

レビー小体型認知症と臨床診断された患者を対象とする
頭部超音波刺激装置 Ultra-Ma の有効性及び安全性
に対する臨床研究

特定臨床研究 報告書

作成年月日：2021年10月21日

報告書に関する注意

本報告書は、標記特定臨床研究の総括報告書（Ver1.2、2021年5月13日作成）の一部（表を含む）を抜粋、編集したものであり、本機器の医師主導治験の計画について検討する目的で、研究責任医師等の関係者に対して提供されるものであります。従って、機密情報として取り扱いには充分ご注意くださいようお願いいたします。

また、本研究の結果の詳細については、総括報告書の内容を確認いただくようお願いいたします。

目次

1. 研究の課題	3
2. 研究の目的	3
3. 臨床研究機器の識別記号及び提供者	3
4. 試験デザイン及び研究の種類	3
5. 研究実施体制	3
5.1. 研究代表医師及び研究責任医師	3
5.2. 研究実施施設	3
5.3. 臨床研究事務局	3
5.4. 統計解析責任者	3
5.5. モニタリング、データマネジメント、統計解析	3
5.6. 監査	4
6. 認定臨床研究審査委員会	4
7. 研究対象者	4
8. 臨床研究機器の概要	5
9. 併用療法（非薬物療法）	6
10. 併用薬剤	6
11. 評価項目	6
12. 観察・検査スケジュール	7
13. 研究実施期間	8
14. 研究実施症例数	8
15. 研究の結果	8
15.1. 人口統計学的及び他の基準値の特性	8
15.2. 主要評価項目	8
15.3. 副次評価項目	9
16. 適用指針・法規制の遵守	10
17. 考察	10
18. 付録（表）	12
20. 添付（データ）	16

1. 研究の課題

レビー小体型認知症と臨床診断された患者を対象とする頭部超音波刺激装置 Ultra-Ma の有効性及び安全性に対する臨床研究

2. 研究の目的

レビー小体型認知症患者に対する認知症に伴う行動・心理症状（BPSD）及び認知機能の改善を目的とした薬剤併用療法を伴う頭部超音波刺激装置の有用性に関し検討を行った。

3. 臨床研究機器の識別記号及び提供者

- ・ 識別記号 Ultra-Ma （開発コード：KMY-01）
- ・ 研究機器提供者：株式会社 上山製作所
（住所）千葉県船橋市上山町 2-264

4. 試験デザイン及び研究の種類

- ・ 多施設共同、単盲検、介入研究
- ・ 特定臨床研究

5. 研究実施体制

5.1. 研究代表医師及び研究責任医師

神奈川歯科大学附属病院 認知症・高齢者総合内科 教授 眞鍋 雄太
（住所）神奈川県横須賀市小川町 1 番地 23

5.2. 研究実施施設

神奈川歯科大学附属病院
（住所）神奈川県横須賀市小川町 1 番地 23
神奈川歯科大学附属横浜クリニック
（住所）神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町 3-31-6

5.3. 臨床研究事務局

神奈川歯科大学 大学院教育研究部 中村 琢磨

5.4. 統計解析責任者

神奈川歯科大学 災害医療・社会歯科学講座 教授 山本 龍生

5.5. モニタリング、データマネジメント、統計解析

株式会社アクセライズ CRO 事業部
（住所）東京都千代田区神田小川町 1-11 千代田小川町クロス

5.6. 監査

株式会社アクセライズ 信頼性保証本部

(住所) 東京都千代田区神田小川町 1-11 千代田小川町クロス

6. 認定臨床研究審査委員会

本研究は、研究期間全体を通して以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受けた。研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議・承認を受けた。

KKR 虎の門病院 臨床研究審査委員会

(住所) 東京都港区虎ノ門 2 丁目 2 番 2 号

6.1. 特定臨床研究の登録

認定臨床研究審査委員会での承認の後、各実施医療機関の管理者（病院長）の許可を得て jRCT への登録を行い、実施計画の厚生労働大臣への届け出を行った。

・登録番号：jRCTs032190012

7. 研究対象者

軽度及び中等度のレビー小体型認知症と臨床診断された患者で BPSD を有する患者

7.1. 選択基準

- (1) 本臨床研究への参加を文書により同意が得られる患者(患者本人からの同意は可能な限り取得することとし、代諾者からの同意は必須とした)
- (2) 同意取得時に年齢は 60 歳以上 90 歳以下の患者
- (3) 日本人で性別は不問
- (4) 登録前に次の診断基準を全て満たす患者
 - ・ Hachinski の脳虚血スコアが 4 点以下の患者
 - ・ CDR-J が 0.5 点以上で、軽度認知障害及び認知症に適合する患者
 - ・ MMSE スコアが 27 点以下 11 点以上の患者
 - ・ NPI-Q の何個かの項目で 1 点以上の患者
- (5) レビー小体型認知症の臨床診断基準 (CDLB ガイドライン 2017) に従い、Probable DLB と診断されている患者
- (6) 在宅患者で、以下の条件を満たす者
 - ・ 常時状態を観察できる家族がいる
 - ・ 同一の介護者が 1 日の 2/3 以上介護を行っている
- (7) 症状日誌の記録ができる患者又は介護者がいること
- (8) 試験開始 4 週間以上前より以下のどちらか、ないしは両剤による治療を受けている患者
 - ① コリンエステラーゼ阻害薬、② L-ドパ製剤本臨床

