

「薬剤難治性本態性振戦に対する
ExAblate 経頭蓋 MRgFUS 視床破壊術の効果
および安全性を評価する臨床試験」について

～ 説明文書および同意文書 ～

この説明文書は、「薬剤難治性本態性振戦に対するExAblate経頭蓋MRgFUS視床破壊術の効果および安全性を評価する臨床試験」に参加するかどうかを決めていただく際に、担当医による説明を補い、この臨床試験の内容を理解していただくために用意しました。もし何かわからないことや心配なことがありましたら担当医に遠慮なくお尋ねください。

この試験への参加に同意していただけるかどうかは、あなたご自身の自由意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。

この説明文書を読まれた上で参加してもよいと思われましたら、同意文書にご署名をお願いいたします。

この試験への参加に同意していただけない場合や、途中で参加を取りやめた場合でも、担当医との関係が気まずくなるようなことや、以降の診察や治療に不利益が生じることは一切ありませんので、ご安心ください。

1. 臨床試験について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展し、現在の診断・治療法になっています。より効果的で安全な治療を患者さんに行うためには、これからも医療の進歩・発展に努めることが重要です。このような診断や治療の進歩・発展のためには多くの試験が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象にした試験も含まれます。これを「臨床試験」といいます。臨床試験は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。臨床試験を実施するにあたり最も大切なものは、患者さんの人権や安全への配慮です。大阪大学医学部附属病院では「倫理委員会」を設置し、それぞれの臨床試験について倫理的および科学的観点からその妥当性を審査しています。この臨床試験は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受け、病院長の許可のもと実施されるものです。

2. あなたの病気の治療法について

あなたの病気は本態性振戦という手がふるえる病気です。治療法として、お薬の内服、脳に対する外科手術（脳深部電気刺激療法、定位的視床破壊術など）などがあります。薬の効果が十分でない場合にはこれらの外科手術を考慮します。これらの手術は、振戦の原因となっている脳の一部を慢性的に刺激、もしくは破壊するもので、健康保険で認可されている確立された治療法です。一方、集束超音波という方法を用いて手術と同様の効果をもたらすと考えられる医療機器「ExAblate」とそれを応用した MR ガイド下経頭蓋集束超音波治療（MRgFUS）が開発されました。これらの手法によって手術（開頭や穿頭）を行うことなく手術と同様の効果をもたらすことが期待されています。

3. 試験の目的

お薬の効果が乏しい（薬剤難治性）本態性振戦の患者さんを対象として、ExAblate による経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療（以下「ExAblate 経頭蓋 MRgFUS」）を行い、欧米人と異なる（頭蓋骨の特徴など）日本人に対する有効性と安全性について調べることを目的とします。

4. 試験で使用する医療機器について

この試験では、以下に説明する医療機器を使用します。

Insightec 社製の経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療 (MRgFUS) 装置である ExAblate を使用します (図 1,2)。この装置は彩都友誼会病院に設置されており、実際の治療は彩都友誼会病院で実施します。

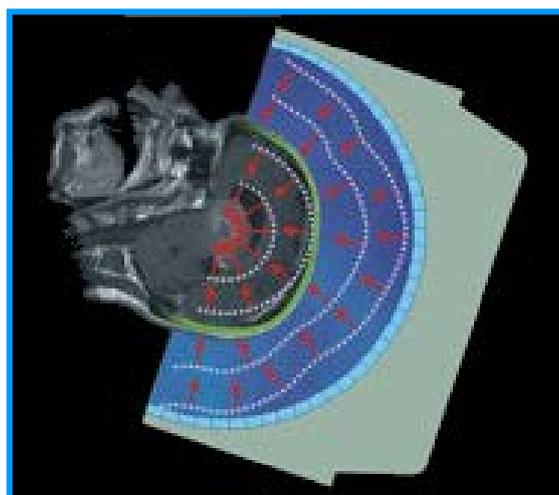
ExAblate 経頭蓋 MRgFUS システムは、本態性振戦の原因のひとつと考えられている脳の細胞の小さなかたまりを破壊することで症状の改善を目指す治療機器です。集束超音波治療 (FUS) は、虫眼鏡が光を集中させることで小さな点を加熱できることと同じ原理で超音波を集中させ目標とする点を加熱することができます。ExAblate 経頭蓋 MRgFUS 治療では、超音波は皮膚と頭蓋骨を通過して脳内に入り、治療標的点到達 (集束) します。治療標的部位が加熱 (アブレーション) により破壊されることで、外科手術と同様の効果が期待できます。本試験では、先行する多くの臨床試験で本態性振戦の改善効果が確認されている視床 Vim 核という脳組織を破壊することで、本態性振戦の症状を緩和することを目的とします。一方、いったん破壊された脳組織を元に戻すことはできません。

頭部以外の領域では、ExAblate MRgFUS 治療はすでに子宮筋腫の治療において厚生労働省の認可を受けています。しかし、本態性振戦に対する本治療は臨床試験段階であり、日本では厚生労働省の認可をまだ受けていません。

図1 ExAblate 経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療システム



図2. MR ガイド下経頭蓋集束超音波治療 (MRgFUS)



(図2) 頭部と装置ヘルメットの位置関係の断面図：装置内に配置された患者さんの頭部（図中 MRI 矢状断画像）になります。水色の太線は超音波を発生するトランスデューサーになり、ここから発射された超音波(赤矢印)が水の層（青色）、頭皮および頭蓋骨（緑色）を通過し、脳内の標的に到達します。

