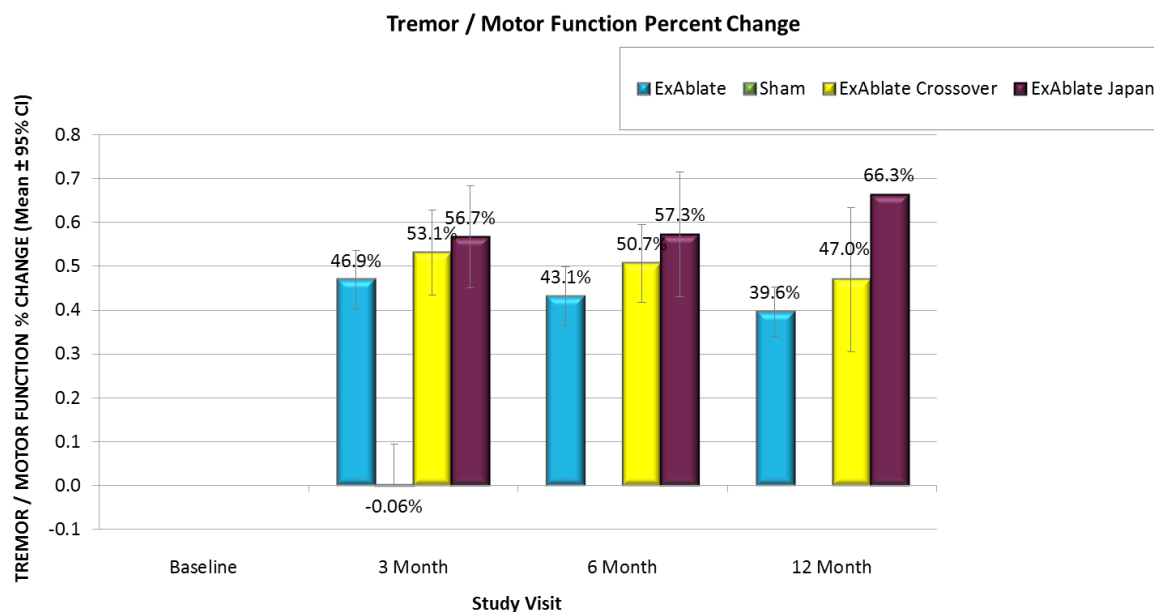


図 8. 1. 1-17 主要有効性指標 PE
FDA ピボタル臨床試験と日本の臨床研究の比較

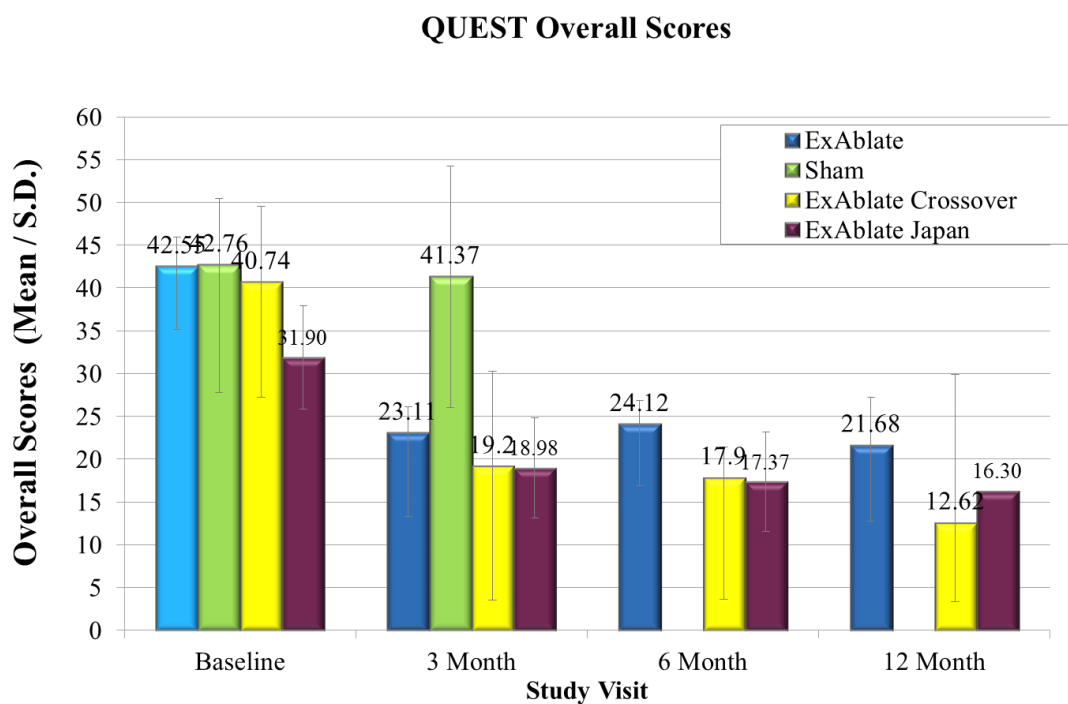


図 8. 1. 1-18 2 次的有効性指標 QUEST (QOL の評価)
FDA ピボタル臨床試験と日本の臨床研究の比較

8.2 臨床評価

8.2.1 臨床評価の結果

(1) 評価の背景及び臨床データの特定

1) 運動障害振戦疾患における視床の臨床的位置づけ

視床は、大脳基底核（黒質、被殻、淡蒼球内節・外節、視床下核などから構成）→視床→運動大脳皮質など運動ループ回路形成の中継点の役割をしており、正常で滑らかな運動を制御する役割の一環をなしている。この運動ループの異常は運動障害の症状を起し、運動障害の一つである振戦症状も視床領域の神経核が関与している。

パーキンソン病（振戦）では大脳基底核－視床－大脳皮質、小脳性振戦は前運動野と小脳視床路、本態性振戦/ホルムス振戦は小脳－下オリーブ核系運動ループにおける異常が病態機序とも言われ、いずれにしても視床部位（Vim 核、Vop 核など）は定位脳手術による振戦症状の改善の標的領域である（*）。本装置で治療対象とする「振戦」は、この運動障害、特に不随意運動疾患の一つの症状である。この振戦は視床の破壊術又は刺激術で症状改善があることが数多くの臨床データが示している。

（*） Stereotactic Neurosurgery for Tremor, Johannes D. Speelman et al, Movement Disorder, Vol.17, suppl. 3, 2002 S84-88

2) 本ピボタル臨床試験の位置づけ

薬剤難治性の本態性振戦患者に対する本装置を用いた本ピボタル臨床試験により、以下が検証できた。

- 集束超音波による新しい視床破壊術の確立
- その安全性プロファイルの確立
- 運動障害振戦の代表的な疾患である本態性振戦の症状改善と機能改善の有効性

3) 類似治療法との比較考察

本治療と類似の既存外科的治療法には、脳深部刺激術（DBS）、定位脳高周波破壊術などがあり、運動障害振戦を呈する疾患として本態性振戦以外の疾患にも適用されている。視床領域を照射標的とする本装置を本態性振戦以外の疾患にも適用拡大であることを検証する手法として、類似医療機器に関する本邦の治療ガイドライン、国内外の文献、既存類似医療機器の添付文書を評価報告の臨床データとして検討した。類似治療法との比較を表 8.2.1-1 にまとめる。類似治療法としては、視床領域を標的とした運動障害振戦の抑制に使用目的を限定し、ガンマナイフによる視床破壊術は穿頭による定位脳手術に伴うことから、比較対象から除いた。

- 使用目的：難治性運動障害振戦の症状の外科的治療として、視床（Vim 核が主）を標的に細胞破壊又は刺激により症状を改善する使用目的は 3 者とも共通であり、同等である。臨床的な位置づけも同一である。
- 技術的特性：使用目的を達成するための動作原理は 3 者とも異なる。本装置は視床破壊術に区分はされるが、熱焼灼に用いるエネルギー、作動原理は既存法とは異なる。既存法も視床破壊術と刺激術と作動原理が異なっており、この技術的特性の違い

いは、本装置の適用疾患を拡大のための臨床評価には直接影響しない。

既存の脳深部刺激術（DBS）・定位脳高周波破壊術は穿頭手術又は全身麻酔を必要とし、かつ侵襲的な手法であり、本装置は非侵襲である。この差は安全性においては考慮すべきであるが、本装置の適用疾患を拡大のための臨床評価には直性影響しない。

- 生物学的特性： 本装置及び既存の脳深部刺激術（DBS）・定位脳高周波破壊術共に、使用目的の達成は、生体との物理的な作用によるものであり、生物学的な特性が有効性には影響しない。

表 8.2.1-1 既存外科的治療法との比較			
項目	本申請品	視床刺激術	視床破壊術
使用目的	本申請にて、「視床を標的とし、本態性振戦、パーキンソン病の難治性運動障害（振戦）の症状の緩和」とする予定であり、既存の視床刺激術より対象患者は狭くなるが、使用目的自体は同じである。	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振戦、パーキンソン病に伴う運動障害の症状軽減（既承認品の添付文書を出典）	薬事承認品が特定できなかったが、脳深部刺激術と同様の患者を対象とした臨床実績がある。但し合併症のリスクから両側破壊術は適用されなくなった。
技術特性： 部位アクセス手段	非侵襲。経頭蓋による集束超音波照射	穿頭手術が必要。2 mm径程度の電極の留置、IPGの埋め込みが必要	穿頭手術が必要。2 mm径程度の電極を挿入
技術特性： 標的組織変質	熱凝固（54～60℃／20～30秒）	継続治療（疾患の進行に合わせた電気刺激の調整が必要な場合あり）	熱凝固（70～80℃、60秒高周波）
標的位置の最適化	MR 画像上脳アトラス位置特定と患者反応	MR 画像による脳アトラス位置特定と微小電極記録・患者反応による調整	
単回治療 継続治療	単回治療	継続治療（疾患の進行に合わせた電気刺激の調整が必要な場合あり）	単回治療
予期する有害事象	視床領域治療に伴う一過性有害事象（神経障害、構音障害、感覚異常、バランス障害等）	• 穿頭手術合併症 • 視床領域治療に伴う一過性有害事象（神経障害、構音障害、感覚異常、バランス障害等） • 埋め込み後の機器故障 • 他機器との電磁波障害	• 穿頭手術合併症 • 視床領域治療に伴う一過性有害事象（神経障害、構音障害、感覚異常、バランス障害等）

本治療は視床刺激術に大きくは区分されるが、既存法とは異なり非侵襲である。既存法では、①2 mm径程度の大きさを持つ電極の挿入のための穿頭手術、②最適な標的位置を見つけるために行う生理学的反応記録のためのマイクロ（～25 μ 径）又はマクロ（～1

mm径)電極の挿入、による脳内出血のリスクを伴う。
 高周波破壊術では、2 mm径ほどの電極リードを用いた電磁場による温度分布の広がりによる熱凝固組織近傍の浮腫に起因した有害事象のリスクもある。
 視床刺激術は、標的神経核の細胞を永久的な壊死に致しめるのではなく、細胞反応が可逆的な範囲で刺激強度を調整する手法のため視床破壊術より合併症の出現頻度は低い。しかし刺激に対する耐性・疾病の進行に伴う刺激プログラムの調整、刺激を切った直後に強い振戦が生じるリバウンド減少がみられることがある。電極リード、IPG を体内留置するため、部品の定期的な交換、他の電気機器との電磁波障害発生のリスク、部品を留置することの特に若年層患者の心理的な抵抗などがある。