7.2. 除外基準

- (1) レビー小体型認知症以外の認知症患者
- (2) 臨床研究への参加又は実施に際して、検査の遂行を妨げる筋骨格系疾患等の合併症を有する患者
- (3) アルコール中毒症又は薬物依存症の既往を有する患者
- (4) 同意取得前1年以内のMRIあるいはCT画像診断所見により、脳血管性認知症の合併が疑われる患者（認知症の原因と考えられる限局性脳病変又は多発性梗塞が認められる）
- (5) 脳血管障害、脳腫瘍、統合失調症、てんかん、正常圧水頭症、精神遅滞、意識消失を伴う頭部外傷、残存欠損を伴う脳手術既往歴等の重大な神経・精神疾患を合併している患者
- (6) 高度の錐体外路障害を有する患者(Hoehn & Yahr の重症度分類 IV 以上)
- (7) 同意取得時に重篤又は管理不良な疾患が認められる患者
- (8) MMSE 及び NPI-Q 検査等の施行が不可能である患者（目、耳の不自由な患者、失語症の患者等）
- (9) 重篤な肝・腎・心臓疾患等の重篤な合併症を有する患者
- (10) 寝たきり又は施設(特養、老健施設等)に入居している患者
- (11) ペースメーカー、埋め込み型除細動機器等の電磁障害の影響を受けやすい体内埋め込み型医療用電気機器を使用している患者
- (12) 頭蓋内に金属製コイル等を留置している患者
- (13) 内臓式（耳あな式）補聴器、人工内耳、又は埋め込み型補聴器を使用している患者
- (14) 同意取得前1年以内にレビー小体型認知症のその他の臨床研究又は治験に参加した患者
- (15) その他、担当医師が対象として不適当と認めた患者

8. 臨床研究機器の概要

本機器は、周波数 30 キロヘルツの微弱超音波音響振動装置作用であり、超音波強度は最大レベル（1.6mW/cm²）の一定出力である。

シャム刺激の振動強度は、実刺激強度の 8 分の 1 程度（1/8±10%）の聴覚刺激である。

製造番号又は製造記号	KMY-01 (No.19001～19020)
貯蔵方法	常温常湿

8.1. 本機器の使用（操作）方法

電源スイッチを「オン」し、スタートスイッチを押すと、20 分間稼働し、停止する。使用毎にモニター用のカウンターは+1 される（カウント数値は開始時、シャム刺激終了時、実刺激終了時を症例報告書に記録する）。

・ マッサージ・バンドの本体装置への接続方法

- ① シャム刺激時：出力端子 No.1 のジャックに接続する。
- ② 実刺激時：出力端子 No.2 のジャックに接続する。

8.2. 使用期間

- (1) スクリーニング期（4週前から薬剤服用を固定した）
- (2) 臨床研究機器使用期（4週間：シャム刺激期間、8週間：実刺激期間：計12週間）
1回20分間
1日2回（1回目：午前10時±2時間、2回目：午後3時±2時間）
- (3) 追跡調査期（4週間）

9. 併用療法（非薬物療法）

同意取得前からの非薬物療法（リハビリテーション、心理療法等）はそのまま継続して差し支えないが、原則として臨床研究期間中はその使用法等を変更しないこととした。臨床研究期間中、本臨床研究の評価に支障をきたすと思われる追加療法は併用しないこととした。

10. 併用薬剤

以下の薬剤については、研究期間中の投与開始又は用法・用量の変更を禁止した。

- (1) コリンエステラーゼ阻害薬
- (2) L-ドーパ製剤
- (3) ドーパミン受容体作動薬
- (4) 抑肝散及び抑肝散加陳皮半夏
- (5) 定型及び非定型抗精神病薬
- (6) 睡眠導入薬及び抗不安薬
- (7) 抗てんかん薬
- (8) 中枢性及び末梢性筋弛緩薬

やむを得ずこれらの薬剤の新規投与、又は用法・用量の変更がなされた場合は研究を中止し、脱落症例として扱うこととした。

11. 評価項目

有効性及び安全性に関する評価項目は以下のとおり。

11.1. 主要評価項目

- (1) NPI-Q（BPSD：行動・心理症状）
- (2) MMSE（認知機能）

11.2. 副次的評価項目

- (1) 有効性評価
 - ・ Zarit-8（介護負担度）
 - ・ MDS UPDRSIII（運動機能）
 - ・ MoCA-J（軽度認知機能）
 - ・ CFI（認知機能変動評価尺度）

- ・ BI (ADL : 日常生活動作)