5. 試験の方法

(1) 対象となる患者さん

22 歳以上で、本態性振戦と診断され、なおかつお薬の効かない方を対象とします。

ただし、合併症や治療経過、検査結果により、担当医師から不適切と判断された患者さんは参加いただけません。

(2) 臨床試験の流れ・スケジュール

治療は彩都友誼会病院で行いますが、担当医を含め大阪大学の医師が治療に加わり
ます。また、彩都友誼会病院に3～4日前後の入院を予定しています。治療前および
治療後（退院後）の検査や評価は大阪大学医学部附属病院で行います。

ExAblate 経頭蓋 MRgFUS 治療は、以下の手順に沿って行われます：

- 治療日の前夜0時以降は、何も飲食しないようお願いします。本態性振戦の治療薬を服用している場合は、0時以降は服用しないようお願いします。
- 治療当日は、前回受診時から以後の症状についてお尋ねし、服用中の内服薬について確認します。
- 治療準備のため、点滴用針を留置します。
- 治療中は排尿のためトイレに行くことはできませんので、尿道カテーテル（膀胱まで挿入する細いチューブ）を留置する場合があります。
- 治療中は、心拍数、血圧、呼吸の状態を常時監視します。心電図モニタリングのために胸に小さな電極を貼り付け、指に血中の酸素量を測るクリップ型測定装置を装着します。
- 治療中は、必要に応じて医師と看護師がお薬を投与することがあります。例えば、血圧をコントロールしたり、治療が長時間に及んだ際の不安を和らげるような軽い鎮静を行ったりすることがあります。
- 頭部はしっかり剃毛します。また、頭部に傷や瘢痕等の凹凸がないかを確認します。
- 治療中は横たわった状態で動くことはできませんので、深部静脈血栓症を予防するため弾性ストッキングを下肢に着用していただきます。

- 頭部は装置内でしっかり固定する必要があるため、局所麻酔を行った後で、頭部フレームを頭部の4カ所に小さなピンで固定します。
- 頭部フレームをピンで固定した後、MRIに併設されている治療機器（ExAblate）のベッド上に横になり、ExAblate 経頭蓋ヘルメットを頭に装着します。頭皮とヘルメットの間を密着させるように、ゴム製の部品を取り付けた上でヘルメットを固定します。
- 頭皮とヘルメット（トランスデューサー）の間は水で満たされます。この水を冷却循環させることで、頭皮や頭蓋骨の温度上昇を防ぎます。
- 治療を開始する前に、心拍数、血圧、体温、呼吸数を測定します。
- MRI を撮影し、トランスデューサーが正しい位置にあることを確認します。
- 撮影された一連の MRI 画像を用いて標的領域を設定し、超音波照射の治療計画を立てます。
- 脳内の治療標的の範囲は、脳神経外科医と放射線科医が決定します。ExAblate 経頭蓋 MRgFUS システムが、治療標的範囲に超音波を照射するための照射プランを自動的に計算します。
- 治療の最初は、標的内の小さな領域に低エネルギーの超音波照射を行います。次に MR 温度分布マッピングでこの照射部位を検出し、治療計画と誤差がないか確認します。
- できる限り安全に治療するため、超音波照射（アブレーション）は小刻みに進めていきます。1回の超音波照射ごとに医師があなたの症状の変化と副作用の有無を確認します。
- 副作用の有無や症状の変化について確認するため、治療中も意識状態や運動機能も含めた神経機能について繰り返し評価を行います。
- 治療には長時間(2~3 時間)を要することがあります。また、治療中は MRI 撮影を継続して行うため、大きな音がなり続きます。

- 痛みや不快感がある場合、手持ちの緊急停止ボタン押しただけであれば、いつでも超音波照射を中断させることができます。痛みや不快感が改善した後は、そのまま治療を継続することができます。
 - 治療中は MR 検査室（治療室）で医師または看護師が、バイタルサイン（心電図や血中酸素飽和度など）を監視し、何か異常が起こった場合には、すぐに治療を中止することができます。
 - 必要に応じ、治療担当医が治療を中断することがあります。医師が治療を中断する理由としては、下記が挙げられます：
 - ・痛みや不快感、その他の理由で、あなたが治療中断を希望した場合
 - ・脳卒中を疑う神経所見を認めた場合
 - ・痙攣を起こした場合
 - ・頭部の固定がずれたために、正確な超音波照射ができなくなった場合
 - ・MRI 画像で治療標的とする部位が確認できない場合
 - ・意思疎通ができなくなった場合
 - ・その他、何らかの医学的な危険性が認められた場合

- 治療終了後に MRI を撮影し、治療の効果と脳全体の異常の有無についてチェックします。

- 何らかの副作用を疑うような神経所見の変化（混乱や眠気など）が生じた場合には、CT などの各種検査を適宜追加します。

- 治療終了後は入院で経過を観察し、医師の診察により退院が可能であるかを判断します。

（3）検査および観察項目

治療前後、経過観察期間には以下の検査を実施し、この試験データとして記録します。下記のデータは、個人が特定されないよう処理した後に、研究事務局である米国インサイテック社に提供されます。ビデオ録画データについては個人情報として厳格に取り扱います。

- ① 患者さんの年齢、性別、既往歴など
- ② 血液検査、頭部CT検査、頭部MRI検査

- ③ ビデオ録画を併用した「振戦症状のための尺度評価(CRST)」
- ④ 神経学的所見を含む全身の診察所見
- ⑤ 日常生活についてのアンケート
(QUEST；本態性振戦患者の生活の質についてのアンケート)
(PHQ-9；患者さんの健康の質に関するアンケート)