既存外科的治療法と比べ、標的領域へのアクセス方法、標的位置の最適化の手順及び標的組織の焼灼法が異なるため、手術に伴う合併症及び機器に付随する安全リスクのプロファイルは既存法と異なる。本資料 8.1 に記載のとおり本ビボタル臨床試験により、既存外科的治療法と比べ、機器・手技に関連する有害事象が少なく、機器に関連した危害の重大さが重度である有害事象は本ビボタル臨床試験ではゼロ件であった。視床 Vim 核を標的とした運動障害振戦の症状改善は、振戦の抑制のみならず、ADL/QOL の改善効果も、既存法と同等以上の治療有効性があるとの結果であった。この結果をもとに、既存治療法に関する臨床データの分析から視床領域を標的とした振戦症状の改善の対象疾患の追加検討を、臨床評価の手法にて実施することは、臨床的に現実性があると考えられる。

4) 臨床データの特定（第一段階）

表 8.2.1-2 臨床データの特定一覧表				
	区分	概要	有効性	安全性
①	臨床経験	定位・機能神経外科治療ガイドライン第 2 版 (2012 年 12 月日本定位・機能神経外科学会)	レ	レ
②	文献検索	PubMed にて、2011 年～2015 年の文献調査	レ	レ
③	臨床実態	既存の類似医療機器（脳深部刺激術）の添付文書	レ	

- ① 視床部位を標的とした視床破壊術・視床刺激は、本装置の使用目的とする運動障害振戦の外科的治療法として数十年に及ぶ実績があり、本邦の経験豊富な臨床医による治療ガイドラインが出されている。この治療ガイドラインを臨床経験に基づく裏付けのあるデータとして使用した。具体的には機能神経外科的治療に関するガイドライン「定位・機能神経外科治療ガイドライン第 2 版 2012 年 12 月」を採用した。本申請の使用目的は、照射標的部位を視床に、運動障害として振戦に限定する予定のため、このガイドラインでは、1 章 1-3 項 Vim-DSB と視床破壊術、2 章振戦 を参照した。
- ② 上記ガイドラインは 2010 年までの文献が主であるため、最近の動向を把握する必要から、医療関連文献の Data-base である PubMed にて、2011 年～2015 年の文献で、thalamus, ventralis intermedius (Vim) nucleus ablation, ExAblate, Gamma Knife, radiofrequency, cryoablation, deep brain stimulation をキーワードに検索し、18 件の文献が抽出された。
- ③ 既存の類似医療機器（脳深部刺激術：DBS）の添付文書の「使用目的又は効能」の

記載を本邦における臨床実態を示すデータとして参照した。

(2) 臨床データの評価（第二段階）

定位・機能神経外科治療ガイドライン

関連文献をシステマティックレビューに準じた方法で検索、エビデンスレベルを評価した後に、推奨グレードA～Dの4段階で区分する。この推奨グレードを臨床データの評価基準とした。

本治療ガイドラインのエビデンスレベルと推奨グレードを表8.2.1-3に示す。

この本ガイドラインで振戦の治療を扱った1章1-3項 Vim-DSBと視床破壊術、2章振戦にて、扱われている疾患と推奨グレード区分を表8.2.1-4に示す。

表8.2.1-3 定位・機能神経外科治療ガイドラインが用いた文献エビデンスレベル(EL) 分類と推奨グレード分類	
EL	分類内容
I	システマティックレビュー／メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究（コホート研究やケースコントロール研究）による
V	記述検証（症例報告、ケース・シリーズ）による
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見
推奨グレード	分類内容
A	行うよう強く勧められる、または言いきれぬ強い根拠がある。（少なくとも一つのレベル IまたはIIの結果）
B	行うことが勧められる、または言いきれぬ根拠がある。（少なくとも一つのレベル IIIまたはIVの結果）
C	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない、あるいは言いきれぬ根拠はない。（少なくとも一つのレベル VまたはVIの結果）
D	科学的根拠はなく、行うことは進められない、あるいは否定する根拠がある。

表 8.2.1-4 定位・機能神経外科治療ガイドラインによる推奨グレード		
疾病	推奨グレード：A / B / C / D	
	脳深部刺激術	視床破壊術
パーキンソン病（振戦）	B	B
本態性振戦	B	B
多発性硬化症（振戦）	C	C
重症頭部外傷後振戦	－	C

推奨グレード B としたパーキンソン病に対する本ガイドラインの治療推奨コメントは以下である。

- ✓ 薬物療法で改善が不十分なパーキンソン病の振戦に対して視床中間腹側核破壊術（Vim-thalamotomy）と Vim-DBS はともに有効で、その効果は長期的にも持続する（推奨グレード B）。
- ✓ 筋固縮、寡動、体軸症状、ジスキネジアに対する効果は期待できないので、これらの症状の改善を目的とした Vim-thalamotomy と Vim-DBS は勧められない（推奨グレード D）

推奨グレード C とした多発性硬化症と重症頭部外傷後振戦に対する本ガイドラインの治療推奨コメントは以下である。

- ✓ 多発性硬化症：視床破壊術、Vim-DBS 共に有効なことがあり考慮してもよいが、DBS では効果の減衰による頻回なプログラム変更を、視床破壊術では合併症の発生率、再発率の DBS との比較検証が不十分
- ✓ 重症頭部外傷後振戦：視床破壊術は有効であるが、永続的な合併症（構音障害、歩行障害）の発生率は高く、ADL を著しく損なうような激しい振戦の症例に限り考慮すべきである。病態から考えて、破壊手術より DBS のほうが好ましそうであるが、現在のところ large series の報告はない。

文献検索（2011-2015 年 6 月）

文献検索で抽出した 18 件の文献のリストを表 8.2.1-5（文献題名、対象疾患、治療内容を記載）に示す。

視床領域を標的とした振戦症状の外科的治療を扱ったのは、パーキンソン病の運動障害改善として、淡蒼球、視床下核（STN）、視床の比較を行った下記の 1 件のみであった。

多発性硬化症の視床破壊術、刺激術に関するここ 5 年の文献は検索にかからなかった。

表8.2.1-5の文献#9：Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease, Rodriguez-Oroz MC、Mov Disord. 2012 Dec;27(14):1718-28.

この文献は、関連文献検索を行い、有効性と安全性を集計したものであり、表8.2.1-3に示す定位・機能神経外科治療ガイドラインで採用した文献エビデンスレベルによると、上記文献はエビデンスレベルIV（分析疫学的研究）に該当する。

概要：PD患者の治療はL-ドパの治療薬管理とDBSによる外科的治療の併用が普及しており、臨床的な効果が認められている。1967年に登場したL-ドパは無動、振戦、固縮症状の改善効果が大きく、パーキンソン患者の可動性を回復、QOLの著しい改善と生活への張りを取り戻すことに貢献した。しかしながら、運動変動とL-ドパに誘発されるジスキネジア症状が問題となった。1990年代に、片側淡蒼球破壊術と淡蒼球-DBS、視床下核-DBSがこのジスキネジア症状改善になることが分かったが、PDは進行性疾患であること、外科的治療は症状改善が主目的であり、期使用の患者の追跡調査から、体軸症状（歩行障害など）、認知機能障害の問題が徐々に出てきた。5年間以上に渡る観察結果を扱った文献調査から、外科治療で効果のあった運動障害の長期観察結果を分析する。SNT-DBSは9文献（223症例）、淡

蒼球-DBSは2文献（22症例）、Vim-DBSは5文献（78症例）、淡蒼球片側破壊術は4文献（61症例）、視床片側破壊術が3文献（99症例）を対象とした。

有効性と有害事象（安全性）の要約

外科治療法	有効性	有害事象
視床下核刺激術（STN-DBS）	STNDBS：術後10年の時点でも運動障害（固縮、振戦、運動反射障害）の改善が継続	幻覚と認知機能低下、うつ、無感動、自殺念慮、構音障害、発声不全、瞼の開閉不全、体重増加など。
淡蒼球刺激術	運動機能・ジスキネージアの合併症がほとんど生じない。Lドパのオフ時の固縮と振戦症状の改善効果が大きい、歩行・姿勢安定・発声に対する効果は少ない。オン時の治療改善効果は少ない。	Lドパの治療効果の低下と、認知機能・精神的な症状低下を引き起こす。
Vim-DBS	対側性PDの振戦抑制に効果があり、7年以上効果持続するが、固縮、緩慢、体軸症状には効果がない。時間と共にPD症状のスコアは低下する。治療薬は時間経緯と共に増加するが、刺激パラメータは安定している。	主な有害事象であるジストニア、構音障害、バランス障害などは両側刺激で発生しているが、多くはない。
視床破壊術	長期に渡り対側振戦に効果がある。固縮とジスキネージア改善も期待できるが、動作緩慢と体軸症状は改善せず、ADLも改善しない。上腕振戦の長期抑制効果は87%との'91年Speelman報告がある。姿勢不安定と歩行障害悪化のため、ADLは悪化する。Lドパ副作用のジスキネージア発生は19年間の長期でもない。	

表 8.2.1-5 18 文献のリスト

#	文献名	対象疾患	治療部位、療法
1	Intracranial ablative procedures for the treatment of chronic pain	痛み	視床破壊術
2	The neurosurgical treatment of patients in dystonic state - overview of the literature	DT	淡蒼球、視床破壊術刺激術
3	Status dystonicus: a practice guide	DT	患者管理
4	Women pioneers in basal ganglia surgery	疾患の特定なし	基底核-MRE/DBS

5	Subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease: clinical aspects and mechanisms of action	PD	視床下核破壊術
6	Therapeutic stimulation versus ablation	PD	基底核、視床破壊術 刺激術 包切開術
7	Stereotactic radiosurgery for epilepsy and functional disorders	PD	定位放射線
8	What's new in surgical treatment for dystonia?	DT	淡蒼球刺激術、破壊術
9	Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease	PD	DBS-淡蒼球 DBS-STN DBS-Vim
10	New targets for DBS	PD, ET OCD、DK	基底核刺激術
11	The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease	PD	治療薬
12	Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology	ET の治療ガイドライン	治療薬、視床破壊術、ガンマナイフ、視床刺激術
13	Surgery for tardive dyskinesia	DK	淡蒼球内節刺激術
14	Mechanisms underlying the onset and expression of levodopa-induced dyskinesia and their pharmacological manipulation	PD	レボドパ副作用
15	Milestones in Parkinson's disease therapeutics	PD	治療薬
16	Hemiballismus	BA	基底核破壊術
17	Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management	Td	治療薬
18	Destructive procedures for control of cancer pain: the case for cordotomy	がん疼痛	破壊術 コルドトミー
注 PD:パーキンソン病、ET:本態性振戦、DT:ジストニア、OCD:強迫性障害 BA:バリスム、DK:ジスキネジア、Td:遅発性症候群			

(3) 臨床データの分析（第3段階）

1) 定位・機能神経外科治療ガイドラインの推奨と分析対象疾患

視床破壊術及び/又は視床刺激術の運動障害（振戦）への適用の推奨グレードをもとに、臨床データ分析を行う疾患を絞り込んだ。

推奨グレード A：該当疾患なし。

推奨グレード B：本態性振戦とパーキンソン病（振戦）が該当。

推奨グレード C：多発性硬化症と重症頭部外傷振戦が該当する。

パーキンソン病（振戦）：本態性振戦と同じ推奨グレードBであり、治療ガイドラインによると、「薬物療法で改善が不十分なパーキンソン病の振戦に対しては視床腹中間核（Vim 核）をターゲットとした治療が行われてきた。Vim-thalamotomy は 1950 年代から既に行われており、1990 年代になってより非侵襲的、可逆的な Vim-DBS が行われるようになった。」とあり、臨床的にはすでに十分な実績がある。本邦でもパーキンソン病への適用で薬事承認を取得している DBS がすでにある背景から、臨床データ分析の対象とした。

多発性硬化症：本治療ガイドラインで引用されている文献のエビデンスレベルがI, IIの高い文献があること、推奨文にて、「視床破壊術、Vim-DBS共に有効なことがあり考慮してもよいが、DBSでは効果の減衰による頻回なプログラム変更を、視床破壊術では合併症の発生率、再発率のDBSとの比較検証が不十分」と安全性面を指摘していることから、関連文献を分析し本装置の使用目的に追加すべき疾患かを検討した。

重症頭部外傷振戦：本治療ガイドラインで引用されている文献のエビデンスレベルがVであり、エビデンスレベルの高い文献がなく、2011～2016年の文献検索でも重症頭部外傷振戦を扱っている文献は見当たらなかったこと、推奨文にて、「ADLを著しく損なうような激しい振戦の症例に限り考慮すべきである。」と断言していることから、本装置への適用疾患には含めないこととした。

2) パーキンソン病（振戦）に関する文献の分析

分析に用いる文献

主文献：定位・機能神経外科治療ガイドラインにてエビデンスレベルIIの以下2つの文献を中心に分析を行った。

PD文献#1: A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor.