(2) 安全性評価

- ・ 有害事象
- ・ 臨床研究機器の不具合

12. 観察・検査スケジュール

本研究の観察・検査スケジュールを下表に示した。

観察・検査スケジュール

スケジュール 実施項目		ニ ス ク リ 期	臨床研究機器使用／観察期間				追 跡 (4 週 後) ／ 中 止 時
			0 週	4 週 (±2 日)	8 週 (±2 日)	12 週 (±2 日)	
			開始時	シャム刺激	実刺激		
患者同意説明及び同意書		○					
登 録 前 判 定 検 査	CDLB ガイドライン 2017 (臨床診断基準)	○					
	Hachinski の脳虚血検査	○					
	CDR-J	○					
	MMSE	○					
	NPI-Q	○					
	Zarit-8	○					
選択基準・除外基準の確認		○					
症例登録		○					
評 価 項 目	MMSE		○	○	○	○	○
	NPI-Q		○	○	○	○	○
	MDS UPDRSIII		○	○	○	○	○
	MoCA-J		○	○	○	○	○
	Zarit-8		○	○	○	○	○
	CFI		○	○	○	○	○
	BI		○	○	○	○	○
臨床検査 (血液生化学検査)		○				○	○
理学検査 (血圧・脈拍数)		○	○	○	○	○	○
問診 (頭痛、等)		○	○	○	○	○	○
心電図検査		○				○	○
臨床研究機器の使用			← 機器装着 →				
臨床研究機器の不具合			← 調査 →				
有害事象			← →				
内服薬			← 変更しない →				

- 登録前判定検査とシャム開始時の評価は同じデータであることとした。
- 頭部超音波刺激に対するシャム終了時 (Before)、実機終了時 (After) となることとした。

13. 研究実施期間

- ・ 研究開始日（最初の被験者の同意取得日）；2019年6月4日
- ・ 研究完了日・中止日（12例目の症例の観察終了日）；2020年11月18日

14. 研究実施症例数

- ・ 同意取得及び登録例；12例
- ・ 解析対象例；FAS解析12例、PPS解析11例、安全性解析12例

15. 研究の結果

15.1. 人口統計学的及び他の基準値の特性

性別では男性4例（33.3%）、女性8例（66.7%）、入院・外来別では入院2例（16.7%）、外来10例（83.3%）、日常生活では自力歩行10例（83.3%）、介添歩行1例（8.3%）、椅子生活1例（8.3%）、既往歴では有7例（58.3%）、無5例（41.7%）、合併症では有12例（100.0%）、無0例（0.0%）、併用薬では有12例（100.0%）、無0例（0.0%）、認知症にかかわる併用療法では有0例（0.0%）、無12例（100.0%）であった。また、同意取得時年齢（平均値±標準偏差、以下同じ）は 81.4 ± 3.60 歳、身長は 153.8 ± 11.22 cm、体重は 51.31 ± 10.088 kg、Hachinskiスコアは 1.2 ± 0.98 点であった。

15.2. 主要評価項目

1) NPI-Q 重症度（10項目の合計点）

- ① 「NPI-Q 重症度の改善度」は、シャム刺激期では著明改善1例（8.3%）、改善3例（25.0%）、軽度改善3例（25.0%）、不変1例（8.3%）、軽度悪化2例（16.7%）、悪化2例（16.7%）、著明悪化0例（0.0%）、実刺激期では著明改善4例（33.3%）、改善1例（8.3%）、軽度改善2例（16.7%）、不変3例（25.0%）、軽度悪化1例（8.3%）、悪化1例（8.3%）、著明悪化0例（0.0%）で、実刺激期がシャム刺激期より有意な改善を示した（Wilcoxon signed rank test $p=0.03125$ ）。
- ② 「NPI-Q 重症度の変化率推移」は、シャム刺激期（4週後）が $9.95 \pm 61.857\%$ 、実刺激期（8週後）が $32.03 \pm 50.691\%$ 、実刺激期（12週後）が $35.04 \pm 56.850\%$ で、シャム刺激期（4週後）に比較し実刺激期（8週後）（Wilcoxon signed rank test $p=0.0420$ ）及び実刺激期（12週後）（Wilcoxon signed rank test $p=0.0039$ ）は有意な改善を示した。

2) NPI-Q 負担度（10項目の合計点）

- ① 「NPI-Q 負担度の改善度」は、シャム刺激期では著明改善3例（25.0%）、改善0例（0.0%）、軽度改善3例（25.0%）、不変5例（41.7%）、軽度悪化0例（0.0%）、悪化0例（0.0%）、著明悪化1例（8.3%）、実刺激期では著明改善3例（25.0%）、改善1例（8.3%）、軽度改善3例（25.0%）、不変3例（25.0%）、軽度悪化2例（16.7%）、悪化0例（0.0%）、著明悪化0例（0.0%）で、実刺激期がシャム刺激期より有意な改善を示さなかった（Wilcoxon signed rank test $p=0.4375$ ）。
- ② 「NPI-Q 負担度の変化率推移」は、シャム刺激期（4週後）が $6.10 \pm 136.546\%$ 、実刺激期

(8 週後) が $48.64 \pm 81.794\%$ 、実刺激期 (12 週後) が $51.09 \pm 54.591\%$ で、シヤム刺激期 (4 週後) に比較し実刺激期 (8 週後) (Wilcoxon signed rank test $p=0.0645$) 及び実刺激期 (12 週後) (Wilcoxon signed rank test $p=0.1484$) は有意な改善を示さなかった。

3) MMSE

「MMSE の変化率推移」は、シヤム刺激期 (4 週後) が $-3.5 \pm 17.50\%$ 、実刺激期 (8 週後) が $-12.1 \pm 14.57\%$ 、実刺激期 (12 週後) が $-0.7 \pm 16.09\%$ で、シヤム刺激期 (4 週後) に比較し実刺激期 (8 週後) (Wilcoxon signed rank test $p=0.0186$) は有意な改善を示した。