＊スケジュール＊

実施項目	試験期間												
	スクリーニング	ベースライン	治療日	観察期間			評価期間						
	ベースラインより30日以上前	≤0日	0日	1日	7日	1ヶ月(±7日)	3ヶ月(±14日)	6ヶ月(±21日)	12ヶ月(±30日)	2年(±60日)	3年(±60日)	4年(±60日)	5年(±60日)
説明および同意	○												
血液検査	○	○											
内服内容の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
投薬安定性確認(30日間)		○											
病歴の確認	○												
健康診断	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
神経学的診察	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CRST(ビデオ録画あり)	○	○											
QOL 評価(QUEST)		○				○	○	○	○	○	○	○	○
うつ評価(PHQ-9)	○	○				○	○	○	○	○	○	○	○
CT 検査	○												
MRI 検査		○	○						○				
MRgFUS 治療			○										
有害事象の評価			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
試験の終了									○				

(4) 試験への参加期間

臨床試験への参加期間は、約5年間です。

診察および治療は大阪大学医学部附属病院と彩都友誼会病院で分担して行います。

(5) 試験終了後

治療 5 年時の来院後も、担当医が引き続き治療します。

6. 予想される利益と不利益

(1) 予想される利益

本態性振戦の症状(ふるえ)が緩和されます。これまでの研究では本治療を受けられた患者さんについて振戦症状についての尺度評価 (CRST) では平均約 50%のスコア改善が認められました。

(2) 予想される不利益

下記に示すさまざまな危険性 (リスク) が考えられます。これらの発生率は低いものですが、もしそのような副作用が発生した場合は、担当医師が適切な処置をいたします。

【一般的な検査や処置に関するリスク】

MRI 検査に関するリスク：

MRI については、有害な生物学的影響は知られておりません。MRI 検査中の閉所恐怖の発生率は約 10~15%です。閉所恐怖のある患者さんはこの試験から除外されます。

点滴用留置針に関するリスク：

治療中に用いられる点滴用留置針による潜在的リスクがあります。注射箇所になかなかな痛みや出血が起こることがあります。感染のリスクもわずかながらあります。

尿道カテーテル留置に関するリスク：

治療中に用いられる尿道カテーテルによる潜在的リスクがあります。尿道カテーテルの使用により、さまざまな程度での尿路感染が起こる可能性があります。子宮筋腫に対する本治療法における別の臨床試験では、尿路感染の発生率は 3.7%を超えないというデータがあります。

頭部フレーム (定位脳手術用) 装着に関するリスク：

治療中に使用される頭部フレームは金属製であり、固定に金属製のピンを使用しま

す。このため MRI 装置内の中で、金属部分に電気が流れることでピンが発熱し皮膚に熱傷を起こす危険性があります。この試験では、Integra 社製 Radionics フレームという製品を使用します。これは MRI 対応製品となっており、頭部固定ピンを絶縁体で被覆し、フレームの一部を非金属製とすることで、熱傷を引き起こすリスクを軽減するよう対策されています。

MRI 用造影剤に関するリスク

MRI 用の造影剤であるガドリニウムについて下記の危険性があります。

- ガドリニウムに対するアレルギー歴がある患者さんについては重篤なアナフィラキシー反応の危険があり、投与の可否について慎重に判断致します。
- 中等度～重度の腎機能障害を有する場合には、ガドリニウム造影剤を投与した後に腎性全身性線維症(NSF)ないしは腎性線維化性皮膚症(NFD)を引き起こす危険性があります。これらの疾患は全身の皮膚および結合組織に線維形成(肥厚)を引き起こし、疼痛や関節の拘縮を引き起こします。

深部静脈血栓症やその他のリスク

患者さんは3～4時間ほど仰臥位のまま安静にさせていただく必要があるため、深部静脈血栓症(DVT)を引き起こすリスクがあります(本機器による治療が、DVTのリスクを上昇させるといったことはありません)。DVT 予防のため弾性ストッキングを下肢に着用していただきます。血栓症のリスクが高い患者さんには、適宜 DVT スクリーニング検査を行います。

- 治療中における鎮静剤の使用は DVT のリスクを高めます。
- 治療中に長時間にわたって同じ姿勢で横たわることにより、首や腰に不快感や疲労、痛みが生じることがあります。

【ExAblate 経頭蓋 MRgFUS 治療に関する危険性とその対策】

◎ExAblate 経頭蓋 MRgFUS 治療に関連するリスクを低減するため、下記の対策や措置を行います。

1. 治療は MRI 装置内で実施します。治療中は継続的に MRI 画像を撮影し、特殊な撮影法と解析プログラムにより撮影範囲の温度を検出することができます。これによってリアルタイムの脳内温度分布マップが作成でき、異常な温度上昇を容易に検出することができます。この脳内温度分布マップにより極めて高い安全性が保たれます。

2. 治療担当者は治療中（1回の超音波照射ごとに）、意識状態や運動機能を含めた神経機能の評価を行います。これにより治療効果を確認するとともに、副作用を生じるような超音波照射（アブレーション）を避けることができます。
3. 治療中に異常感覚（方向感覚の喪失やめまい、痛み、しびれなど）が起こった場合は、すぐに担当者に伝えるようにしてください。これらの情報をもとに治療計画の変更、超音波照射の調整などを行います。
4. 治療中は、血中酸素飽和度測定（パルスオキシメーター）や血圧計、心電図モニターなどの生体情報モニターによって、常時監視致します。これにより、脳や血管が損傷した場合に起こる脳浮腫や脳出血などの異常事態を検出します。
5. 予期せぬ脳領域へのアブレーション（加熱）によって発話や発語、その他の意思疎通の能力に支障が生じた場合に備え、超音波照射停止ボタン（緊急停止ボタン）を手に持っていただきます。ひどい痛みや不快感、方向感覚の喪失やその他異常な感覚が生じた場合には、この緊急停止ボタンを押してください。医師やその他治療担当者も緊急停止ボタンを持っており、治療中に異常な神経所見を認めた場合に超音波照射を即座に中止することができます。
 - 超音波照射の一時的な中断が、治療効果を下げることはありません。安全性を確認した後に、引き続き治療を再開することができます。

