

観察・検査スケジュール

| 観察・評価日 | | スクリーニング | 仮登録 | 前観察期間 電極留置前 | 本登録 | 電極留置期間 | | | | | | | | | | | 観察期間 | | | | 中止時 |
|--------------|----------------|---------|-----------------|----------------|-----|--------|-----|-------|-----|------|---------|------|------|---------|-----------------|--------|------|------|---|---|-----|
| | | | | | | 0日 | 1日後 | 7日後 | 8日後 | 10日後 | 12日後 | 13日後 | 17日後 | 18日後 | 21日後 | 22日後 | 28日後 | 15週後 | | | |
| 許容範囲 | | | 電極留置手術 24週以内 | -14~4日 | | 電極留置手術 | | | ±2日 | | | | | | 電極除去手術 -2-0日 | 除去手術翌日 | ±3日 | ±1週 | | | |
| 被験者背景 | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床症状 (全般) | バイタルサイン | ○ | | ○ | | ○ | | | | ○ | | | | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | |
| | 感染症状 | ○ | | ○ | | ○ | | | | ○ | | | | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | |
| 臨床症状 (局所) | 神経症状 | ○ | | ○ | | ○ | ○ | | | ○ | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| | 精神・認知症状 | ○ | | ○ | | | | | | ○ | | | | | | | | | ○ | ○ | |
| | 皮膚症状 | | | ○ | | ○ | | | | ○ | | | | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | |
| 臨床検査 | 血液 | ○ | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| | 尿 | ○ | | ○ | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| | 心電図 | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 脳波 | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 画像診断 | 胸部X線 | ○ | | ○ | | | ○ | | | | | | | | | | ○ | | | | |
| | 頭部CT | | | ○ | | | ○ | | | | | | | | | | ○ | | | ○ | |
| | 脳MRI | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 脳磁図 | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | | |
| 自覚評価 | 手術部位の疼痛 | | | ○ | | ○ | | | | ○ | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 上肢運動推定の正解率 | 前日・2日前の学習データ利用 | | | ○* | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | | | ○* | | | |
| | 当日の学習データを利用 | | | ○* | | | ○ | 5, 6日 | | ○ | 10, 11日 | | ○ | 15, 16日 | | | | ○* | | | |
| ロボットアーム制御能 | 達成率 | | | | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | | | | | | |
| | 所要時間 | | | | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | | | | | | |
| | 維持能 | | | | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | | | | | | |
| 意思伝達能評価 | YES/NO正解率 | | | | | | | | | | | ○ | | | ○ | | | | | | |
| | 文字表示正解率 | | | | | | | | | | | ○ | | | ○ | | | | | | |
| | 所要時間 | | | | | | | | | | | ○ | | | ○ | | | | | | |
| 有害事象 | | | | | | → | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験物の不具合 | | | | | | → | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用治療 | | | | | | → | | | | | | | | | | | | | | | |

※：皮質脳波の代わりに頭皮脳波および脳磁図を用いた場合の正解率を用いる。

語句の定義

•ブレイン・マシン・インターフェース (Brain-Machine Interface: BMI)

脳信号を解読して外部機器の制御に用いる技術。

•脳表電極

開頭手術をして脳表面に留置する電極。硬膜の下に留置するので硬膜下電極 (subdural electrode)とも呼ばれる。脳神経外科領域では30年以上前から、てんかん焦点の同定、脳機能マッピング等の目的で利用されている。シリコンシートに基盤の目状に電極を2次元的に多数配置したものはグリッド電極と呼ばれる。

•皮質脳波 (electrocorticogram: ECoG)

開頭手術をして脳表面に直接おいた電極から計測される電位。刺入針電極を用いて計測されるスパイク活動や局所集合電位に比べて、空間分解能には劣るものの、計測される脳信号の経時的変化が少ない。また頭皮脳波に比較すると、侵襲性があるものの、信号の減衰が少なく、ほぼ直下の脳信号のみが計測され、SN比・空間分解能ともに高い