15.3. 副次評価項目

1) MDS UPDRSIII 運動機能検査 (パーキンソニズム症状のある患者のみ)

「UPDRSIII 運動機能検査の変化率推移」は、シヤム刺激期 (4 週後) が $-4.6 \pm 21.29\%$ 、実刺激期 (8 週後) が $12.3 \pm 30.67\%$ 、実刺激期 (12 週後) が $26.0 \pm 36.79\%$ で、シヤム刺激期 (4 週後) に比較し実刺激期 (8 週後) (Wilcoxon signed rank test $p=0.0156$) 及び実刺激期 (12 週後) ($p=0.0039$) は有意な改善を示した。

2) MoCA-J

「MoCA-J の変化率推移」は、シヤム刺激期 (4 週後) が $-9.2 \pm 26.20\%$ 、実刺激期 (8 週後) が $-6.7 \pm 19.75\%$ 、実刺激期 (12 週後) が $2.2 \pm 22.58\%$ で、シヤム刺激期 (4 週後) に比較し実刺激期 (8 週後) (Wilcoxon signed rank test $p=0.6558$) 及び実刺激期 (12 週後) ($p=0.3077$) は有意な改善を示さなかった。

3) Zarit-8

「Zarit-8 の変化率推移」は、シヤム刺激期 (4 週後) が $-22.7 \pm 120.27\%$ 、実刺激期 (8 週後) が $17.9 \pm 85.06\%$ 、実刺激期 (12 週後) が $51.2 \pm 27.05\%$ で、シヤム刺激期 (4 週後) に比較し実刺激期 (12 週後) (Wilcoxon signed rank test $p=0.0233$) は有意な改善を示した。

4) CFI

「CFI の変化率推移」は、シヤム刺激期 (4 週後) が $47.0 \pm 48.63\%$ 、実刺激期 (8 週後) が $35.6 \pm 89.43\%$ 、実刺激期 (12 週後) が $62.5 \pm 38.23\%$ で、シヤム刺激期 (4 週後) に比較し実刺激期 (8 週後) (Wilcoxon signed rank test $p=0.7813$) 及び実刺激期 (12 週後) ($p=0.3125$) は有意な改善を示さなかった。

5) BI

「BI の変化率推移」は、シヤム刺激期 (4 週後) が $-2.9 \pm 16.17\%$ 、実刺激期 (8 週後) が $-7.2 \pm 17.95\%$ 、実刺激期 (12 週後) が $-5.4 \pm 16.14\%$ で、シヤム刺激期 (4 週後) に比較し実刺激期 (8 週後) ($p=0.4631$) 及び実刺激期 (12 週後) (Wilcoxon signed rank test $p=1.000$) は有意な改善を示さなかった。

6) 安全性評価

シャム刺激期及び実刺激期とも有害事象は認められなかった。

16. 適用指針・法規制の遵守

本研究は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。そのため、本研究は臨床研究法を遵守し、また、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則って実施した。

17. 考察

レビー小体型認知症患者 3 例を対象に実施された藤井らによる臨床研究において、BPSD に対する本臨床研究機器（Ultra-Ma）の有効性及び安全性が示唆されたことから、今回目標対象症例数を拡大し、多施設、単盲検、介入研究を実施した。しかしながら、新型コロナウイルス感染症の流行下での研究実施は、研究者として症例の登録や実施に苦労が多く、また被験者の方には困難な状況下での実施に多大な協力を得る必要があったことなど、制約のあった中で実施された。そのため予定症例数の 20 例には達せず、12 例での終了となった。

統計解析方法については、FAS で 12 例、PPS で 11 例と少数例のため、全体として、集計結果と要約統計量を算出し、全体の概略を確認することとした。検定方法については、正規分布を仮定する、対応のある t 検定は誤判断を招く可能性があると考えたことから、分布によらず、頑健な検定である Wilcoxon signed rank test を主として行った。

また、NPI-Q の改善度についてはどの程度改善したかの目安に集計し、シャム刺激期と実刺激期でどの程度違いがあるのかの傾向を対応のある順位検定である Wilcoxon signed rank test で確認した。検出力の落ちる McNemar の検定は行わなかった。

多変量解析を含む交絡因子の検討についても、少数例のため、適切ではないと考えた。また、同様に人口統計学的な層別解析をしても各因子の各層が数例規模になり、推定値としての最上位のパーセントも信頼できなくなると考えた。

結果（18 項）に記載したとおり、有効性主要評価項目のうち、「NPI-Q 重症度の改善度」及び「NPI-Q 重症度の変化率推移（8、12 週後）」においてシャム刺激期に比較し実刺激期で有意な改善を示したことから、BPSD に対する一定の改善効果が見られた。「NPI-Q 負担度の変化率推移」に関しては、改善傾向を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。これに関して、副次的評価項目の Zarit-8 では統計学的有意差をもって評点の改善が認められており、介護者の負担軽減にも一定の作用を示していると思われる。また、「MMSE の変化率推移（8 週後）」において有意な改善が示され、認知機能における一定の改善効果が見られた。