◎ExAblate 頸頭蓋 MRgFUS 治療には下記のリスクがあります

1. 痛みや不快感 — 脳組織に熱が加わることで、患者さんに痛みや不快感が生じるリスクがあります。本治療機器は小さな治療標的領域に対し、熱凝固（通常 55~65° C で数秒間）を生じさせる熱エネルギーの量と場所を正確に制御しています。このため超音波経路上にある皮膚が高い熱エネルギーを受けるとはなりません。また、超音波の予期せぬ挙動（皮膚の加熱など）を防ぐため頭皮の瘢痕組織などの凹凸は避けるように超音波経路を設定します。また、トランスデューサーと頭皮の間にある冷却水を循環させることで皮膚の温度上昇を防止しています。これらに措置によって、皮膚が加熱されることによって生じる痛みを予防しています。また、集束超音波の焦点（標的）は痛みを感じる硬膜（脳を覆っている膜組織）からは十分に（2.5 cm 以上）離れており、脳自体には痛覚感受器は存在しないため、対象部位の熱アブレーションにより脳が痛み（頭痛）を感じることはありません。
 - 治療中も患者さんは担当医と継続して会話ができるので、もし痛みや不快感が生じた場合には即座に対処ができます（例えば、超音波エネルギーの

レベルを下げたり、照射パルスの間隔時間を長くしたりすることで症状が改善することがあります)。また、患者さんは治療中も緊急停止ボタンを押すことでいつでも超音波照射を中止することができます。

2. 頭痛 — 治療中または治療後に頭痛を感じるがありますが、これは頭部フレームを固定するピンの刺入部位や、アブレーション後に生じる脳浮腫による影響が考えられます。これらの症状の多くは一過性です。
3. 方向感覚の喪失、ふらつき、めまい、不安定感、吐き気/嘔吐 — ふらつきやめまい、不安定感、吐き気/嘔吐が生じる可能性があります。これまでの臨床試験データによればこれらの症状は一過性であり、治療後約 1 日程度で改善します。
4. 一過性の異常感覚 — 頭皮、顔、上肢における一過性のしびれ感、瞼のひきつきり、知覚過敏、その他異常感覚の発生が、過去に行われた本態性振戦に対する視床 Vim 核アブレーションの臨床試験で報告されています。これらの症状の多くは一過性であり、数分から 1 日程度で改善します。視床 Vim 核アブレーションを行った過去の臨床試験では、14 症例のうち 1 症例で、異常感覚が 4 日間持続し、1 症例で、頭皮のしびれ感が 2.5 ヶ月持続したと報告されています。
5. 血液脳関門の破壊による脳浮腫や脳内出血 — ExAblate 集束超音波治療には、脳浮腫や脳内出血を起こすリスクがあります。
 - a. 焦点または標的領域 — ExAblate 経頭蓋集束超音波治療器によるアブレーションでは標的部位を加熱することによりタンパク質変性と凝固壊死が起こります。一方で脳血管にも同様の凝固壊死が起こります。これらは主に毛細血管や小血管で起こり、出血を引き起こす可能性があります。しかし出血した場合でも、すぐに止血されるので大出血につながる可能性は少ないと考えています。
 - b. 標的領域外および離れた箇所 — 予期せぬ部分に生じる温度上昇（2 次的ホットスポット）や、超音波が伝わる際の気泡形成（キャビテーション）などの可能性があります。これらの作用により脳血管に独特な血液脳関門（BBB）という構造が壊されることがあり、脳血管から脳組織へと血液成分がしみ出す可能性があります。これらのリスクを避けるため、治療中は MR リアルタイム脳内温度マップにより脳内の温度上昇を監視し 2 次的ホットスポット発生を検出することができます。また、本機器は超音波を発生する際に気泡形成が起こらないようシステム設計されています。

- ▶ 治療中には継続した神経所見の観察だけでなく、温度マップ画像を含めた MRI 撮影を継続して行います。また、治療終了時には MRI を撮影し、治療箇所や周辺組織の状態について詳細に調べます。この検査により、脳の血行について詳しい情報を得ることができ、治療評価の上で大切な要素になります。さらに、脳全体の状態について最終的なチェックを行います。この MRI 検査により顕著な脳浮腫や出血、顕著な BBB の破壊を検出することができます。

6. 超音波焦点のずれ、標的外でのアブレーション — 超音波を集束させる焦点にずれが生じることや、予期せぬ組織に対してアブレーションを行ってしまう可能性があります。この場合、重篤な後遺障害が残ることや、場合によっては死に至ることもあります。このような重篤な合併症を避けるため、治療中は、治療機器の操作担当医師（オペレーター）が患者さんの頭部、トランスデューサー、MRI 装置それぞれの位置関係を十分にチェックすることを義務付けられています。

7. 治療中の体動による焦点位置の移動 — 超音波照射中または超音波照射の合間に患者さんが動いてしまうことで、予定されている治療領域とは異なる部位にアブレーションが行われてしまう可能性があります。この危険性を最小限に抑えるため、いくつかの注意事項があります。