PD文献#2: Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression

参考文献：治療ガイドライン及び文献検索でエビデンスレベルIVの下記文献も参照した。

PD文献#3: Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease

PD文献#4: Outcome after Stereotactic Thalamotomy for Parkinsonian, Essential, and other type of tremor

PD文献#5: Long-term results of ventrolateral thalamotomy for patients with Parkinson's disease

- PD文献#6: CT guided unilateral thalamotomy with microele mapping for the treatment of Parkinson' s disease
- PD文献#7: Thalamic deep brain stimulation for tremor predominant Parkinson' s disease
- PD文献#8: Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus
- PD文献#9: Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments
- PD文献#10: Chronic electrical stimulation of the ventralis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders

PD文献#1の分析結果

- ① パーキンソン病患者の振戦の度合いの改善 (0～4のRating scaleで評価)
- 疾患毎の振戦程度を評価するRating Scoreを用いた。表8.2.1-6に示す。
 - 視床破壊術: ベースラインの平均値3.57が、治療6ヶ月時点で0.22と94%改善
 - 視床刺激術: ベースラインの平均値3.62が、治療6ヶ月時点で0.05と98%改善
 - 振戦の抑制効果は両治療法共に良好であった。
 - 破壊術群のすべての患者で振戦は完全に抑制されたが、6か月時点では6名に軽い振戦が、1名に中程度の振戦が現れた。刺激術群では、同様にすべての患者に振戦抑制効果があったが、6か月時点では1名に軽度、2名に中程度の振戦が生じていた。
 - 視床破壊術群では34患者のうち27患者、刺激術では33患者のうち30患者で、振戦の完全な抑制又はほとんど抑制が得られた。多発性硬化症患者の振戦抑制より、パーキンソン病と本態性振戦患者の振戦抑制の効果は良かった。
 - 視床破壊術群のすべての患者で振戦は完全に抑制されたが、6か月時点では6名に軽い振戦が、1名に中程度の振戦が現れた。視床刺激術群では、同様にすべての患者に振戦抑制効果があったが、6か月時点では1名に軽度、2名に中程度の振戦が生じていた。

表 8.2.1-6 Disease-specific Rating scales による振戦の度合い測定				
Tremor Grade	視床破壊術 (N=34)		視床刺激術 (N=33)	
	Base Line (治療前)	6 ヶ月後	Base Line (治療前)	6 ヶ月後
0	0	26 (PD:20, ET:6)	0	28 (PD:20, ET:7, MS:1)
1	0	1 (PD)	0	2 (PD:1, MS:1)
2	0	6 (PD:2, MS:4)	0	1 (MS)
3	13 (PD:10, ET:3)	1 (MS)	13 (PD:8, ET:3, MS:2)	2 (MS)
4	21 (PD:13, ET:3, MS:5)		20 (PD:13, ET:4, MS:3)	
注 PD: パーキンソン病、ET: 本態性振戦、MS: 多発性硬化症				

- ② パーキンソン病患者の機能改善 (共通のFrenchay Activities Indexにて評価)
- 6ヶ月後のスコアの治療前に評価したベースラインからの変化を表8.2.1-7に示す。

- パーキンソン病患者のベースラインからの変化は、視床破壊術では0.8平均であったが、視床刺激術では5.5平均であり、視床刺激術の方が機能改善効果は大きい。

表 8.2.1-7 Frenchay Activities Index の 6 ヶ月時点でのベースラインからの変化			
疾患	視床破壊術 (対象数)	視床刺激術 (対象数)	両者の相違 (95%CI)
PD	0.8+/-4.9 (23)	5.5+/-6.3 (22)	4.7(1.2 to 8.0)
ET	-0.2+/-3.3 (6)	6.4+/-3.4 (7)	6.6(2.5 to 10.7))
MS	-0.2+/-3.8(5)	0.6+/-1.3 (5)	0.8(-3.8 to 5.4)

注：Frenchay Activities Indexは、食事の用意、洗濯、部屋の明かりの元での作業、重たい家事など日常生活の15の項目、レジャー・仕事に関する項目（洗車、読書、社会活動への参加、趣味など）、その他アウトドアの活動に関する項目（ショッピング、徒歩、ガーデニング、旅行）を評価する。各項目4点法で、0～60のスコアに集計する。スコアが4点上がると、これらの項目のうち、少なくとも2つが改善されたことを示す。

③ 患者自身による評価（ET, PD, MSすべての患者を含む）

- 視床破壊術群では、8名の患者が改善を認め、22患者は全体的な機能は変わらない、4名が機能の状態は悪くなったとの自己評価であった。
- 刺激術群は18患者が機能の改善、13名が変化なし、2名が悪くなったとの自己評価であった。
- 自己評価は刺激群の患者が、破壊術群の患者より明らかに良いとの結果であり、両治療法で差を認めた（P=0.01）。

④ 有害事象（ET, PD, MSすべての患者を含む）

治療直後と6ヶ月時点での有害事象の一覧を表 8.2.1-8 に示す。

- 視床破壊術：6ヶ月後では16患者（47%、全患者数34）に有害事象発生した。この割合はこれまで報告されているのより悪い（PDで9-23%、ETで13-38%、MSで16-41%）。
- 視床刺激術：6ヶ月後では6患者（18%、全患者数33）に有害事象発生した。内1名はIPGがオフにして症状が消えた。2事象が機器のトラブルに起因しており、1件はIPG近くに血腫が生じ、もう1件はIPGによる感染が生じたため抗生剤の治療の後に交換した。手術時の電極挿入時に発生した脳内出血が原因で死亡が1件発生した。定位脳手術の脳内出血のリスクは刺激術・破壊術に共通にあり、1-4%との報告である。
- 術中に死亡に至る有害事象があった。電極挿入など術中の、定位脳手術時の脳内出血のリスクは1-4%と報告ある。

表 8.2.1-8 治療時と 6 ヶ月時点の有害事象（ET, PD, MS のすべての症例を含む）				
	視床破壊術		視床刺激術	
	治療直後	6 か月後観察	治療直後	6 か月後観察
意識障害、傾眠（うとうと状態）	3	—	—	—
認知機能低下	3	3 (PD:2, ET:1)	—	—
構音障害（言語の乱れ）	8	3 (PD:2, ET:1)	1	2 (PD:1, MS:1)
構音障害、重い	3	3 (PD:3)	2	2 (PD:1, MS:1)
筋緊張異常	—	—	2	—

眼球連動の異常	—	—	1	—
軽い顔面麻痺	6	—	1	—
軽い上腕麻痺	3	—	2	—
感覚麻痺	2	1 (PD)	1	—
軽い歩行・バランス障害	11	4 (PD:3, MS:2)	2	1 (ET)
重い歩行障害	6	6 (PD:4, MS:2)	1 (MS)	1 (MS)
腕の失調	6	1 (PD)	2	1 (MS)
術中死亡	—	—	1 (PD)	—
機器関連	—	—	2	—
総計 (患者の数)	28	16 (PD:11, ET:3, MS:2)	7	6 (PD:2, ET:1, MS:3)

PD文献#2の分析結果

上記2000年報告ランダム比較試験の続報で、67の内の48患者の5年間の観察報告である。

機能改善：視床刺激術が5年後でも視床破壊術より良好な結果であった。

振戦抑制効果：両治療群共に同じであった。PDは振戦抑制状態が安定しており、ETとMSは半分の患者に刺激効果がなくなった。

安全性：刺激術群では6患者に機器の不具合による合併症が発生、神経病理学副作用は破壊術群が多い。

参照とした分析文献#4～#10の概要

各文献の概要と特記事項を表8. 2. 1-9にまとめた。分析文献#3の概要は表8. 2. 1-5 文献#9として記載しているため、下表には含めていない。

表8. 2. 1-9 パーキンソン病（振戦）の分析に用いた分析文献#3-10の概要

文献#	文献情報	概要
#4	Outcome after thalamotomy for parkinsonian essential, and other type of tremor, Neurosurgery 1995; 37:680-7 Jankovic J et al.	PD(42名), ET(6), 小脳(6), 頭部外傷後振戦(6)の振戦患者60名を対象に62症例視床Vim核破壊術を実施。PD患者37患者86%、ET患者83%、小脳振戦患者67%、頭部外傷後振戦患者50%で振戦症状が完全に抑制又は顕著な改善が認められた (GOS:Global outcome scoreによる評価)。 PD患者の有効性：72%で完全に振戦抑制 (GOS4)、14%で顕著な改善 (GOS3)。9名が1回目の破壊術の効果がなかったため、平均2ヶ月後にもう片側の破壊術を受けた。61%に破壊術を施した同側に平均1.6年で振戦症状が生じた。5名でL-ドパ服用に伴うジスキネージアの抑制効果があった。 有害事象：36名 (58%) に術後直ちに一過性の神経的な変化を生じ、2-3日で回復した。14名 (23%) に永久的な軽度の合併症が生じた。PD患者1名が肺塞栓症で術後7日めに死亡した。両側破壊術を受けた1患者は重度の両側振戦及び機能が改善したが、発声不全の合併症が生じた (患者は振戦改善に納得し、合併症を受容れた)。 AC-PCラインをもとに解剖学的に標的位置を事前に決