有効性副次評価項目のうち、「UPDRSⅢ運動機能検査の変化率推移（8、12 週後）」においてシャム刺激期に比較し実刺激期で有意な改善を認めたことから、レビー小体型認知症に伴うパーキンソン症状に対しても一定の改善効果を認めた。

一方、安全性に関して、シャム刺激期及び実刺激期とも有害事象及び研究機器に不具合の

発現は認められなかった。

以上より、レビー小体型認知症を対象とする探索的な臨床研究において、限定的な解析ではあるが **Ultra-Ma** の有用性が示唆されたため、今回の成績をもとに検証試験を実施し **Ultra-Ma** の有用性を確認する必要があると思われる。

18. 付録（表）

注）表番号は総括報告書と同じ

19. 表 6. 6. 3(1)1a)-1 NPI-Q 重症度の改善度

解析対象集団：最大の解析対象集団（FAS）

治療期	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
シヤム刺激期	1 (8.3%)	3 (25.0%)	3(25.0%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)
実刺激期	4 (33.3%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)

Wilcoxon Signed Rank Test p=0.03125

表 6. 6. 3(1)1a)-2 NPI-Q 重症度の推移

解析対象集団：最大の解析対象集団（FAS）

項目	記述統計量	ベースライン	4 週後	8 週後	12 週後	追跡調査
			シヤム刺激期	実刺激期 4 週目	実刺激期 8 週目	
NPI-Q 重症度	例数	12	12	12	12	12
	平均値	9.4	7.8	6.1	5.8	6.9
	標準偏差	5.42	6.37	6.29	6.83	6.04
	最小値	2	0	0	0	0
	中央値	9.5	6	4	3	5.5
	最大値	20	21	22	21	21
	95%信頼区間					
	下限	5.97	3.70	2.09	1.49	3.08
	上限	12.86	11.80	10.08	10.18	10.75
Baseline との比較	Wilcoxon signed rank test (P 値)	NA	0.1470	0.0449	0.0449	0.0527

表 6. 6. 3(1)2a)-1 NPI-Q 負担度の改善度

解析対象集団：最大の解析対象集団（FAS）

治療期	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
シヤム刺激期	3 (25.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)	5 (41.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1 (8.3%)	12 (100.0%)
実刺激期	3 (25.0%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	0(0.0%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)

Wilcoxon Signed Rank Test p=0.4375

表 6. 6. 3(1)2a)-2 NPI-Q 負担度の推移

解析対象集団：最大の解析対象集団（FAS）

項目	記述統計量	ベースライン	4 週後	8 週後	12 週後	追跡調査
			シヤム刺激期	実刺激期 4 週目	実刺激期 8 週目	
NPI-Q 負担度（スコア）	例数	12	12	12	12	12
	平均値	9.0	6.4	4.9	4.7	6.1
	標準偏差	7.54	7.15	7.96	7.11	8.93
	最小値	2	0	0	0	0
	中央値	5.5	3	0.5	2	2.5
	最大値	23	19	26	21	28
	95%信頼区間					
	下限	4.21	1.87	-0.14	0.15	0.41
	上限	13.79	10.96	9.97	9.19	11.76
Baseline との比較	Wilcoxon signed rank test (P 値)	NA	0.0859	0.0576	0.0117	0.1816

表 6. 6. 3(2)-1 MMSE の推移

解析対象集団：最大の解析対象集団（FAS）

項目	記述統計量	ベースライン	4 週後	8 週後	12 週後	追跡調査
			シヤム刺激期	実刺激期 4 週目	実刺激期 8 週目	
MMSE 合計点（スコア）	例数	12	12	12	12	12
	平均値	17.8	18.1	19.7	17.8	17.2
	標準偏差	4.41	4.42	4.87	5.62	6.46
	最小値	11	13	15	13	9
	中央値	17.5	18	17.5	16	15
	最大値	25	26	30	30	29
	95%信頼区間					
	下限	14.95	15.27	16.57	14.26	13.06
	上限	20.55	20.89	22.76	21.41	21.27
Baseline との比較	Wilcoxon signed rank test (P 値)	NA	0.6592	0.0254	0.9922	0.7197

表 6. 6. 4(1)-1 MDS UPDRSⅢ運動機能検査の推移

解析対象集団：最大の解析対象集団（FAS）

項目	記述統計量	ベースライン	4 週後	8 週後	12 週後	追跡調査
			シヤム刺激期	実刺激期 4 週目	実刺激期 8 週目	
UPDRS-III 合計点 （スコア）	例数	12	12	12	12	12
	平均値	10.4	10.3	7.8	6.4	8.3
	標準偏差	9.89	9.08	6.34	5.57	7.19
	最小値	0	0	0	0	0
	中央値	9	8	6	3.5	6.5
	最大値	34	31	18	16	22
	95%信頼区間					
	下限	4.14	4.48	3.81	2.88	3.76
	上限	16.70	16.02	11.86	9.95	12.90
Baseline との比較	Wilcoxon signed rank test (P 値)	NA	0.8438	0.0703	0.0176	0.1230