•中心溝

前頭葉と頭頂葉をわける脳の溝。大脳皮質における運動情報の最終出力部位は一次運動野と呼ばれるが、ヒトの1次運動野はその大部分が中心溝に存在する。

•ALSFRS-R (内容に関しては別表参照)

ALSFRS (ALS Functional Rating Scale) は筋萎縮性側索硬化症患者様の日常生活を把握するために米国で作成された評価尺度で、言語、嚥下、身の回りの動作、歩行などの項目で構成されている。1990年代はじめから使われ始め、呼吸関連の項目が追加されて改訂版となり、現在はALSFRS-Rとして使用されている。米国はもちろん、日本においても信頼性の検討がおこなわれている (脳神経 53(4): 346-355, 2001)。現在行われている筋萎縮性側索硬化症研究の多くで、主評価項目としてALSFRS-Rの変化量が用いられている。

•脳磁図

脳の電気的な活動によって生じる磁場を超伝導量子干渉計 (SQUIDS) と呼ばれる非常に感度の高いデバイスを用いて計測するイメージング技術である。この計測法は研究面、医療面の両方に利用される。例えば、脳外科手術の際に病変の位置を決定したり、脳科学研究の際に脳や神経フィードバックや他の様々な部分の機能を決定するのに用いられる。

•3Dプリンタ

通常の紙に平面的に印刷するプリンタに対して、プリンタの手法を応用して立体つまり三次元のオブジェクトを成型する装置。複雑な形状を簡易に造形できるため、プロトタイプ試作などに用いられる。

•CAD

コンピュータ支援設計とも呼ばれ、コンピュータを用いて設計をすること。あるいはコンピュータによる設計支援ツールのこと。

•mutual information

相互情報量と和訳される。確率論および情報理論において、2つの確率変数の相互依存の尺度を表す量である。直感的には二つの変数のうち、一方の変数を知ることでもう一方をどれだけ推測できるようになるかを示す。

•support vector machine

教師あり学習を用いる識別手法の一つで、線形入力素子を利用して 2 クラスのパターン識別器を構成する手法。訓練サンプルから、各データ点との距離が最大となる分離平面（超平面）を求めるマージン最大化という基準で線形入力素子のパラメータを学習する。パターン認識や回帰分析へ適用できる。support vector machineは、現在知られている多くの手法の中で一番認識性能が優れた学習モデルの一つである。support vector machineがすぐれた認識性能を発揮することができる理由は、未学習データに対して高い識別性能を得るための工夫があるためである。

• Dasher

キーボードを使うことなく文書を入力することを可能にするコンピュータアクセシビリティツール。テキストを入力する際には、マウスやトラックパッド、タッチスクリーン、ローラーボール、ジョイスティックなどのポインティングデバイス、もしくはフット・ヘッドマウスを使うことができる。これらの装置は、標準的なキーボードを使うことが困難な人にとって義肢デバイスとして働く。

書き手が何をポインターに使おうとも、確率の科学的モデルに基づき、文章中どの組み合わせで書き手が次の文字を選択するのかシステムが予想し、またこの予想に基づいてその組み合わせが強調され表示される。その中からユーザーは画面に表示される文字を選択する。このシステムにより、ユーザーは次に選択する文字を選ぶ時間と手間を省くことができる。テキストの作成プロセスは、ユーザーがテキストを入力する際に文字が画面を飛び回ることからあたかもアーケードゲームのように見える。システムは、経験を通してどの文字の組み合わせが最も多いか学習し、またこれを反映して文字表示の手順を変化させる。