		め、電気刺激に対する生理的な反応から位置を調整する。ほとんどの患者で再調整を行った。 80%の患者が機能の改善効果もあった。 - PD患者では、Lドパの用量減、ジスキネージアの抑制、固縮の改善効果も80%の患者で見られた。 - 症状進行性があるPD患者の治療効果も継続、68-154ヶ月観察期間で治療と反対側の振戦の再発はなかった。 - 視床破壊術共通にみられる合併症（虚弱等）は術後34%、永久に症状が残ったのが15%、うち2患者が脚を引きずるほど顕著であった。構音障害は18患者に生じ、6名が継続したが段々改善されていった。
#5	Long-term results of ventrolateral thalamotomy for patients with Parkinson's disease. Neuro Med Chir(Tokyo) 1999; 39:350-7 Moriyama E et al.	視床破壊術を受けた53患者の長期期間観察結果の報告。UPDRS（振戦）とADLスケールを用いて評価した。 対側破壊術44名：平均8.8年観察中、振戦抑制が継続、ADLも改善、Lドパ用量も減少。固縮改善も26名。動作緩慢の改善効果はなく、術後徐々に悪化し、術前の動作緩慢症状のスコアがADLに影響する因子であった。 両側破壊術：平均56ヶ月後に2回目の破壊術を9患者が受け5名は効果があり、4名は症状が悪化し寝たきりの状態になった。 治療効果：振戦と固縮症状には治療効果ある。両側破壊術は避けるべき。 有害事象：障害が残る脳内出血1名、意識障害2名、けいれん2名、両側刺激術5名で発声障害、一過性の虚弱4名 - 振戦又は筋固縮が主な症状のパーキンソン病患者に対する視床破壊術の治療効果はあり、継続性もあるが、寡動、体軸症状には効果はない。よって、寡動、体軸症状が主でないPD患者に適用するのがよい。 1回目の治療と反対側Vim核への破壊術は、反対側の振戦が進行しADLが低下したパーキンソン病患者には効果がある。ただし合併症を避けるため、次の治療まで十分な間隔をあけることを考慮する。
#6	CT guided unilateral thalamotomy with microele mapping for the treatment of parkinson's disease. Acta Neurochir(Wien) 2001; 143:1091-30 Valalik I et al.	片側視床破壊術（VopとVim核を標的）をCTガイド下で45患者に適用。17患者が3年間、27患者が2年間、40患者が1年間の観察対象。 有効性：術後6ヶ月時点で37患者（82.2%）、後で6名にも効果が出た。2患者で3週間後に再発。UPDRSは92.5%減、固縮は66.7%で改善、19.6%でLドパ減量の効果があり、3名は止めることができた。動作緩慢は10%悪化。ADL（移動）とQOLも改善した。長期では、80%@1年後、77.8%@2年後、76.5%@3年後、であった。 有害事象：一過性20%、永久的な合併症は顔面虚弱1。6ヶ月で回復したが脚を引きずる事象発生。11患者で顕著な浮腫がCT/MRで観察。脳内出血による一時的な眠

		り、2週間で回復した感染症が1患者であった。 ● 視床破壊術の効果は、振戦>筋固縮、体軸症状と寡動症状には効果はない。 ● 事前の画像をもとにAC-PCラインから仮決めした標的位置とマイクロリードを用いた刺激への生理的反応から求めた標的最終位置との相違が$\pm 2\text{mm}$が28症例、$\pm 1\text{mm}$が22症例であった。 ● 視床Vop/Voa核は筋固縮とL-ドパ誘発のジスキネージアの抑制に効果があると言われており、VimとVoa/Vopの双方を標的とすることで、振戦と筋固縮の改善効果があるだろう。
#7	Thalamic deep brain stimulation for tremor predominant Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2003;18:163-70 Putzke JD et al.	視床Vim核刺激術の長期期間の効果を検証するため、パーキンソン病19患者の振戦程度とADLを3年間評価した。L-ドパの治療薬効果がない患者を対象とし、両側四肢の振戦症状が激しい患者には両側刺激を施した。 有効性：振戦、ADL共に改善した。刺激と同側の振戦の改善効果はわずかであった。刺激パラメータはほとんど変化なかった。刺激のOnとOff時の静止時/姿勢時振戦の顕著な改善は観察期間中、57-98%であった。Lドパ治療薬の用量は、39%が変わらず、22%が増加した。 有害事象：53%の患者に合併症が発生したが軽度又は中程度で管理し易い。知覚障害(26%)、構音障害(21%)、ふらつき(11%)が共通的な事象。穿頭付近の感染症と炎症・痛みの副作用のため2件リードの交換を行った。刺激パラメータ調整74件の内、27%は副作用低減(感覚異常26%/構音障害21%/不安定11%/運動機能障害5%)、81%は振戦症状制御のためであった。 ● 振戦が主なPD患者の振戦の抑制効果は客観的及び患者主観的にあると言える。ADL改善もある。 ● 片側DBSでは治療のと同じ側の振戦効果はわずかであり、STN-DBSでは効果あった体軸症状も観察では効果はなかった。
#8	Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. J Neurosurg 2006; 104:506-12 Pahwa R et al.	PD及びET患者のVim-DBS治療の5年長期の安全性と効果持続を評価する。片側治療はPD19患者/ET26患者、両側治療はPD8患者/ET8患者。 有効性： ● PD：UPDRS、ADLスケールにて評価、片側刺激で85%6名が効果持続、両側では90/100%の効果。 ● ET：TRSで評価、片側破壊で75%、両側破壊で65%（左手）/85%（右手）振戦改善効果。 有害事象：視床DBSに共通の感覚機能に関する合併症が、片側刺激患者で感覚異常45%、痛み41%。両側刺激患者は、構音障害75%、アンバランス(56%)。 ET患者も含め総計45患者のうち、機器に関連した手術

		処置を必要とした有害事象が12名(27%)で発生(8名10件リード再配置、3名4件リード延長、1名1件追加リード延長留置、2名2件IPG再留置)。33名がIPG交換、内14が製造業者に送り返す必要生じた。 ● 長期振戦抑制の効果はあるが、両側刺激ET患者は発声障害・歩行障害への注意が必要である。 ● 振戦が主な症状のPD患者の視床DBSは薦められるが、寡動・筋固縮が主な症状である進行性のPD患者には薦められない。両側DBSは得られる効果に対し合併症リスクが大きい。
#9	Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. Mov Disord 2003;18:163-70 Rehncrona S et al.	視床刺激術をET19患者, PD20患者に適用、2年～最長6年の観察を実施。PDはUPDRS、ETはTRSを用いて評価。 有効性: PD患者は、ベースラインの(Q25-75)に対する中間値7が、2年後では中間値2、6-7年後では2.5と改善した。振戦スコアは1-3の改善である。但し進行性のためスコアが悪化した事例もある。ETでは症状悪化は生じていない。PD及びET共に、6-7年の長期観察で有意な差があった($p<0.025$)。 ● 6-7年観察時点の刺激オフ時のUPDRSのTotal motor Scoreはベースラインより増加したことより、PDの進行性を示す。治療薬の用量も増加している。筋固縮と寡動症状の悪化が原因である。刺激オンの値から、振戦だけでなく寡動の改善も示唆している。発声と体軸症状の改善効果はまったく見られない。 有害事象: 合併症は発生していない。知覚障害が1件発生し、DBSオフにした。リード故障による交換、バッテリー不良、7件のIPG交換が生じた。 ● DBSで振戦症状の改善を、治療薬でその他の症状の改善を行う組合せは、有効な治療選択であろう。進行性のPD患者は、振戦以外の症状のため治療薬の用量を増やしていた。 ● 視床DBSは振戦の改善だけでなく、対側寡動症状の改善も伴う結果であった。 ● 進行性PD患者には、視床下核DBS, 淡蒼球DBSも検討すべきだろう。長期の効果の評価が望まれる。 ● DBSに付随する合併症は軽度で可逆的(刺激オフで減)なため、視床破壊術より視床DBSがベターと考える。
#10	Chronic electrical stimulation of the ventralis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. J Neurosurg	視床Vim核の刺激術の8年間の観察報告。PD患者80、ET患者20、その他の疾患(MS, ジストニア)17の計117症例。 ● PD: 振戦抑制効果は8年間持続、固縮と寡動改善効果はない。40名でL-ドパ用量が30%減った。 ● ET: 振戦抑制効果はあるが、動作/運動時振戦を伴う18.5%で抑制効果が減じる結果であった。 ● その他: 満足な結果が得られなかった。

	1996;84:203-14 Benabid AL et al.	● 両側刺激：59名が両側DBS、14名過去に支障破壊術を受け反対側DBSを行った。その内37名（31.6%）で軽度の合併症があった。頭皮感染症のため3名が一時的に電極を取り除く処置を受けた。 ● Vim核を標的とした外科的治療はPDとET患者の振戦抑制に効果がある。MS、Writer Tremor、頭部外傷振戦、ジスキネージアにはVim核の効果は少ない。 ● 視床破壊術を受けた患者14名に反対側DBSを埋め込んだ効果はあり、副作用も一過性で、有効な手段である。
--	-------------------------------------	---

上記分析文献#3～#10の主な結果を以下に記載する：

- パーキンソン病の振戦症状の改善及び機能改善は視床破壊術、視床刺激術共に良い結果（70～80%の治療効果）が得られている。改善は長期（～8年）継続する。
- パーキンソン病の振戦以外の症状に対する治療効果については；
 - ✓ Vim-DBSは、寡動の改善効果があるとの報告もあるが、筋固縮、寡動（緩慢）、体軸症状には効果がほとんどないようである。
 - ✓ 視床破壊術は、振戦又は筋固縮が主な症状のパーキンソン病患者に対する治療効果があり（振戦＞筋固縮）、L-ドパに伴う副作用であるジスキネージアの抑制にも効果がある。
- パーキンソン病は症状進行性があり、寡動、体軸症状が主な患者には視床DBS、視床破壊術は適さない。これら症状進行性のため、振戦低減に伴うADL改善も経過と共に悪化する。「DBSで振戦症状の改善を、治療薬でその他の症状の改善を行う組合せは、有効な治療選択」との提言もある。
- 両側治療に関しては、
 - ✓ 視床刺激術（DBS）がより合併症が少なく又刺激パラメータ調整で制御可能なことから、視床破壊術に比べ薦められる。
 - ✓ 視床破壊術を行った患者への反対側の視床破壊術は適切な期間（数年）を設けること、更に反対側への視床刺激術（DBS）も有効であり、合併症の安全性を考慮しても臨床的ベネフィットはある。
- 有害事象：視床外科手術に共通し数日で回復する一過性の有害事象が50%程度の患者に発生、10-20%に永久的な軽度の合併症が残る。知覚障害、構音障害、ふらつき/不安定などが共通した有害事象である。機器に伴う有害事象の発生はあり、手術処置を必要とした有害事象が27%との報告もある。予定がないのIPG、リードの交換、穿頭手術に伴う合併症発生の報告もある。

注記：パーキンソン病の振戦症状の評価には、パーキンソン病患者の病態を総合的に評価するための評価尺度Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)を用いている。このUPDRSは、第一部「精神機能、行動及び気分」（4項目）、第二部「日常生活動作」（13項目）、第三部「運動能力検査」（14項目）、第四部「ジスキネージア等の治療の合併症」（11項目）のサブスコアとその合計点より評価される。

分析結果に対する考察

- PD文献#1では、「パーキンソン病で71-94%、本態性振戦で68-89%とのこれまでの臨床報告と同程度の結果であった」と結論付けており、視床刺激術、視床破壊術共にパーキンソン病の振戦症状を改善する効果は、本態性振戦の振戦症状改善と同等であり、これを否定する文献はなかった。
- 本態性振戦患者より、パーキンソン病患者の振戦抑制効果とその持続性は若干優れているとの報告もある。① パーキンソン病患者をUPDRS、ADLスケールにて評価、片側刺激で85%6名が効果持続、両側では90/100%の効果、これに対して本態性振戦患者をTRSで評価、片側破壊で75%、両側破壊で65%（左手）/86%（右手）振戦改善効果（PD#8文献）；② PD患者37患者86%、ET患者83%、小脳振戦患者67%、頭部外傷後振戦患者50%で振戦症状が完全に抑制又は顕著な改善が認められた（PD#4文献）。
- 3年以上の長期に渡る振戦症状改善及び機能改善は、PD文献#2では視床刺激術が5年後でも視床破壊術より機能改善は良好な結果であったとしているが、参考とした文献では視床破壊術でも効果継続は視床刺激術と同程度とのことであった。むしろパーキンソン病は症状進行性があり、寡動、体軸症状が主な患者にはこれらの症状の進行による機能改善効果の低減が大きく、振戦抑制を主な治療効果とする視床DBS、視床破壊術は適さないとも言える。
- パーキンソン病の振戦以外の症状に対する治療効果については、視床破壊術は、振戦又は筋固縮が主な症状のパーキンソン病患者に対する治療効果があり（振戦＞筋固縮）、L-ドパに伴う副作用であるジスキネージアの抑制にも効果があるとの報告がある。視床破壊術では、Vim核に接するVop核まで破壊領域を広げることによるのかもしれない。
- 振戦抑制効果：両治療群共に同じであった。パーキンソン病は振戦抑制状態が安定しており、本態性振戦と同等である。多発性硬化症患者への治療効果は、パーキンソン病、本態性振戦より劣るとの報告である（PD#1）。
- 日常生活活動に必要な機能の改善効果は視床破壊術でも得られるとの報告もあるが、刺激術の方が優れるとの結論である。
- 有害事象による安全性プロファイルも本態性振戦適用時とほぼ同じ傾向にあると言える。視床刺激・破壊に共通する有害事象に加え、穿頭手術に付随する脳内出血、感染症など機器に関連した有害事象は本態性振戦への視床刺激・破壊術の適用と同じであり、パーキンソン病疾患特有の合併症の報告はないと、本分析に用いた文献から断定できる。