表 6.6.4(3)-1 Zarit-8 の推移

解析対象集団：最大の解析対象集団（FAS）

項目	記述統計量	ベースライン	4 週後	8 週後	12 週後	追跡調査
			シヤム刺激期	実刺激期 4 週目	実刺激期 8 週目	
Zarit-8 合計点（スコア）	例数	12	12	12	12	12
	平均値	7.3	6.2	4.7	4.2	3.8
	標準偏差	5.93	4.49	4.68	4.30	4.77
	最小値	0	0	0	0	0
	中央値	4.5	5.5	3.5	3	2
	最大値	15	16	11	13	17
	95%信頼区間					
	下限	3.57	3.31	1.69	1.43	0.72
上限	11.10	9.02	7.64	6.90	6.78	
Baseline との比較	Wilcoxon signed rank test (P 値)	NA	0.4738	0.1295	0.0082	0.0403

表 6.6.5 有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団（SAS）

有害事象名	シヤム刺激期		実刺激期		追跡調査		合計	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
上咽頭炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (8.1%)	1	1 (8.1%)

注) 機器使用終了後の追跡調査期間中に発現した事象

20. 添付（データ）

頭部超音波刺激装置(Ultra-Ma)

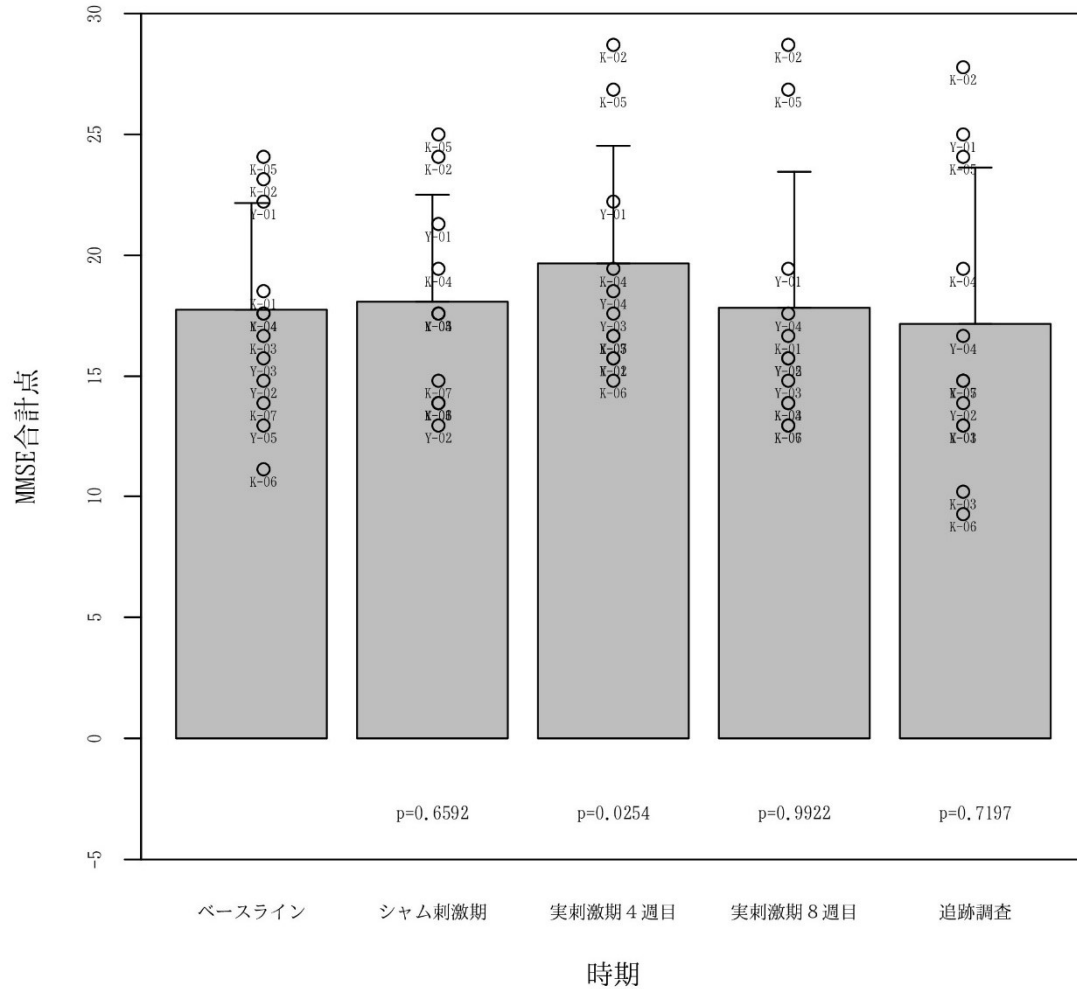
特定臨床試験

データ

MMSE、NPI-Q、ZARIT8、UPDRS-III

経過データ（棒-プロット-グラフ）

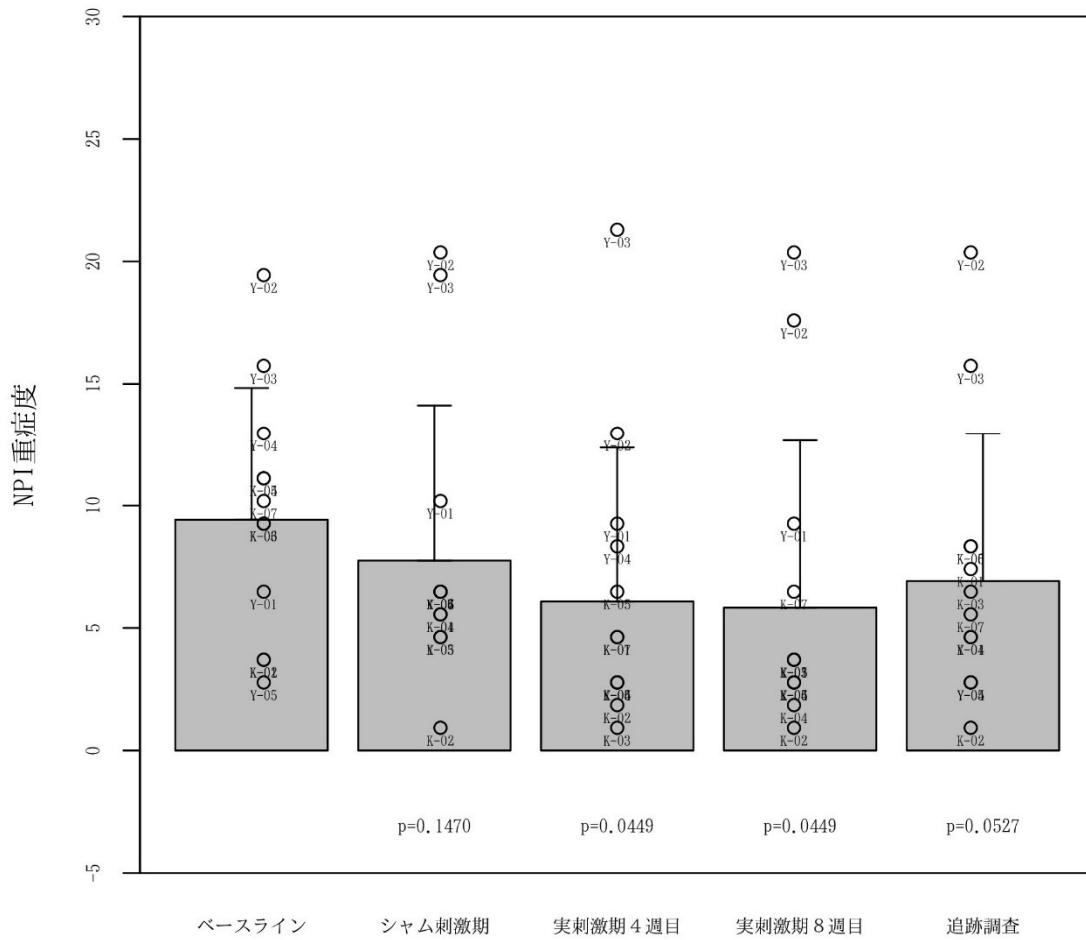
MMSE合計点の変化



MMSE

認知機能の低下を評価する際「MMSE (Mini-Mental State Examination)」がよく使われます。約 10 分程度かけて口頭で指示を出し、日時や場所、言葉の復唱や計算、図形の模写など、それぞれの質問への答えや反応から評価します。30 点満点で、23 点以下で認知症の可能性があると判断されます。