目次

| | |
|--------------------------------|----|
| 1. 研究目的 | 1 |
| 2. 経緯 | 1 |
| 3. 対象疾患と適格基準 | 14 |
| 4. 同意取得 | 15 |
| 5. 適格性判定委員会 | 16 |
| 6. 登録 | 17 |
| 7. 試験物 | 18 |
| 8. 臨床研究実施計画 | 21 |
| 9. 主要評価項目及び副次評価項目 | 23 |
| 10. 観察・検査項目とスケジュール | 27 |
| 11. 被験者の安全性の確保 | 30 |
| 12. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順 | 33 |
| 13. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更 | 34 |
| 14. 臨床研究の終了又は中止及び中断 | 34 |
| 15. 症例報告書 | 35 |
| 16. 統計評価 | 36 |
| 17. 臨床研究の品質管理 | 39 |
| 18. 臨床研究の倫理的実施 | 39 |
| 19. 記録等の保存 | 40 |
| 20. 臨床研究総括報告書の作成 | 40 |
| 21. 臨床研究終了後の追跡調査の方法 | 40 |
| 22. 臨床研究費用並びに健康被害の補償 | 40 |
| 23. 臨床研究成果の帰属及び研究結果の公表に関するとり決め | 41 |
| 24. 臨床研究実施体制 | 42 |
| 25. 文献 | 46 |

1. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症の重症例では運動麻痺・意思伝達障害が著しいが、有効な治療方法がなく回復が見込まれない。本臨床研究では、これらの症例に対して、短期間、大脳表面にグリッド電極を留置し、ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) を用いた運動機能・意思伝達機能補填装置 (有線型) の安全性と機能性を検討する。これにより、ワイヤレス完全埋込装置の長期埋込に資することを目的とする。

2. 経緯

2.1. 対象疾患

筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症

2.1.1. 概念・定義・病因・病態

1) 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症は主に中年以降に発症し、一次運動ニューロン (上位運動ニューロン) と二次運動ニューロン (下位運動ニューロン) が選択的にかつ進行性に変性・消失していく原因不明の疾患である。症状は、筋萎縮と筋力低下が主体で、進行すると上肢の機能障害、歩行障害、構音障害、嚥下障害、呼吸障害などが生ずる。一般に感覚障害や排尿障害、眼球運動障害はみられないが、人工呼吸器による長期生存例などでは、認められることもある。病勢の進展は比較的速く、人工呼吸器を用いなければ通常は2~4年で死亡することが多い。国内の有病者は約8000人で、年間患者数約1000人程度のまれな疾患であるが、有効な根治的治療法がない。呼吸不全により3年程度で多くは死亡していたが、近年、人工呼吸管理や感染予防が進歩して生存率が向上し、患者数が増加している。発病危険因子として地下水の金属イオン濃度や植物種子の摂取、外傷などとの関連があげられているが、確実なものは見出されていない。

2) 脊髄性筋萎縮症

脊髄性筋萎縮症は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、I型 (OMIM#253300)、II型 (OMIM#253550)、III型 (OMIM#253400)、IV型 (OMIM#27115) に分類される。I、II型の95%にSMN遺伝子欠失が認められ、III型の約半数、IV型の1~2割においてSMN (survival motor neuron) 遺伝子変異を認める。

2.1.2. 疫学

1) 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症は、発病率は人口10万人当たり0.4~1.9で、年齢とともに増大して50~60歳代でピークに達し、以降再び低下する。有病率は人口10万人当たり2~7人である。これらは国内・海外問わずほぼおなじ値であるが、西太平洋に3カ所有病率が高い地域があり、紀伊半島がそのひとつである。男女比は約2:1で男性に多い。家族性のものが5~10%あり、SOD1やFUS遺伝子などの異常が報告されている。

2) 脊髄性筋萎縮症

脊髄性筋萎縮症は、諸外国の調査では、発症は10,000出生につき1人、保因者頻度は50~90人に1人とされている。我が国では、乳児期~小児期に発症するのは10万人あたり1~2人と考えられ、推定患者数は約1,000人前後との結果が得られている。

2.1.3. 標準治療と予後 (日本神経学会ALS治療ガイドライン等より引用)

1) 筋萎縮性側索硬化症

(1) 運動・意思疎通障害に対する対症療法

発話障害に対する対症療法としては文字盤の他、現在、ボタン操作や眼周囲筋の筋電を用いたスイッチ・カーソル操作でパソコン操作/意思伝達・環境制御を行う装置があるが、機能がごく限られる、セッティングが難しい、筋電反応が得られなくなると使用できなくなるなどの欠点がある。重症例では代替技術がなく、意思疎通困難となり、患者の精神的苦痛は耐え難いものとなる。