- a. できる限り快適に治療を受けられるよう、慎重に体位や頭位を調整します。また、治療中の位置保持の重要性について説明します。
- b. 頭部固定フレームはピンを用いて頭部に固定します。この方法は定位脳手術において頭位のずれを防ぐため通常用いられるものです。また、頭部固定フレームは本治療器に適合するよう設計されています。超音波発生装置（トランスデューサー）と頭部固定フレームを互いに固定することで、頭部とトランスデューサーの位置関係を一定に保つことができます。
- c. 本機器は頭部の位置のずれを検出するよう設計されています。超音波照射中にずれを検出した場合は、超音波照射は中止され、頭部のずれが検出されたことをオペレーターに通知します。
- d. 1 人ないしは 2 人の医療スタッフが超音波照射中は治療室内に常駐し、治療中の被験者の状態や体の動きを観察します。

8. 気泡形成（キャビテーション）のリスク — 高エネルギーの超音波が作り出す物質中の圧力差により気泡形成（キャビテーション）を起こす可能性があります。

す。キャビテーションが生じると、急速な気泡の形成および消失によって衝撃波や異常な高温が生じ、予期せぬ組織損傷につながる危険があります。本機器では設計上、オペレーターが調整可能な超音波照射パラメーター（振幅や周波数など）がキャビテーションを起こさない範囲に制限されているため、この危険性は非常に低くなっています。また治療計画装置は、設定したアブレーション標的領域の位置や焦点の大きさ、組織のエネルギー吸収性を考慮し、キャビテーションを起こすレベルを十分に下回る超音波強度になるよう、超音波照射パラメーターを自動的に調整します。

9. 超音波経路上に発生しうるリスク — 標的までの超音波経路にある組織が超音波により加熱され、損傷を受ける危険性があります。このために重篤な後遺症が残ることや、場合によっては死に至る可能性があります。このような異常な部位への加熱は、不適切な領域を治療標的として設定した場合や、超音波経路上に皮膚表面の凹凸（癬痕など）がある場合、治療標的が皮膚や骨に近すぎる場合、骨によるエネルギー吸収によって骨が発熱する場合などが原因として考えられます。これらの危険性を念頭に置き、治療中も十分な監視を行います。以下に頭部の様々な組織を超音波が通過することにより起こりうる危険性について記載します。

- a. **皮膚熱傷**：不適切な超音波照射により起きる危険性があります。これまでに行われたあらゆる種類の ExAblate 頸頭蓋 MRgFUS 治療において皮膚熱傷の実例はありません。本機器では熱傷のリスクを回避するため、超音波発生トランスデューサーと頭皮との間は冷却水で満たされるようになっています。また、頭皮上に残存する小さな気泡により異常なホットスポットが生じ、局所的な痛みや熱傷をもたらす可能性があります。冷却水を循環させることでこのリスクを低減し、快適さを保つよう設計されています。

- 患者さんは治療中も脳神経外科医との継続的に会話しますので、痛みや不快感が生じた場合には即座に適切な対処ができます。例えば、超音波エネルギーのレベルを下げたり、照射パルスの間隔時間を長くしたりすることで対処可能です。また、患者さんは遮断装置(超音波照射停止ボタン) を押すことでいつでも治療を中止することができます。

- b. **頭蓋骨内の空洞（副鼻腔など）により引き起こされる危険性**：頭蓋骨内の空洞（副鼻腔など）を超音波が通過した場合、空洞内を覆う組織に熱傷が生じる可能性があります。これを防ぐため、治療計画時に頭蓋内の

空洞（前頭洞、篩骨洞、蝶形洞、乳突洞など）を CT 画像で特定し、経路から除外します。オペレーターは、CT 画像で空洞の位置を確認し、超音波照射経路から除外するよう訓練されています。

- 超音波エネルギーを拡散するような空洞以外の頭蓋骨の異常については、治療計画装置で最適な照射になるよう自動的に計算されます。また、頭蓋骨は超音波エネルギーを吸収することで発熱することがあります。頭蓋骨自体は痛みを感じませんが、これに接している皮膚等の組織が痛みを感じることがあります。本機器に付属する MR 温度マッピング機能は、組織中の $\pm 3^{\circ}\text{C}$ の温度変化を検出することができるので異常な温度上昇の検出が可能です。もし異常な温度上昇を検出した場合には、超音波照射時間やエネルギー強度、冷却の強度等を調節することで、標的組織のアブレーションを継続しながら異常な温度上昇を回避することができます。また、本装置の冷却機構は自動的に熱傷を起こす温度以下に維持するよう設計されており、十分な安全性を保っています。
- c. **硬膜、髄膜、動脈、静脈洞**：頭蓋骨に隣接する硬膜は、骨が加熱された場合に熱伝導により、痛み（頭痛）を生じる可能性があります。硬膜内の太い動脈は熱に対して敏感に反応し頭痛を引き起こす原因となるため、頭部 CT 画像を参照し超音波経路から除外します。アブレーションによる硬膜の局所的壊死は起こりにくく、これに伴う脳脊髄液の漏れを引き起こす心配もありません。硬膜に接し頭皮に近い静脈洞（矢状静脈洞、直静脈洞、横静脈道）は、超音波経路内にあっても能動的冷却サブシステムによって十分な冷却がなされるため問題にはなりません。一方、S 字状静脈洞と海綿静脈洞は、それぞれ頭蓋底や脳神経に近いため、超音波経路から除外します。
- d. **くも膜下腔および脳脊髄液**：硬膜と脳皮質の間にはくも膜下腔という空間とこれを満たす脳脊髄液（髄液）が存在し、骨から脳皮質へと熱を伝える可能性があります。髄液自体が加熱されることに特に危険性はなく、髄液はくも膜下腔内を循環しているため、頭蓋骨に発生する局所的なホットスポットを防ぐ自然の冷却システムとして役立ちます。
- e. **脳皮質**：ExAblate を用いた動物実験（ウサギ）では、脳内の深い焦点に対するアブレーションの際に、脳皮質に検出可能な温度上昇が生じることはないことが確認されており、また、焦点以外の部位で血液脳関門（BBB）が破壊されたことを示す証拠は認めませんでした。もし、脳機能上重要な働きをしている大脳皮質（運動野、感覚野、視覚野、聴覚野、