以上から、視床を標的として既存外科的治療法（視床刺激術、視床破壊術）をパーキンソン病（振戦）に適用した場合の振戦症状の改善、機能改善には刺激術及び破壊術共に臨床的なメリットはありと結論できる。参照文献の分析により、治療ガイドラインの推奨グレードが本態性振戦への適用と同じく「B」としていることの裏付けが出来た。若干の違いではあるが、本態性振戦患者への外科的治療法の適用時の治療効果より、パーキンソン病患者の振戦の抑制効果、及びその効果の持続性がよいとの報告もある。但しパーキンソン病は振戦症状のみでないため、寡動、体軸症状が主な患者への視床DBS、視床破壊術の臨床的な効果は期待できないことに留意する必要がある。

本資料8.1.1で述べたよう、本装置による本態性振戦のピボタル臨床試験では、機能改善効果は視床刺激術（Vim-DBS）と同様以上との結果であった。治療効果に振戦改善のみな

らず、機能改善を含めたとしても、このピボタル臨床試験結果を外挿することで、本装置のパーキンソン病（振戦）への適用は妥当と言える。

3) 多発性硬化症振戦に関する文献の分析

分析に用いる文献

最近5年間の文献検索では多発性硬化症の振戦に関する文献はなかったため、治療ガイドラインにて引用されている文献を分析に用いた。

以下2つの文献のエビデンスレベルはIIと高いが、以下の理由から本多発性硬化症の振戦治療に関する文献分析では参考として引用するに留めた。

文献：

- A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor.
- Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression.

理由：

- この2つの文献の目的は、「視床刺激術は視床破壊術に比べて低い合併症のため機能の改善効果が高いとの仮説を検証するためのランダム比較臨床研究」であり、多発性硬化症患者は10名と少ない。
- 上記の論文の結果は、多発性硬化症の振戦治療に関するシステマティックレビューを目的としたChronic deep brain stimulation for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case report、及びStereotactic neurosurgery for disabling tremor in multiple sclerosis: thalamotomy or deep brain stimulation? に包括されている。
- Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression (2008年) は2000年に発行された A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremorの被験者のプラス3年の観察結果を追加した内容であり、多発性硬化症の振戦治療の有効性、安全性の新たな追加はない。

本治療ガイドラインでエビデンスレベルVとしている Stereotactic neurosurgery for disabling tremor in multiple sclerosis: thalamotomy or deep brain stimulation? は、1966～2006年の21文献のシステマティックレビューである。同じく本治療ガイドラインでエビデンスレベルVとしている Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis は、20症例患者の視床破壊術と視床刺激術の比較研究を目的としていることから、エビデンスレベルIII（非ランダム比較試験）相当であることから、本分析は以下3つの文献を主に用いて分析を行い、残り2文献（エビデンスレベルII）を参考として引用した。

主文献：

- MS 文献#1: Chronic deep brain stimulation for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case report : 1966～2002年の14文献調査 (N=75) のシステマティックレビューと4患者治療結果の総括
- MS 文献#2: Stereotactic neurosurgery for disabling tremor in multiple

sclerosis: thalamotomy or deep brain stimulation?: 1966～2006 年の 21 文献のシステマティックレビュー

MS 文献#3: Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis: 20 名の患者を対象にした視床破壊術と視床刺激術の非ランダム比較試験

参考文献:

MS 文献#4: A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor

MS 文献#5: Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression

注記 MS 文献#4 は PD 文献#1、MS 文献#5 は PD 文献#2 と同じである。

有効性について

視床破壊術（高周波）と視床刺激術の有効性として、2つの異なる指標から論じている。一つは治療の目的となる振戦症状の抑制・改善であり、もう一つは日常活動（食事、洗濯、家事、洗車、読書、社会活動への参加、趣味など）を行う上での機能状態の改善である。以下に3文献の有効性に関する結論をまとめた。

表8. 2. 1-10 有効性に関する結果		
文献	振戦の抑制（主要有効性評価）	機能改善（二次的有效性評価）
MS#1	14文献の内、12文献で効果判定可能なデータが得られ、振戦抑制改善の継続は、87.8% (N=75)	6つの文献しかデータが十分でなく、76% (25患者に相当) が機能改善を経験
MS#2	初期振戦抑制は、視床破壊術では93.8%、視床刺激術では96%。 治療後12か月時点の振戦改善継続：視床破壊術は63.5%、視床刺激術は有効なデータなし。	視床破壊術の47.8%に対し、視床刺激術では85.2%
MS#3	1) 姿勢時振戦 視床破壊術は78% (治療16.2ヵ月後) 視床刺激術は64% (治療14.6ヵ月後) 5) 企図振戦 視床刺激術は36% 視床破壊術は72%	

- 多発性硬化症の振戦症状の抑制効果は、MS文献#3では36-78%と幅があるが、MS文献#1、#2では88～96%に治療効果があるとしており、視床破壊術・視床刺激術共に治療効果はあると言える。
- MS文献#4では、「視床DBSと視床破壊術共に効果がある。視床DBSが振戦を抑制する割合は、パーキンソン病で71-94%、本態性振戦で68-89%であり、その他の臨床研究の結果と同等。多発性硬化症の振戦治療は、視床破壊術の長期効果のこれまでの報告は30-80%とばらついて、我々の多発性硬化症に対する結果も、PDとETの効果ほどには良くない結果であった」と結論づけている。

- 一方、MS文献#2が目的とした機能改善（2次的有効性評価）は、視床刺激術の方が視床破壊術より効果が高いとの報告である。同様の報告は、MS文献#4でもあり、「視床刺激術群は日常生活活動に必要な能力の改善が認められたが、視床破壊術群では、Frenchay Activities Index及び患者自己評価共に全体的に明らかな改善を示していない。」と結論している。
- MS文献#3は、視床Vim核も振戦抑制効果はあるものの、視床VOPとZIの両領域、又は体幹に近い領域の近位筋振戦ではZIを、遠位筋振戦ではVOPが最適としている。

有効性に関する考察

- 視床刺激術、視床破壊術共に多発性硬化症の振戦の抑制に効果があり、本態性振戦及びパーキンソン病（振戦）への治療効果と同等レベルと言える。ただ、長期の抑制効果の持続に関する臨床データは少なく、評価にばらつきがあると言える。また2次的有効性評価項目となる機能改善は、本態性振戦及びパーキンソン病（振戦）患者と同程度と結論するには臨床データが不足している。
- 多発性硬化症は神経細胞の軸索を覆うミエリンが障害され神経回路情報が阻害される疾患であり、振戦に以外に、筋肉の異常な動き、認知機能障害、眼機能障害、感覚異常など複雑な症状を呈するため、振戦の抑制だけでは日常生活の機能改善効果を得るのは難しいケースがある。

安全性について

以下に3文献の有害事象をまとめた。

表8.2.1-11 安全性に関する結果	
文献	有害事象の内容
MS#1	概要：DBSの他の疾患への適用と同じ傾向であった。 ✓ 脳内出血：5件、内1件は3ヶ月以内に完治 ✓ 血腫：部品埋め込み時に視床被膜で血腫、永久的な機能変化が生じた。 ✓ 感染症：1件発生、IPGを取り除いた。 ✓ 視床外科手術に共通：一過性の軽度の構音障害、バランス異常等。 ✓ 多発性硬化症様態の悪化：6つの文献で報告。16-18%の発生率。術前のベースラインから比較して様態変化の頻度が増加したかは不明。 ✓ 再プログラミングが必要なことの報告あり
MS#2	概要：視床破壊術も視床刺激術も有害事象発生率は同等である。 視床破壊術： ✓ 161患者中3名の死亡：嚥下性肺炎、自殺、急性硬膜下血腫 ✓ 様態の悪化（6.2%）、視床外科手術に共通の一過性の神経系障害 視床刺激術： ✓ 97患者中1名の死亡。 ✓ 脳内出血：3名（3.09%） ✓ 様態の悪化（7.2%） ✓ 機器に関係した事象（感染症、浮腫等） ✓ 視床外科手術に共通の一過性の神経系障害
MS#3	術後の有害事象：一過性であり、両手術法、同程度と言える ✓ 視床破壊術で6件（60%、不全麻痺、構音障害、発作、意識障害） ✓ 視床刺激術2件（20%、単不全麻痺、傷感染）。

	永久的な合併症：4名の患者で発生した。 ✓ 視床破壊術では片側不全麻痺と発作が3名（30%） ✓ 視床刺激術では1名に単一不全麻痺（10%）
--	---

- 視床刺激術の再プログラミングに関し、文献Aは、「初期のDBS効果の低減は電極による微小視床破壊効果が消滅したことによるとの報告ある。又は病態の進行により再プログラミングが必要なかもしれない。しかし比較的大規模な研究では、刺激レベルの調整は行ったが、最適な刺激に調整したプログラムで観察期間に振戦抑制の減少はなく、電圧増加、周波数・パルス幅・刺激時間の変更を患者が要求したことはなかったと報告している（Montgomery EB, Baker KB, Kinkel RP, et al. Chronic thalamic stimulation for the tremor of multiple sclerosis. Neurology 1999; 53:625-8.）」としている。
- 永久的な合併症に関し、MS文献#3は以下の2点を指摘している。
 - ✓ 永久的な神経的な障害の発生率は30%である。他のグループによる報告でも長期の神経的な後遺症は20-40%であり、同じ傾向である。Schuurmanらの報告でも、視床破壊術は長期の有害事象はDBSの18%に対して48%と高いことを指摘している。彼らの研究ではDBSによる1名の死亡も起きており、両治療法共に、潜在的なリスクがあることを患者に説明する必要があるだろう。
 - ✓ ZIとVOPの両領域を一度に熱焼灼するには、広い領域を破壊術の対象にする必要がある。この組織破壊する大きさとその領域に接する周りの組織への浸食の程度が、神経障害の高い発生率に関連していると思われる。
- SchuurmanらのMS文献#4では、6か月の合併症に関して以下をまとめてとしている。
 - ✓ 視床破壊術：16患者（47%、全患者数34）に有害事象発生した（認知機能低下3、構音障害3、感覚麻痺1、軽い歩行・バランス障害4、重度の歩行障害）。この割合はこれまで報告されているのより悪い（PDで9-23%、ETで13-38%、MSで16-41%）。
 - ✓ 視床刺激術：6患者（18%、全患者数33）に有害事象発生した。内1名はIPGがオフにすることで症状が消えた。2件が機器のトラブルに起因：1件はIPG近くに血腫が生じた、もう1件はIPGによる感染が生じ、抗生剤の治療の後に交換した。術中に死亡に至る有害事象があった。電極挿入など術中の、定位脳手術時の脳内出血のリスクは1-4%と報告ある。