運動麻痺に対しては対症療法もなく、完全介護が必要となる。延命のために必須の人工呼吸器の装着率は25%と低率にとどまっている。

(2) 薬物療法

欧米における治験で、グルタミン酸拮抗剤リルゾール（商品名 リルテック）が生存期間を僅かであるが有意に延長させることが明らかにされ、1999年より本邦でも認可された。リルゾールのほかにも、近年、病勢の進行を遅らせる目的で数種類の薬剤が開発され、治験進行中ないし、治験計画中である。2010年2月時点において本邦で行われている治験としてはメチルコバラミンの大量投与（エーザイ株式会社）の二重盲検比較試験が行われている。

(3) 予後

筋力低下や痙縮に伴って様々な二次的症状が出現する。不安や抑うつには安定剤や抗うつ薬を用い、痙縮が著しい場合は、抗痙縮剤を用いる。筋力低下に伴って関節運動やさらには体動ができなくなり、痛みや関節拘縮が出現する。痛みに対しては鎮痛剤や湿布薬を使用し、関節拘縮の予防には適度なリハビリが必要である。呼吸障害に対しては、非侵襲的な呼吸補助と気管切開による侵襲的な呼吸補助がある。嚥下障害には、食物の形態を工夫(原則として柔らかく水気の多いもの、味の淡泊なもの、冷たいものが嚥下しやすい)する、少量ずつ口に入れて嚥下する、顎を引いて嚥下するなど摂食・嚥下の仕方に注意する。嚥下障害の進行した場合、胃瘻形成術、経鼻経管栄養、経静脈栄養などを考慮する必要がある。現在の大勢は内視鏡的胃瘻形成術である。

症状の進行は比較的急速で、発症から死亡までの平均期間は約3.5年であるが、個人差が非常に大きい。進行は球麻痺型が最も速いとされ、発症から3か月以内に死亡する例もある。一方では、進行が遅く、呼吸補助無しで10数年の経過を取る例もあり、症例ごとに細やかな対応が必要となる。人工呼吸器を装着した場合の平均余命は約5年である。

2) 脊髄性筋萎縮症

(1) 標準治療

根本治療はいまだ確立していない。Ⅰ型、Ⅱ型では、授乳や嚥下が困難なため経管栄養が必要な場合がある。また、呼吸器感染、無気肺を繰り返す場合は、これが予後を大きく左右する。Ⅰ型のほぼ全例で、救命のためには気管内挿管、後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。Ⅱ型においては非侵襲的陽圧換気療法（= 鼻マスク陽圧換気療法：NIPPV）は有効と考えられるが、小児への使用には多くの困難を伴う。また、全ての型において、筋力にあわせた運動訓練、理学療法を行う。Ⅲ型、Ⅳ型では歩行可能な状態の長期の維持や関節拘縮の予防のために、理学療法や装具の使用などの検討が必要である。小児においても上肢の筋力が弱いため、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広がる。Ⅰ型やⅡ型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。Ⅱ型の脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる。

(2) 予後

Ⅰ型は1歳までに呼吸筋の筋力低下による呼吸不全の症状をきたす。人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合2歳までに死亡する。Ⅱ型は呼吸器感染、無

気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。Ⅲ型、Ⅳ型は生命的な予後は良好である。

発症年齢・症状の進行を考慮すると本臨床研究の対象としてはⅢ型もしくはⅣ型が中心になると考えられる。

2.1.4. 併存疾患及び合併症

本疾患は全身の筋力が低下するため、呼吸障害、嚥下障害がほぼ必発である。重症患者では気管切開下に人工呼吸器管理がなされ、胃瘻が設置されている場合が多い。また運動麻痺で臥床状態にあるため褥瘡が発生しやすい。

2.1.5. 対象疾患の設定根拠

2.1.3.項に示したとおり、筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症では運動機能障害のため進行期には閉じ込め症候群の状態になり完全四肢麻痺で発声不能となるが、確立した補填技術がない。精神機能や痛覚をはじめとする感覚機能は残存しているため、患者の精神的苦痛は耐え難いものなる。これらの疾患では大脳機能は残存しているが、脊髄レベルの障害のため運動機能障害が選択的にほぼ完全に廃絶されるため、ブレイン・マシン・インターフェースによる機能補填が最も有効な疾患のひとつと考えられる。そこで筋萎縮性側索硬化症と脊髄性筋萎縮症を対象疾患として設定した。