言語野など) で異常な温度上昇があった場合には、神経学的障害やてんかん発作を起こす危険性があります。これらの脳機能において重要な大脳皮質については治療中も継続的に温度の監視がなされ、異常な温度上昇が検出された場合は、冷却システムの調整を行います。

- f. **脳神経や脳動脈：** 脳神経と主な脳動脈が超音波が通過する経路から除外されるよう治療計画を立てます。オペレーターは、MRI 画像を元に脳神経や脳動脈をマーキングできるよう訓練されています。
- g. **アブレーション標的部周囲の脳組織：** アブレーションによる視床破壊術による本態性振戦治療は、視床の腹外側にある後外側腹側核 (VPL) に障害をもたらすリスクがあります。このリスクを軽減するため、ExAblate 治療は、覚醒した状態の患者さんに対して小刻みに分割して超音波を照射し、評価者が照射毎に患者さんの振戦症状の改善や副作用について調べます。超音波照射は MR 温度計測で温度上昇が検出されるよりも十分に低いレベルから開始し、徐々に強度を強めながら臨床的な症状改善が現われるまで継続します。これらの手順により、リアルタイムなフィードバックが可能になり、治療中でも標的範囲を再調整することができます。この方法は、治療の安全性を高め、この臨床試験で起こりうる様々な有害事象の危険性を最小限に抑えるようデザインされています。
- h. **微小な生理的石灰化：** 脳組織内には一定の割合で生理的な微小石灰化 (カルシウムの沈着) が認められることがあります。カルシウムは超音波エネルギーの吸収率が高く、超音波経路上に石灰化があると思わぬ加熱効果を生じてしまうことがあります。これを防ぐため、CT 画像で石灰化領域を特定し、照射計画装置上で超音波ビームがこれらの石灰化領域を通らないよう設定することで、これらの危険性を低減します。
- i. **二次的ホットスポット：** 超音波が集束する焦点以外の場所で、超音波の経路に沿って二次的ホットスポットが生じるリスクがあります。この危険性については、本機器と似た仕様のトランスデューサーおよび同じ周波数を用いたいくつかの論文で報告されています。本機器では、きわめて集束性の高い独自のトランスデューサーを装備しており、高度なシミュレーションに基づいた徹底的な実証試験においても焦点以外の領域に二次的ホットスポットを生じたという証拠はありません。すべての症例において、MR 温度マップが、標的領域以外の広い範囲をカバーするだけでなく、超音波照射中もリアルタイムに温度を計測するので、二次的ホットスポットの発生を検知した場合には、担当医が ExAblate 治療

システムの緊急照射停止ボタンを使って、超音波照射を即座に止めることができます。また、本機器システム自体も二次的ホットスポットを自動で検知し超音波照射を緊急停止させる機能を備えており、組織損傷発生を未然に防ぐよう設計されています。

10. 神経機能障害のリスク — 熱による脳組織の「破壊」(アブレーション)では、隣接する周囲組織にも熱が伝わり、「二次的な破壊」をもたらし、出血などを引き起こす可能性があります。また、治療後しばらくは、アブレーション部位に隣接する組織に炎症反応が起こることもあります。炎症が持続する期間は予想できませんが、本治療のこれまでの経験では、約2～3週間以内に治まる見込みです。この一時的な炎症により、一過性の神経機能障害を起こすことがあります。炎症に伴う一時的な症状であれば、後遺障害として残ることはなく、ステロイドや浸透圧利尿薬の投与により症状は改善します。しかし、重度の脳出血や脳浮腫が起こった場合には、開頭手術が必要となることもあり、重度の後遺障害や、場合によっては死に至ることもあります。

治療効果が無いこともあります — この試験への参加が、患者さんにとって必ず利益になると約束することはできません。この試験への参加することで、利益がある(治療の効果がある)場合も、ない(効果がない)場合もあります。効果がある場合には、振戦が部分的または完全に改善する可能性があります。また、この試験によって得られた情報は、将来他の人に役立つ可能性があります。

想定される ExAblate 経頭蓋集束超音波治療の副作用

有害事象(患者さんにおこったあらゆる好ましくない出来事)はすべて、症例報告書を通じて報告され、治療装置、手順、病状との関連性が解析されます。これまでの治療経験に基づき、ExAblate 経頭蓋治療に関連した合併症の可能性があると想定される副作用を下記に挙げます。これらは医学的な重大性、追加治療の必要性、長期的な影響に基づき、「軽度の副作用」と「重篤な副作用」とに分類されます。

ExAblate 集束超音波治療で想定される「軽度の副作用」は通常、治療から1～14日以内に後遺症なく治癒するものになります。:

- 治療中の姿勢または機器装着部付近における軽度の痛み(腰痛、首の痛みなど)。
- 一過性の発熱: 24時間以内に治まる38°C以上の発熱
- 直径2cm未満の軽度皮膚熱傷(瘢痕が残らないもの)
- 超音波経路上の頭皮にできる「あざ」
- アブレーション標的領域周辺における軽度の脳浮腫
- 頭痛

- めまい、吐き気、嘔吐

ExAblate 経頭蓋集束超音波治療で想定される「重篤な副作用」は、治療が必要になるもの、後遺症が残るもの、治癒までに長期間を要するものになります。これら「重篤な副作用」の発生は極めて稀ですが、危険性はゼロではありません。：

超音波経路上の頭皮：

- 水疱を伴う皮膚熱傷（瘢痕が残るもの）。
- 瘢痕形成
- 皮膚感覚消失
- 皮膚の壊死や萎縮

超音波経路の骨：

- 骨の壊死

脳周辺の組織（硬膜、静脈洞、皮質静脈など）：

- 硬膜下血腫
- 静脈内の血液凝固（静脈内血栓など）
- てんかん発作

脳および脳神経：

- 不適切な部分へのアブレーションによる正常脳組織の破壊
- 重要な機能(運動、感覚、聴覚、視覚、言語)を担う脳皮質障害による症状
- 脳神経に対する熱損傷（視神経、動眼神経など）
- アブレーション部位における出血
- その他の神経学的障害
- 中等度～重度の脳浮腫
- 症候性の脳圧亢進
- 上記に伴う死亡

脳動脈：

- 脳動脈損傷による脳出血
- 動脈内血栓や脳血管攣縮に伴う脳梗塞
- 上記に伴う死亡

これまでに行った、乳房および子宮における ExAblate 経頭蓋集束超音波治療の臨床試験では「重大な副作用」の発生率は 5%未満です。脳に対する集束超音波治療において、ExAblate 経頭蓋集束超音波治療システムでの経験は限られており、現時点では副作用の正確な発生率は不明です。この試験の目的は、ExAblate 経頭蓋システムの安全性を評価することです。

未知の副作用の危険性

これまで知られていない、ExAblate 経頭蓋集束超音波治療システムに伴う危険性が存在する可能性があります。また、患者さんの病状は、この臨床試験中に良くなることもあります。悪くなることもあります。

妊娠

胎児に対する影響が不明のため、妊娠中の女性に対する ExAblate 経頭蓋集束超音波治療は推奨されません。もし妊娠している可能性がある場合は、すぐ担当医師にお知らせ下さい。将来の妊娠に対する影響も不明です。

その他重要な情報

もし何らかの新しい症状が生じた場合は、担当医師にご連絡ください。

採血や点滴用留置針を穿刺する際に、その部分の痛みや出血、挫傷、腫れが生じることがあります。その際の不快感やそれによる気絶、まれに感染症が生じることがあります。

7. 他の治療法について

この試験に参加されない場合、従来の薬による治療や手術治療を考慮します。これらの治療法には下記のメリットとデメリットがあります。

治療法	メリット	デメリット
内服療法	・安全に症状を緩和できる。	・内服を継続する必要あり。 ・難治性の方には効果がみられない。
ボツリヌス毒素療法	・比較的安全に症状を緩和できる。	・定期的な注射が必要 ・効果が不安定
手術療法 (脳深部刺激療法：DBS)	・難治性の方にも効果がある。 ・可逆的に治療効果を調整できる	・手術が必要である。 ・長期間刺激装置を体内に留置する必要がある。 ・感染の危険性がある ・定期的に電池交換が必要。 ・長期間の使用で耐性が生じる

8. お守りいただきたいこと

この試験に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

- ① 試験に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。
- ② 他の病院を受診したい場合や、市販薬を服用したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。

9. 試験実施予定期間と参加予定者数

(1) 実施予定期間

この試験は、倫理委員会承認日から2021年3月31日まで行われます。

(2) 参加予定者数

この試験では、10名の患者さんの参加を予定しております。

10. 試験への参加とその撤回について

参加するかどうかは、患者さんが自由に決めて頂くことができます。参加を断ったとしても、医師と気まずくなったり診療を受けられなくなったりするようなことはありません。

参加に同意をいただき治療を始めた後でも、治療がつかったり何らかの理由で治療が続けられなくなったりした場合は、途中で治療をやめることができます。また、この臨床試験への参加自体をいつでも自由に取りやめることができます。

患者さんがこの臨床試験に参加して下さるかどうかは、担当医師が説明を行った後で伺います。この説明文書をよくお読みになり参加するかをご検討ください。この臨床試験に参加していただける場合は、「同意書」に（ご自身または署名が難しい場合にはご自身が指名する方の代筆による）署名をお願いします。なお、同意書はこの臨床試験をじゅうぶんにご理解いただき参加に同意なされたことの確認のためのもので、担当医師の診療に関する責任を軽減するためのものではありません。

11. 試験への参加を中止する場合について

患者さんがこの試験へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。患者さんの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が責任をもって治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① 患者さん自身が試験への参加の中止を希望された場合
- ② 患者さんの病気の状態や治療経過などから、担当医師が試験を中止したほうがよいと判断した場合
- ③ この臨床試験全体が中止となった場合
- ④ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

12. この試験に関する情報の提供について

この試験の実施中に、使用している医療機器の副作用の情報や試験への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。また試験のために行った検査データのうち、患者さんの診療に直接関係するものは、担