安全性に関する考察

- 本装置は視床破壊術に区分される外科治療法ではあるが、既存の破壊術の電極を脳内に挿入し高周波による組織の誘電現象による加熱とは原理的に異なることから、本文献分析がそのまま本装置に該当するとは言えない。
- 便宜上有害事象を3つに区分した。表8.2.1-12に示す。

表8.2.1-12 有害事象区分		
区分	内容	事例
視床領域の手術に関連	軽度の一過性の神経系障害 高周波破壊術、刺激術、本装置に共通	構音障害、バランス異常、軽い麻痺 など
機器・手技に関連	視床標的領域に物理的エネルギーを与える手段に起因 高周波破壊術・刺激術では、脳内挿入	既存治療法：感染症、血腫 刺激術：再プログラミング 本装置：しびれ、頭痛、照射

	の電極、穿頭手術、最適位置決めのための微小電極記録などに起因	に伴う痛みなど
永久的な合併症	術後凡そ6か月以降でも残る合併症	麻痺、脳卒中、歩行障害など

- 視床領域を標的とすることによる軽度の一過性の有害事象は、既存外科的治療及び本装置に共通する事象であり、程度の差はあるものの避けられないが、患者への説明・ケアで管理可能なリスクである。
- 視床刺激術の一過性の副作用は、内側毛帯、視床腹側知覚核、小脳視床路などに刺激が及ぶことで生じると考えられている（V治療：外科治療、5副作用、標準的神経治療：本態性振戦 日本神経治療学会2011年）、との指摘もある。体性感覚の情報を中継し調整して大脳皮質に送る役割も、運動機能の調整に加えて視床はっており、振戦の抑制の標的とするVim核の周辺への影響はある程度避けられない。
- 機器・手技に関連した事象は、穿頭手術により2mm径ほどの電極を脳内に挿入することに起因した感染症、血腫など、既存外科的治療法では原理上避けられない。
Pathwa (Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. J Neurosurg 104:506-512, 2006) は、「when a radiofrequency lesion is produced, blood vessel walls near the target are included in the lesion and the cooling effect of the flowing blood produced some reduction in the radiofrequency damage. If the vessel is adhered to the electrode, it can be damaged when the electrode is withdrawn, which can account for asymptomatic haemorrhage at the lesion site or the cortical surface. Therefore, theoretically, haemorrhage can occur at equal frequencies in both procedures.」と指摘している。
- 本装置に起因した有害事象は、ピボタル臨床試験の結果からは、頭痛、しびれ、照射時の痛み、定位脳固定フレームの痛みなど軽度で一過性であり、既存外科治療法で指摘される脳内出血、血腫などは発生していない。
- 振戦抑制の維持のため頻度の高い再プログラミングが必要になるケースは刺激術固有であるが、病態の進行に起因しているかもしれないとの指摘もある。長期治療効果の低減は刺激術より破壊術の方が多いとの指摘とも関連すると思われる。多発性硬化症は、神経細胞の軸索を覆っているミエリンが障害され、神経情報伝達がスムーズにいかなくなる疾患であり、時間的・空間的に病変が多発する。振戦のみならず、視力障害、複視、四肢の麻痺、感覚障害、排尿障害など様々な症状を伴う複雑な疾患であり、本態性振戦、パーキンソン病より振戦抑制の治療は難しい面もある。
- 永久的な合併症を論じたMS文献#3は、振戦抑制の代表的な視床Vim核でなく、VOP（視床腹外側核後部）、ZI（視床不確帯）を治療標的にしており、「ZIとVOPの両領域を一度に熱焼灼するには、パーキンソン病のVim標的より広い領域を破壊術の対象にする必要がある。単一の電極でVOPとZIの両領域を刺激するため、電極の差し込み角度は、VOP内の遠位と中間に電極が接するよう、又ZIの近位にも接するよう、特別な角度45-60°とした。この組織破壊する大きさとその領域に接する周りの組織への浸食の程度が、神経的障害の高い発生率に関連していると思われる。」と記載しており、この広い標的領域を同時に熱焼灼する手法が、一つの起因であると考えられる。視床Vim核を標的とした本装置のピボタル臨床試験では、6か月を超えて経過観測中は危害の重大さが中程度の指、唇、舌にしびれ/の訴え、の1件のみであり、ITT N=55（試験群）に対して0.18%である。永久的な合併症の発生率は既存の治療法に比べて低いと言える。

分析の結果

既存法（視床破壊術、視床刺激術）は、多発性硬化症の振戦症状の改善に効果はあるものの、次の解題があることが分かった。

- ✓ 機能改善効果にばらつきがあり、本態性振戦、パーキンソン病（振戦）と同程度の治療効果があるとは断定するには、更なるデータが必要である。
- ✓ 治療標的とする視床領域の神経核として、Vim核以外にVop、Voaの研究があり、本態性振戦、パーキンソン病（振戦）の場合のVim核を標的とする臨床的なコンセンサスに至っていない。
- ✓ 多発性硬化症は発病場所に応じて、振戦以外の様々な症状が多岐に渡り、振戦のみの抑制による患者への臨床的なベネフィットへの貢献度が、本態性振戦、パーキンソン病の振戦疾患と比べて、まだ定まっていない医療的環境にある。

以上の観点から、今回の臨床データの評価・分析の結果から直ちに本装置の使用目的の適用疾患に多発性硬化症の振戦症状を加えることは妥当でないと判断した。現時点では十分な臨床データがあるとは言えないと判断した。

(5) 類似外科的治療法の添付文書の分析

治療ガイドラインと文献検索を補足する主旨で、既薬事承認品である脳深部刺激術の添付文書をPMDAのホームページにて検索し、使用目的又は効能の記載を、本邦における臨床実態を示すデータとして参照した。高周波による破壊術の医療機器については、該当する添付文書が検索に掛かなかった。

以下2つの医療機器の添付文書から抜粋した使用目的又は効能を以下に記載する。

a) 製品名称 バーサイス DBS システム、承認番号：22600BZX004496000

- 一般的名称 振せん用脳電気刺激装置 JMDN 3730700
- ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- 使用目的、効能又は効果

本品は、脳深部（視床、視床下核又は淡蒼球内説）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かった以下の症状を軽減することを目的として使用する。

- 振戦
- パーキンソン病に伴う運動障害

（考察）

既承認品バーサイス DBS システムは臨床試験としてはパーキンソン病患者 40 例を対象としているが、使用目的又は効能は、症状軽減の対象は疾患を特定するのではなく、「振戦」と症状で適用範囲を規定し、振戦症状を呈する疾患に広く適用可能としている。

b) 製品名称 アクティバ RC、承認番号：22300BZX00412000

- 一般的名称 振せん用脳電気刺激装置 JMDN 3730700
- 日本メドトロニック

- 使用目的又は効果
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
 - ・パーキンソン病に伴う運動障害
 - ・ジストニア

〔効能又は効果に関連する使用上の注意〕

脳深部刺激療法は、パーキンソン症候群（パーキンソニズム）に対して効果が得られないとの報告がある。適応については注意すること。

- 使用上の注意（一部抜粋）
 1. 適応
脳深部刺激療法については、以下のガイドラインを参照し、患者への適用を検討すること。
 - ・パーキンソン病治療ガイドライン（日本神経学会）
 - ・定位・機能神経外科治療ガイドライン（日本定位・機能神経外科学会）
 2. ジストニアへの適用に関する注意（一部抜粋）
既承認品アクティバ RC においても、同じく「振戦」症状軽減の対象は疾患を特定するのではなく、「振戦」と症状で適用範囲を規定し、振戦症状を呈する疾患に広く適用可能としている。

（考察）

既承認品の脳深部刺激術の医療機器では、症状軽減の対象は疾患を特定するのではなく、「振戦」と症状で適用範囲を規定し、振戦症状を呈する疾患に広く適用可能としている。つまり振戦症状を呈する個々の疾患の臨床試験、臨床評価を実施するのではなく、代表的な疾患での臨床試験をもとに、視床を標的領域に「振戦」症状の改善を使用目的とできる薬事承認である。1980年代からの臨床での実績をもとに、視床刺激術・破壊術は運動障害振戦の抑制に臨床的な効果があることが、本邦では臨床の現場で広く認識されているからであると考える。

本装置は本態性振戦でのピボタル臨床試験の結果から、視床を標的とした集束超音波による破壊術が振戦の改善効果及び機能改善効果が既存法と同等以上であること、本装置の安全性プロファイルは既存法より良好であることを検証した。利用可能な臨床データの分析結果をもとに、本態性振戦に加え、パーキンソン病（振戦）を使用目的の疾患とすることは妥当と考える。

8.2.2 臨床評価のまとめ

定位・機能神経外科治療ガイドライン、文献検索、類似外科的治療法の既承認品添付文書を臨床データとした臨床評価を実施した。対象とした疾患は、定位・機能神経外科治療ガイドラインにて取り上げているパーキンソン病振戦症状、多発性硬化症振戦症状、重症頭部外傷後振戦とした。臨床データの分析の結果、パーキンソン病（振戦）を使用目的に加えることは妥当と判断した。

海外ピボタル臨床試験で運動障害（振戦）の対象疾患とした本態性振戦以外の疾患として、パーキンソン病による振戦を加えることの妥当性を以下にまとめる。

- 海外ピボタル臨床試験にて、視床領域を標的とした本装置による集束超音波破壊術の安全性、有効性を検証した。
- 視床は、大脳基底核（黒質、被殻、淡蒼球内節・外節、視床下核などから構成）→視床→運動大脳皮質の運動ループ回路を形成しており、正常で滑らかな運動を制御する役割の一環をなしている。また運動を制御する役割をもつ小脳との小脳視床の回路もある。この運動ループの異常は運動障害の症状を起こす。運動を制御する役割をもつ小脳と視床の回路は多発性硬化症の振戦症状に関連するとの報告もあり、本装置で治療対象とする「振戦」は、この運動障害、特に不随意運動疾患の一つの症状である。この振戦は視床の破壊術又は刺激術で症状改善があることを本邦の治療ガイドライン及び今回引用した文献の臨床データが示している。
- 定位・機能神経外科治療ガイドラインでは、パーキンソン病（振戦）は推奨グレード B であり、本態性振戦の推奨グレードと同じである。本装置の集束超音波視床破壊術による本態性振戦の治療効果は海外ピボタル臨床試験で検証しており、この結果からパーキンソン病（振戦）の治療効果も同様と見込める。
- 文献の分析から、パーキンソン病（振戦）の抑制効果は視床破壊術及び視床刺激術共に効果があり、持続性もあるが、ADL の改善効果は視床刺激術の方が優れているとの結果であった。本ピボタル臨床試験では本態性振戦患者には振戦抑制に加えて、ADL 及び QOL の改善効果もあるとの結果であり、St. Jude Medical 社の DBS の臨床試験データと比較しても振戦抑制、ADL 共に本ピボタル臨床試験が同等以上の成績であった。これから同じ視床領域（Vim 核）を標的とする本治療をパーキンソン病（振戦）に適用した場合にも、振戦抑制及び ADL 改善は見込めると考える。
- 既存外科的治療法のパーキンソン病（振戦）への適用時と本態性振戦への適用時で安全性プロファイルは同じであることが文献分析から分かった。本装置は既存法との比較で、機器・手技に関連した脳内出血、感染症、皮膚潰瘍、埋め込み機器の故障、電磁波障害などの有害事象の発生の可能性がないことから、より安全な治療であり、既存法のパーキンソン病（振戦）への適用に際しても既存法の安全ラインは確実に確保可能である。