対象疾患のうち、脊髄性筋萎縮症は推定患者数が約1000人と少ないが、下位運動ニューロンが選択に障害され、上位運動ニューロンは障害されない。そのため、大脳運動野の機能が筋萎縮性側索硬化症よりも比較的良好に残存しているため、本臨床研究の方法がより有効であると考えられることから、患者人口は少ないながらも対象疾患として設定することが妥当であると考えた。

2.2. 試験物名及びその概要

2.2.1. 試験物名

皮質脳波を用いた運動機能・意思伝達機能補填装置(有線型) (HERBS: Human ECoG based real-time BMI system)

2.2.2. 試験物の概要

1) 試験物の開発の起源及び経緯の概要

(1) これまでの研究動向

脳信号を解読して外部機器の制御に用いる技術をブレイン・マシン・インターフェース (BMI) といい、最近活発に研究が行われている。BMIには侵襲型と非侵襲型がある。

BMIを目的として最初に用いられた脳信号は頭皮脳波である(1)。頭皮脳波を用いたBMIでは、視覚誘発電位、P300、slow cortical potential (SCP)、脳律動変化といった、様々な神経生理学的現象に基づいた特徴量を利用して研究が行われてきた(2)。最近ではP300誘発電位を用いた文字選択装置を筋萎縮性側索硬化症の患者に適用してその有用性が報告されている(3)。頭皮脳波は頭皮上に皿形電極をペーストで接着して計測できるため、非侵襲であり、ヒトを対象として研究ができることが利点である。しかし、頭皮脳波では記録電極と脳との間に存在する脳脊髄液、硬膜、頭蓋骨、頭皮等の介在組織のため、脳信号が1/5~1/10に減衰するだけでなく、空間分解能も低下し、しばしば対側の脳信号の影響を受ける。また介在組織のインピーダンスにより高周波帯域の信号を計測することが困難である。そのため、被験者は長期間のトレーニングを必要とし、さらに達成されるレベルにも限界があった。そこで近年、侵

襲的な方法を用いて、皮質内刺入電極によるスパイク活動や硬膜下電極を用いて直接皮質脳波活動を計測する手法も研究されるようになった(4, 5)。

皮質内刺入電極を用いた方法は、大脳皮質内に刺入した複数の針電極から脳信号を計測し、BMIに用いる。基礎系の神経生理学者を中心として、サルを用いた動物実験の基礎研究の成果を基盤に研究が進められており、近年のBMIへの注目とともに急速に広がっている。運動野の神経細胞は一定方向への運動時に反応しやすい性質

(directional tuning)があり、この性質を利用することにより、ごく少数(約数十個)の神経細胞のスパイク活動を計測するだけで、運動方向が推定可能で(population vector prediction) (6)、コンピュータ画面のカーソル移動や3次元運動制御がリアルタイムにできることが、サルを用いた動物実験で報告され話題になった(7, 8)。最近ではFDA認可を取り、ヒトでの臨床試験が筋萎縮性側索硬化症や脊髄損傷による完全四肢麻痺の患者を対象として開始されている(9)。しかし、刺入電極によるスパイク活動は、計測される神経細胞やその計測特性が日々変わるため、日々脳信号復号化パラメータの調整をする必要がある、長期になると計測率が低下するなどの問題点も指摘されている。

これに対して脳表電極から計測される皮質電位は、刺入針電極からのスパイク活動や局所集合電位に比べて、空間分解能には劣るものの、計測される脳信号の経時的変化が少ない。また頭皮脳波に比較すると、侵襲性があるものの、信号の減衰が少なく、ほぼ直下の脳信号のみが計測され(電極周囲約3mm)、SN比・空間分解能ともに高い(10)。脳表電極を用いたBMIは、てんかん等の疾患の検査・治療のために脳表電極が留置されている患者の協力を必要とするため、臨床系の神経生理学者を中心として、ヒトでの頭皮脳波や皮質脳波での臨床研究の成果を基盤に、研究がすすめられている(5, 11)。最近では2次元の運動軌跡の推定ができるとの報告もされているが(12, 13)、刺入型BMIに比較すると研究機関もまだ少なく、これからの発展が期待されている。