NPI重症度（合計点）の変化

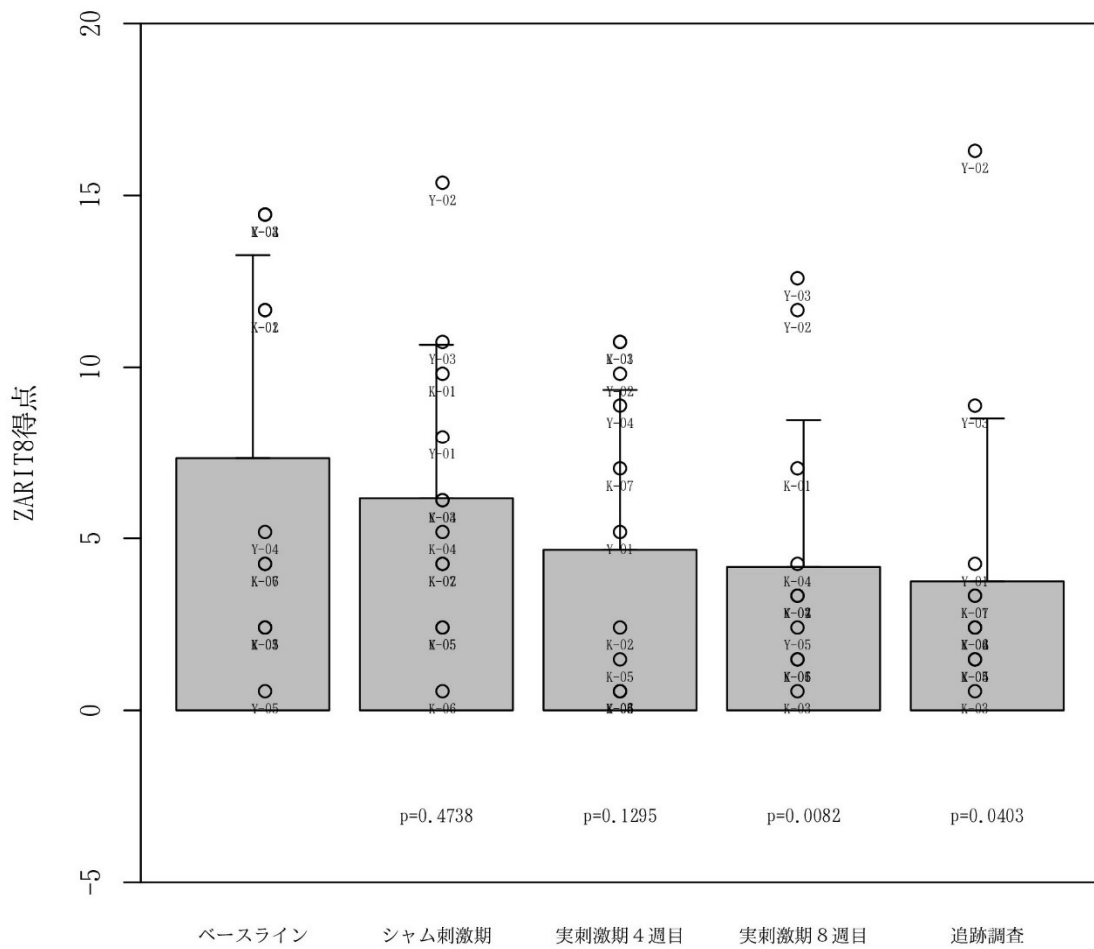


NPI-Q

NPI-Q は、認知症者の BPSD（行動・心理症状を表す Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia）の頻度、**重症度**、介護者の負担度を数量化できる評価方法です。

「妄想」「幻覚」「興奮」「うつ」「不安」「多幸」「無関心」「脱抑制」「易怒性」「異常行動」「夜間行動」「食行動」の計 12 項目からなっています。

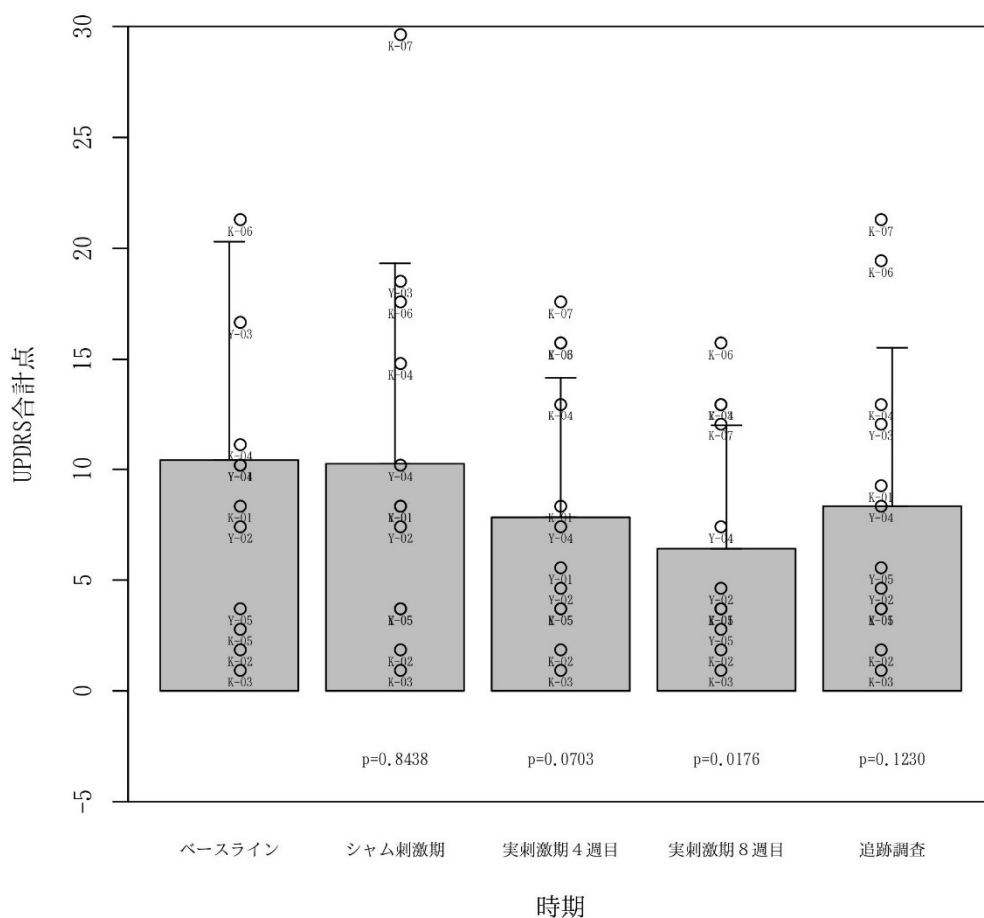
ZARIT8（合計点）の変化



ZARIT8

介護負担を評価する方法は、介護者の情緒的、身体的健康、社会生活および経済的狀態に関して被った苦痛の程度とし、22項目から構成されている介護負担尺度です。

UPDRS-III (合計点) の変化



UPDRS-III

パーキンソン病の運動機能（パーキンソンニズム）を評価する。言語や顔の表情、上肢の動き、下肢の動き、立ち上がり、歩行、姿勢の安定性、手足の振るえ等を評価します。