当医師がご説明します。その他の、あなたの診療には直接関係がないデータはお知らせいたしません、ご希望がありましたらご説明いたします。

また、この試験に関して、試験計画や試験方法に係る資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や試験全体の目的や進行に支障となる事項以外はお知らせすることができます。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

13. 個人情報の取扱いについて

この試験にご参加いただいた場合、診療情報や臨床症状のスコア、画像検査などのデータは、氏名などの情報を削除し個人が特定されない形式で、研究事務局である米国インサイテック社に提供されます。また治療前及び治療後 1 年までの症状を録画した動画データは、個人情報として扱い、専用のロック付きの電子媒体に保存し、追跡できる郵送システム (FedEx) で米国インサイテック社に提供します。これらのデータは一般に公開されることのないよう厳格に扱い、プライバシー保護に最大限努めます。

また、この試験が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理委員会の委員などが、患者さんのカルテや臨床試験の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、患者さんの個人情報は守られます。

この試験から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。このような場合も、患者さんのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。

なお、この試験で得られたデータは、論文等の発表から 10 年後にはすべて廃棄いたします。その際も、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この臨床試験は、科学的に計画され慎重に行われますが、この試験への参加中あるいは終了後に副作用などの健康障害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行

います。本試験期間中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、どんなことでも構いませんので、担当医師にお知らせください。

本試験と因果関係のある、一定水準を超える健康被害（入院を要する、入院期間が延長する、あるいは重度障害など）が生じた場合は、文部科学省および厚生労働省より制定された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準じ、本試験が加入する「臨床研究賠償責任保険」にて補償が受けられます。

なお、以下の場合には、治療に要した医療費や手当などの補償は御座いませんのでご注意ください。

- 健康被害と試験との因果関係が明らかに否定できる場合
- 事実と異なる報告をした場合
- 患者さんの故意または重大な過失によって被害が生じた場合
- 症状が悪化して治療方針を変える必要がある場合
- 薬が効かなかった場合

15. 費用負担および試験の資金源について

この臨床試験に関する費用（治療費および入院費用）は、Insightec 社から供与される研究費で賄われますので、患者さんの負担はありません。なお交通費に関しては実費をご負担いただくことになります。また、治療により健康被害が生じた場合には保険診療を行います。この場合には、治療費や追加の入院費用について保険で定められている自己負担分をご負担いただくことがあります。

16. 利益相反について

臨床試験における、利益相反（COI：Conflict of Interest）とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態」のことを指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、臨床試験の結果を特定の企業や

個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要があり、そのために利害関係を管理することが定められています。本試験では、試験費用が、Insightec 社から提供されますが、そのことが試験結果に影響を及ぼすことがないように、試験の透明性、信頼性の確保を図りながら試験を実施します。大阪大学医学部附属病院における利益相反（COI）の管理は大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会が行っておりますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせください。

17. 知的財産権の帰属について

この試験から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。その権利はすべて大阪大学と Insightec（インサイテック）社に帰属します。

18. 試験に関する情報公開の方法

国立大学附属病院長会議（UMIN）が設置している公開データベースに、本臨床試験の概要について実施に先立って登録を行い、研究計画書の変更や、試験の進捗に応じて適宜更新を行います。また試験終了時には試験の結果を登録し公表致します。

19. 臨床試験実施後における医療の提供に関して

試験終了後も、本態性振戦含め治療が必要な疾患について、経過観察や投薬など必要な保険診療を継続して行います。

20. 本臨床試験で取得された情報について

本臨床試験への参加について同意をいただいた時点では計画されていない将来の研究のため、本試験で得られた画像データを含む情報を用いる可能性があります。もし、これらの情報の新たな利用目的が決まったときには、研究計画書の作成ないしは変更を行い、参加者の皆様へお伝えした上で研究内容を公開致します。また、これらの新たな研究への情報の提供については、いつでも同意を撤回いただくことが可能です。

21. モニタリングについて

この試験に参加された場合、きちんとこの試験が行われているかを確認するために、担当医師が記録した研究対象者の情報について秘密が十分守られるような形で、モニタリング担当者、監査担当者、倫理審査委員会およびその関係者が必要な範囲内で研究対象者についての資料や情報を閲覧することがあります。

22. 研究組織

この試験は以下の大阪大学脳神経外科および神経内科、彩都友誼会病院、Insightec 社が共同で行う試験です。以下の共同研究組織で行います。

【研究代表者】

貴島 晴彦

国立大学法人大阪大学医学部 脳神経外科 教授

565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

Tel: 06-6879-3652 Fax: 06-6879-3659

【大阪大学医学部 神経内科】

望月 秀樹

国立大学法人大阪大学医学部 神経内科学 教授

565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

Tel: 06-6879-3571 Fax: 06-6879-3579

【大阪大学医学部 脳神経外科】

押野 悟

国立大学法人大阪大学医学部 脳神経外科 講師

【彩都友誼会病院】

中村 仁信

病院長

567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-2-18

TEL 072-641-6898 FAX 072-641-6097

【試験事務局（担当者）】

Nadir Alikacem, PhD

VP Global Regulatory Affairs and CRO Insightec, Ltd
4851 LBJ Frwy, Suite 400, Dallas, TX 75244, USA
NadirA@InSightec.com, Tel: +1 (214)-630-2000

20. 試験担当者と連絡先（相談窓口）

この試験について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の試験担当者におたずねください。

【試験担当者】

押野 悟
国立大学法人大阪大学医学部 脳神経外科 講師

【連絡先】

国立大学法人大阪大学医学部 脳神経外科
565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
Tel: 06-6879-3562 Fax: 06-6879-3659