(2) 本試験物の開発の経緯

前項のような状況において、我々は脳神経外科診療の一環として、20年以上前から脳表グリッド電極を留置して、てんかん焦点の同定や脳機能マッピングを行ってきた。その後、約10年前よりBMIの研究を開始し、脳表グリッド電極を留置した患者をボランティアとして運動時の皮質脳波計測・解析を行ってきた。しかしながら、当時から現在に至るまで臨床で利用されている脳表グリッド電極は電極間距離が1cm程度であり、皮質脳波の特性を活かすためにはより高密度な電極が必要とされた。そこで平成19年に、より高密度(電極間距離2.5mm)で、個々人の脳表面形状にフィットし、脳溝に挿入する場合には電極シートの両面に電極を配置できる、BMI用の脳表グリッド電極及びその製造法を考案した。平成20年からは文部科学省の脳科学研究戦略推進プログラムの課題A「日本の特長を活かしたBMIの統合的研究開発」にて「皮質脳波を用いたブレインマシンインターフェースによる脳機能再建」を担当し、本格的に皮質脳波を用いたBMIの研究開発を開始した。このプログラムにて本臨床研究で用いる電極の試作を繰り返し、臨床応用レベルの品質を確保する製造法を確立した。

また、大脳皮質における運動情報の最終出力部位は一次運動野と呼ばれるが、ヒトの一次運動野はその大部分が中心溝と呼ばれる脳の溝の中に存在する。我々は脳溝内電極留置という独自の技術を難治性疼痛治療のために開発していたが(14)、これを中心溝内皮質脳波の脳信号解読に利用することで、より正確な脳信号解読ができることを世界で初めて明らかにした(15)。本臨床研究に用いる電極は中心溝内に電極を留置することが可能であり、電極シート両面に電極を配置して脳溝壁の両面から皮質脳波を計測することができる。

脳信号解釈と外部機器制御に関しても、階層的な脳信号解釈・制御とモジュール化により、解釈できる運動が数種類程度の場合でも、滑らかでロバストな動きが実現でき、運動部位別に同時独立制御できる手法を考案した。平成21年5月には、その制御法を用いて難治性疼痛の治療目的で脳表電極を留置した患者を対象としてロボットアームのリアルタイム制御を行い、物体の把握・把握解除、ロボットアームの手と肘の同時独立制御に成功した。また、初日と同一の制御パラメータで4日後同様の試験を実施したところ、初日と同等の精度での制御することに成功した（図1）。ヒト皮質脳波でロボットアームのリアルタイム制御に成功した報告はこれまでになく、本臨床研究は筋萎縮性側索硬化症・脊髄性筋萎縮症患者を対象とした皮質脳波BMIとしては世界で初めての臨床応用となる。