8.2.1.1 臨床的なリスク／ベネフィット

(1) 対象患者と既存の治療パラダイム

難病情報センターの HP によると、パーキンソン病は、振戦、動作緩慢/寡動、筋強剛（筋固縮）、姿勢保持障害（転びやすいこと）のを主な運動症状とし、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、病気である。

パーキンソン病（振戦）の治療パラダイム：

本品の対象となるのはパーキンソン病の振戦症状であるが、この振戦の治療アルゴリズム概要は、A Practical Approach to Movement Disorder : H. Fernandez ら（運動障害診療マニュアル、監訳 服部信孝 順天堂脳神経内科）によると以下であり、薬物療法

から治療を開始し、難治性の振戦症状の改善に外科治療を用いるアルゴリズムで、本態性振戦の治療と同じである。

パーキンソン病の静止時振戦は通常ドパミン作用性治療（レボドパ、ドパミン受容体作動薬（ドパミンアゴニスト））及び抗コリン薬に反応する。レボドパは最も有効な薬剤で、劇的に振戦を抑制することが時々ある。レボドパに抵抗性な場合は、ドパミンアゴニストや抗コリン薬と併用することもある。通常の薬剤に反応せず、振戦による障害が強い場合は、用量を最大耐容量まで増量すべきである。通常、薬剤による副作用が制限要素となる。すべての薬剤を試しても機能障害が強い薬剤抵抗性振戦、または副作用に耐えられない患者に対しては、機能的脳外科手術が選択肢となる。

治療薬に関して：

パーキンソン病患者の治療薬に関して難病情報センターのHPによると以下である：

「ドパミン前駆物質の L-dopa を服用します。L-dopa は腸から吸収され血液脳関門を通過して脳内へ移行し、ドパミン神経細胞に取り込まれてドパミンとなります。その後シナプス小胞にとりこまれ、運動調節のために放出されドパミン受容体に作用します。ドパミン受容体刺激薬はドパミン神経細胞を介さずに、直接ドパミン受容体に作用し、少なくなったドパミンを補う作用があります。ドパミン神経以外の作用薬には、アセチルコリン受容体に作用する抗コリン薬、グルタミン酸受容体に作用するアマンタジン、アデノシン受容体に作用するイストラデフィリン、シグマ受容体に作用するゾニサミドがあります。また、L-dopa の作用を強める代謝酵素阻害薬があります。L-dopa が腸、肝臓、血管内でドパミンに変わるのを防ぐドパ脱炭酸酵素阻害薬(DCI)（カルビドパ、ベンゼラジド）、同様に L-dopa が脳に入る前に分解されるのを防ぐカテコラミン-O-メチル基転移酵素阻害薬(COMT-I)（エンタカポン）、脳内でドパミンが分解されるのを防ぐモノアミン酸化酵素阻害薬(MAO-I)（セレギリン）があります。いずれもドパミンの作用を強めるように働きます。DCI, COMT-I は L-dopa との合剤もあります。」

日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」のパーキンソン病の治療開始のフローを図 8.2.2-1 に、推奨事項を以下に示す。

- ドパミンアゴニストまたはL-ドパにより治療を開始することを原則とし、いずれかを用いるかは、年齢、運動症状の程度、合併症など患者背景による。
- 非高齢者で精神症状・認知機能障害を呈していない場合は、ドパミンアゴニストで開始し、効果が不十分な場合はL-ドパを併用する（グレードA）。
- 高齢者、精神症状・認知機能障害のある場合など安全性に特に注意が必要な場合、あるいは運動症状改善の必要性が高い場合はL-ドパで治療を開始する（グレードB）。

なお、ドパミンアゴニストに分類される治療薬には複数あり、プロモクリプチン、ペルゴドリ、カベルゴリン、プラミペキソール、ロピニロールは日米で承認、Rotigotineは日本での承認がまだのようである。

外科治療に関して：

「パーキンソン病治療ガイドライン」では振戦運動障害の治療推奨を以下としている。

- 強剛、無動を伴っている場合は、L-ドパまたはドパミンアゴニストにより治療開始（グレードA）
- 振戦の抑制が目標レベルまで達しない場合、若年者であれば抗コリン薬を追加併用する（グレードC）

- ほとんど振戦のみの場合、若年者であればトリヘキフェニジルを常用最大用量まで効果・副作用を観察しながら増量（グレードC）
 - 上記で効果不十分な場合は、第二選択薬としてセレギリン（MAOBモノアミン酸化阻害薬）、エンタカポン（カテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬）、ゾニサミド（日本で開発された抗てんかん薬）の追加併用を試みる（グレードC）
 - 薬物治療で患者の日常生活に支障がある場合は、手術療法を薦める（グレードB）
- パーキンソン病治療ガイドラインでは、運動症状の日内変動（Wearing off）の治療フローとして図8.2.2-2を示している。米国（AAN: American Academy of Neurologists Society）のPractice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia）でも同様であるが、以下の若干の相違がある。
- 日米共に、エンタカポンはグレードA、ドパミンアゴニストはグレードBであるが、AANはrasagiline（本邦では未承認）もグレードAとしている。
 - 薬物治療で効果不十分な場合の手術療法は、日本ではグレードBであるが、AANはグレードCとしている。

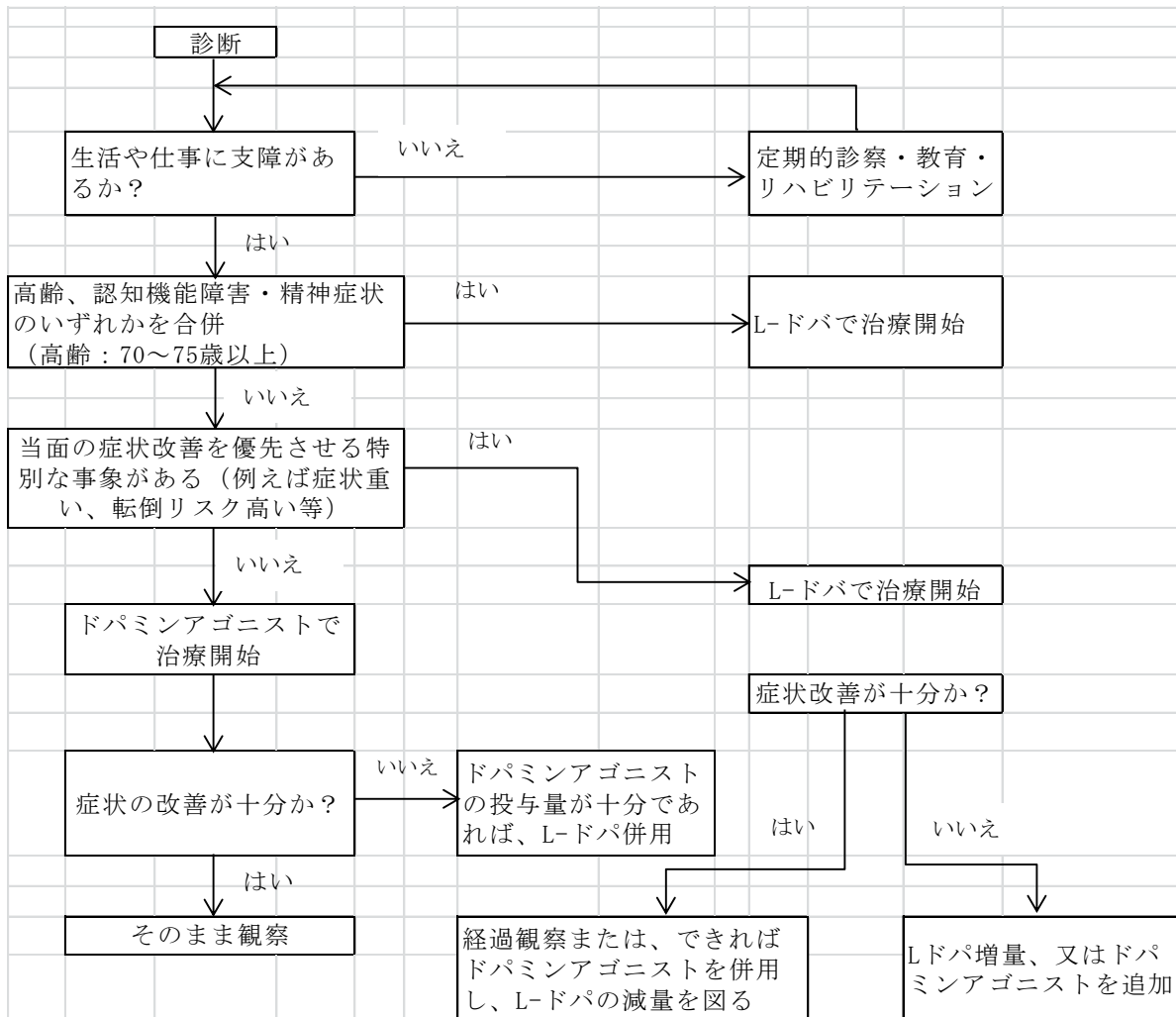


図 8.2.2-1 パーキンソン病初期の治療のアルゴリズム

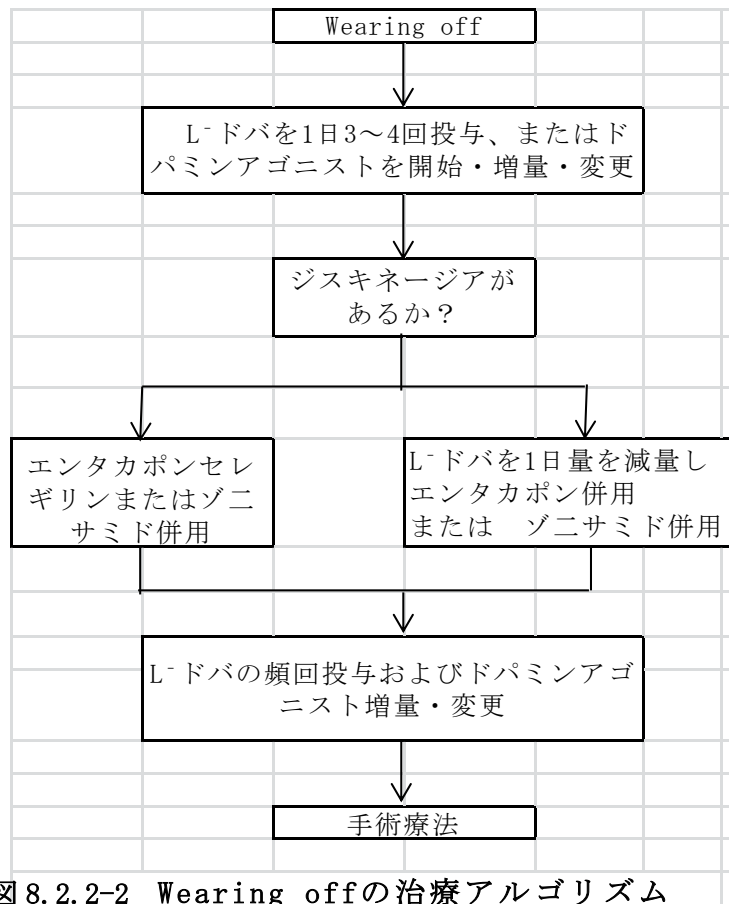


図 8.2.2-2 Wearing offの治療アルゴリズム

PD の振戦は視床、淡蒼球、視床下核の破壊術及び脳深部刺激術に著明に反応することが示されている。日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」第 3 章運動症状の非薬物治療では以下としている（エビデンスレベル、推奨グレードの基準は定位・機能神経外科治療ガイドラインと同じである）：