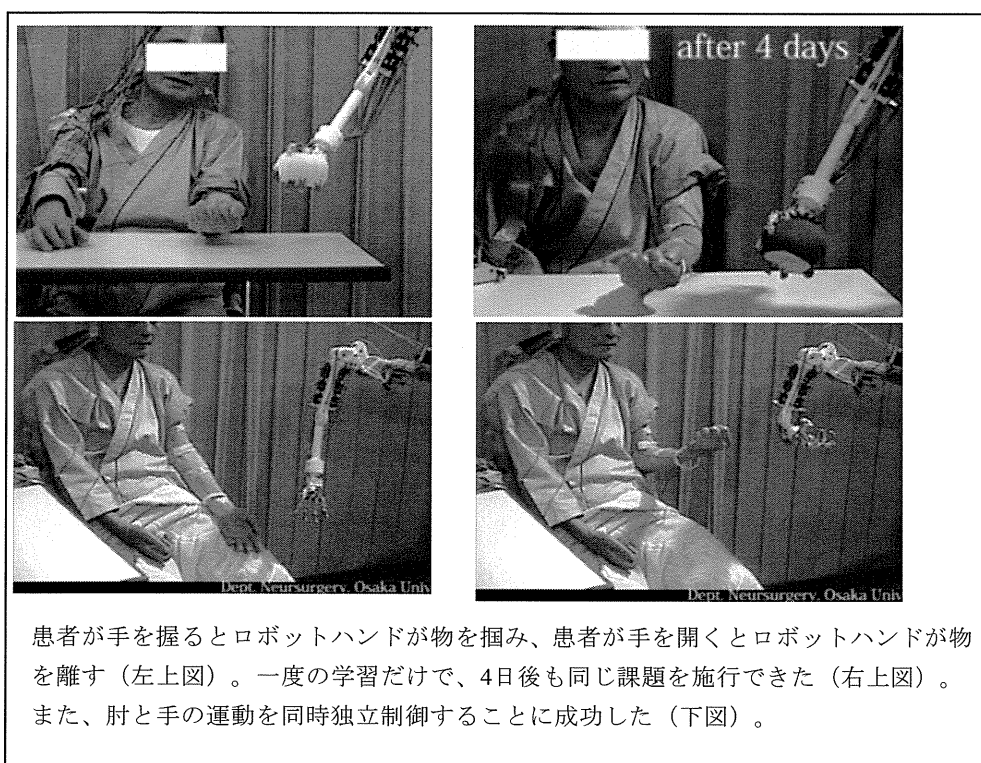


図1：皮質脳波によるリアルタイムロボット制御

2) 試験物の新規性及び位置付け

本試験物は以下の二つの要素からなる。

- ・体内に留置する高密度3次元形状脳表グリッド電極
- ・体外の脳信号解釈・外部機器制御装置（HERB system）

また、付属機器として外部機器（ロボットアーム、YES/NO選択装置、文字選択装置 Dasher）がある。なお外部機器は試験物には含まれない（外部機器の概要については参考資料に示した）。

試験物の概念図を図2に示す。

各々の新規性と位置づけを以下に述べる。

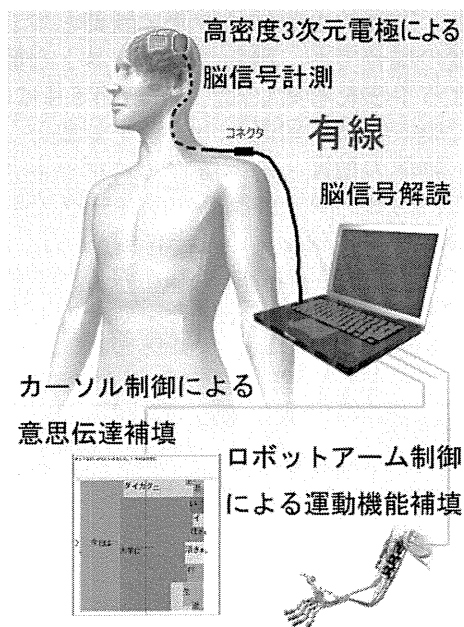


図 2：試験物の概念図

(1) 高密度3次元形状脳表グリッド電極 (図3)

前述のように本試験物は脳表電極により皮質電位を計測するため、頭皮電極や刺入電極と比較して長期間にわたって安定した計測が可能である。また現在臨床で用いられている脳表グリッド電極と比較しても下記の点において改良を加えている。

- ① 現在臨床で利用されている脳表グリッド電極（電極間距離10mm）と比較して、電極の配置が高密度である（電極間距離2.5mm、面積密度は従来比16倍）。
- ② 大脳外側表面だけでなく、脳溝内にも電極を挿入できる。
- ③ 現在臨床で利用されている脳表グリッド電極は電極シートが平面的であるのに対して、高密度3次元形状脳表グリッド電極は個々人の脳表面形状にフィットし、脳溝に挿入する場合には電極シートの両面に電極を配置が可能である。
- ④ 患者個々人のthin slice MRIデータをもとづいて、個々人の脳表面や脳溝の形状にフィットするように3次的に電極シート形状を設計・製造する。さらに電極の位置も個々人の脳の形状に合わせて配置するため、電極シート上に最適位置に配置した電極のほとんど全てが脳表面に密着する。そのためノイズの少ない理想的な皮質脳波を計測することが可能である。
- ⑤ 脳溝内に電極を留置する際にはシートの両面に電極を配置できるため、脳溝壁の両面から皮質脳波を計測できる。