- 薬物治療にて改善が不十分なパーキンソン病の振戦の抑制については、視床破壊術・刺激術、淡蒼球破壊術・刺激術、視床下核刺激術が推奨される（グレード B）。
- パーキンソン病で薬物治療にて改善が不十分な主要運動症状ならびに運動症状の日内変動とジスキネジアに対しては、両側視床下核刺激術と両側淡蒼球刺激術が推奨される。視床下核刺激術のほうが淡蒼球刺激術より全般的な効果が高い傾向にある。L-ドパに対する反応性がよく、手術時年齢が若いほど手術効果も高い傾向にある（グレード B）。
- 上記に加えてさらに薬剤量の減量を目的とする場合には両側視床下核刺激術が推奨される（グレード B）。
- 一侧の主要運動症状ならびに運動症状の日内変動とジスキネジアの軽減を目的とする場合は、症状の強い側と反対側の視床下核刺激術、淡蒼球刺激術、淡蒼球破

壊術が推奨される（グレードB）。

各術式の症状に対する有効性を参照した文献のエビデンスレベルに応じて分類した表を以下に引用する（記載は場合に応じて簡略化を用い、注釈を追加した）。

表 8. 2. 1-13 症状に対する有効性								
術式	標的領域	振戦	筋固縮	寡動	歩行・姿勢障害	症状変動	ジスキネジア	薬剤減量効果
破壊術	視床	○	△	×	×	×	—	×
	淡蒼球	○	○	○	○	○	○	×
	視床下核	△	△	△	△	△	△	△
刺激術	視床	○	×	×	×	×	—	×
	淡蒼球	○	○	○	○	○	○	×
	視床下核	○	○	○	○	○	○	○
エビデンスレベル I あるいは II で実証：○ エビデンスレベル IV あるいは III で実証：△ エビデンスレベル IV 以上の試験で無効とされた術式：× エビデンスなし：— 注：ジスキネジアの運動障害は、治療薬 L-ドパを長期に渡り使用することの副作用で生じると言われている。								

振戦はパーキンソン病で発症する運動障害の一つであり、視床を標的とした刺激術、破壊術共に振戦が主な治療対象とする運動障害症状である。よって視床破壊術・刺激術の外科的治療によりパーキンソン病で発症しえるすべての運動障害が改善されるのではなく、「振戦」とそれに伴う機能の改善に限定される。パーキンソン病の運動障害の標的領域は淡蒼球、視床下核がより多くの運動障害効果的との観点から、表 8. 2. 1-5 に記載したここ 5 年間の文献検索でも臨床研究の主眼は淡蒼球、視床下核に移行している傾向が分かる。本資料 1 項の本装置による臨床研究でも記載したよう本装置を用いた大脳基底核に位置する淡蒼球、間脳に位置する視床下核を標的にした臨床研究がすでに開始している。

薬物治療にて改善が不十分なパーキンソン病の運動症状の抑制手段として外科的治療法が位置づけられており、この治療アルゴリズムは本態性振戦患者の運動症状の改善と同じである。

本品が対象とする振戦症状が主なパーキンソン病患者の場合、治療ガイドラインでは「振戦のみの患者の場合も、治療下で振戦が残っている患者の場合でも、患者が振戦の軽減ないし消失を希望する場合は、副作用に注意しながら薬物治療を許容用量の範囲内で可能な限り試みる。薬物療法で振戦が残り、日常生活の支障となる場合には、患者の意思を確認し、手術療法を薦める。」と注意を記載している。これからも治療アルゴリズムは本態性振戦患者の運動症状の改善と同じと言える。

(2) 既存視床刺激術・破壊術の臨床的なリスク／ベネフィット

日本神経学会 パーキンソン病治療ガイドライン 2011 に「薬物療法で振戦が残り、日常生活の支障となる場合には、患者の意思を確認し、手術療法を薦める。」とあるよう、薬物療法の効果が十分でなくパーキンソン病振戦症状により日常生活への支障、更に仕事などを含め社会活動への支障により QOL が低下している患者に取って、外科的治療の臨床的なベネフィットは十分あると言える。

本添付資料1項に記載のとおり、本邦における高齢者の罹患率は1%程度で米国の1/2程度である。Current status and future challenges of deep brain stimulation in Switzerland (Swiss Medical week, Published 5 April 2012) によると、脳深部刺激術 (DBS) の販売実績数から全世界のパーキンソン病、本態性振戦患者の脳深部刺激術 (DBS) による外科的手術は4000／年間と推定しており、その内の60%程度は米国と推定している。米国のDBS実施医療機関は200-250、本邦でDBS手技を実施しているのは100施設程度と把握しており、患者罹患率も考慮すると、刺激術 (DBS) による外科的治療は米国の1/3～1/2程度の1000症例程度／年間と見積もれる。

既存刺激術・破壊術では一過性で回復する神経障害の副作用に加え、穿頭手術・麻酔に伴う合併症のリスク、刺激術では機器埋め込みに伴う合併症の安全リスク、埋め込み部品の交換とその保守維持コスト負担も必要であり、8.1 項で考察のとおり本品の有効性は既存刺激術と同程度であり、非侵襲手術によるより有害事象（合併症）が少ない安全性プロファイルを考慮し、本品の患者への QOL まで含めたリスク／ベネフィットを適正に判断すべきと考える。

(3) 本装置をパーキンソン病（振戦）に適用する臨床的なメリット

運動障害振戦の外科的治療の標的領域は視床との医療的なコンセンサスは確立している。集束超音波を用いた本装置による新しい視床破壊術の有効性及び安全性は、本ピボタル臨床試験で実証された。既存法の穿頭手術、全身麻酔、機器埋め込みに伴う合併症発生のリスクが本装置ではないことから、本装置による治療法の安全性は、既存法より高いと言える。

つまり、振戦症状の改善とそれに伴う機能改善の有効性は既存の外科的治療法（視床脳深部刺激術と視床破壊術）と同等であり、一方安全性は本装置の治療法が高いと言える。よって、この有効性と安全リスクの両面から、本装置を外科的治療選択時の候補とすることの、臨床的なメリットはある。

更に本装置は非侵襲的治療法であることから、①局所麻酔又は全身麻酔が必要な穿頭手術が不要、②脳深部刺激術で必要な患者体内への留置部品の継続的・永久的な交換・保守（そのための通院）が不要、③体内留置部品と他の機器との電磁ノイズ源との干渉のリスクがない、など患者に取ってのメリットは大きい。

(4) 振戦症状の再発について

パーキンソン病は進行性の疾患であり、外科手術も症状改善を目的している。パーキンソン病（振戦）の破壊術適用に関し、添付資料 8.2 で引用した文献から治療効果の長期観察に関する結果を参考に以下に抜粋する：

- 文献#2 : Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression では5年間の観察期間中、本態性振戦、パーキンソン病（振戦）共に再発はないと報告している。
- 文献#3 : Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's diseaseでは、87%の患者で振戦が完全に抑制、長期効果は持続。治療薬（L-ドパ）による合併症であるジスキネージアは19年間の観察で発生していない。
- 文献#4 : Outcome after thalamotomy for parkinsonian essential, and other type of tremor では最長13年（平均56ヶ月）観察の結果「There was a tendency for slight increase in tremor on the ipsilateral side (Table 3); however, the increase was not statistically significant」と報告している。
- 文献#5 : Long-term results of ventrolateral thalamotomy for patients with Parkinson's diseaseでは、破壊術を受けた患者を平均8.8年観察中、振戦抑制が継続していたとの報告である。
- PD文献#6 : CT guided unilateral thalamotomy with microele mapping for the treatment of Parkinson's disease. Acta Neurochir(Wien)に、「片側視床破壊術（VopとVim核を標的）をCTガイド下で45患者に適用。17患者が3年間、27患者が2年間、40患者が1年間の観察対象。有効性：術後6ヶ月時点で37患者（82.2%）、後で6名にも効果が出た。2患者で3週間後に再発。UPDRSは92.5%減、固縮は66.7%で改善、長期では、80%@1年後、77.8%@2年後、76.5%@3年後、であった。」とある。

定位・機能神経外科治療ガイドラインのパーキンソン病の振戦症状改善に関し、1-3 Vim-DBSと視床破壊術にて、「薬物療法で改善が不十分なパーキンソン病の振戦に対して視床中間腹側核破壊術（Vim-Thalamotomy）とVim-DBSはともに有効で、その効果は長期的にも持続する」としており、上記文献と合わせると、長い年月のうちに少しずつ進行する疾患であるパーキンソン病であっても振戦症状の抑制効果は長期に渡ると言える。

8.2.1.2 治療ダイアグラムにおける本装置の位置づけ

日本神経学会 パーキンソン病治療ガイドライン 2011にあるよう、パーキンソン病運動障害の外科的治療の標的は、大脳基底核の淡蒼球、間脳の視床下核が複数の運動症状の改善に効果があることが臨床研究で明らかになってきた。

このような治療状況ではあるが、振戦はパーキンソン病の主な運動症状であり、本装置を既存法に追加して、外科的治療の First line としての選択肢に加えるベネフィットはある。より安全な手法であり、同等以上の効果が期待できる。

しかしながら、振戦症状の改善とそれに伴う機能改善に限定されることと、他の症状である寡動（動作緩慢）、筋固縮（筋強剛）、体軸症状（姿勢保持障害）の改善は期待できないことは周知すべきと考える。検索文献の分析から、「パーキンソン病は症状進行性があり、寡動、体軸症状が主な患者には視床脳深部刺激、視床破壊術は適さない」との報告があり、日本神経学会 パーキンソン病治療ガイドライン 2011にあるようこれらの症状が主なパーキンソン病の外科的治療の標的領域は視床以外の視床下核、淡蒼球内節を考慮すべきであろう。

臨床データの一つとして取り上げた既承認品脳深部刺激術装置のアクティバ RCのPMDA 審査報告書には、「本邦においては、DBS の承認適応が振戦症状の緩和に限られているものの、①前世代品に対して実施した国内市販後調査において調査対象となった約9 割の患者が、薬剤で十分に効果が得られない振戦を伴うパーキンソン病患者であること、②国内でのDBS の使用経験に関する公表論文等から相当数の使用実績があることが確認できること、を踏まえると、本邦におけるパーキンソン病に対するDBS の臨床的位置付けは海外と同様に既に確立されているものであると考える。本品のパーキンソン病に対する臨床評価にあたって、対照となる患者群は薬物療法で十分に効果が得られない患者であり、術前のベースラインとの比較によるDBS の治療目標の達成を確認することで、本品の有効性の評価は可能であると考え。また、パーキンソン病に対するDBS の手技及び刺激部位は、本邦における既承認適応の仕様と同一であることから、新たに前向き臨床試験を実施せずとも、パーキンソン病に対するDBS の臨床成績に関する文献等を取りまとめた臨床評価報告書によって本品の臨床評価を行うことは可能であると判断」とあり、本邦では振戦症状を主な症状とするパーキンソン病患者が大半であることが分かる。このような医療環境を踏まえ、本装置の使用目的又は効果にパーキンソン病（振戦）の症状緩和を加えることは妥当と言える。

更にパーキンソン病の他の症状である寡動（動作緩慢）、筋固縮（筋強剛）、体軸症状（姿勢保持障害）の改善への適用拡大については、DBSの豊富な臨床データが存在することから、新たに前向き臨床試験を実施せずとも、パーキンソン病に対するDBS の臨床成績に関する文献等を取りまとめた臨床評価報告書によって本品の臨床評価を行うことは可能であると判断、とされており、本臨床評価の結果から同様のことは本装置にも当てはまると考える。