本電極は今回の臨床研究で初めて人に適用し、その短期的な安全性と機能性を評価する。また、将来的にはワイヤレス埋込での臨床研究、治験で利用する電極と同一のものである。

(2) 脳信号解読・外部機器制御装置 (decoder) (図4)

前述のように脳信号解読を階層化し、運動状態の表現に遷移状態を導入して連続的に制御を行うことより、解読できる運動が数種類程度の場合でも、滑らかでロバストな動きを実現した(16)。さらにこの解読・制御法をモジュール化することにより運動部位別に同時独立制御を可能とした。本法ではGaussian process regression (GPR) という手法を用いて脳信号解読の正解率を予測し、その予測正解率が閾値をこえた

ときにのみサポートベクターマシンという手法で運動内容の弁別を行う。この階層的脳信号解読を200ms毎に連続的に行う。得られた脳信号解読の結果にもとづいてロボットアーム等の外部機器を少しずつ目標値へ遷移的に動かすことにより、滑らかなロボスタな動きが実現できる。また、手や肘の動きを運動部位別に独立した解読・制御モジュールで処理することにより、運動部位をそれぞれ独立に同時に制御することを可能にした。

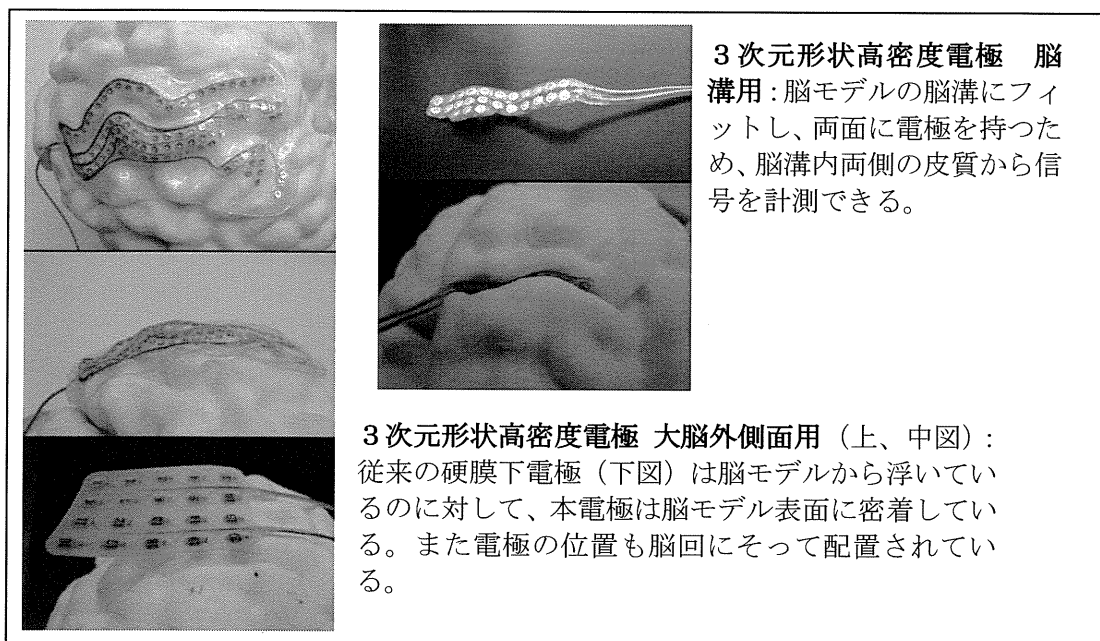


図3：3次元形状高密度両面電極

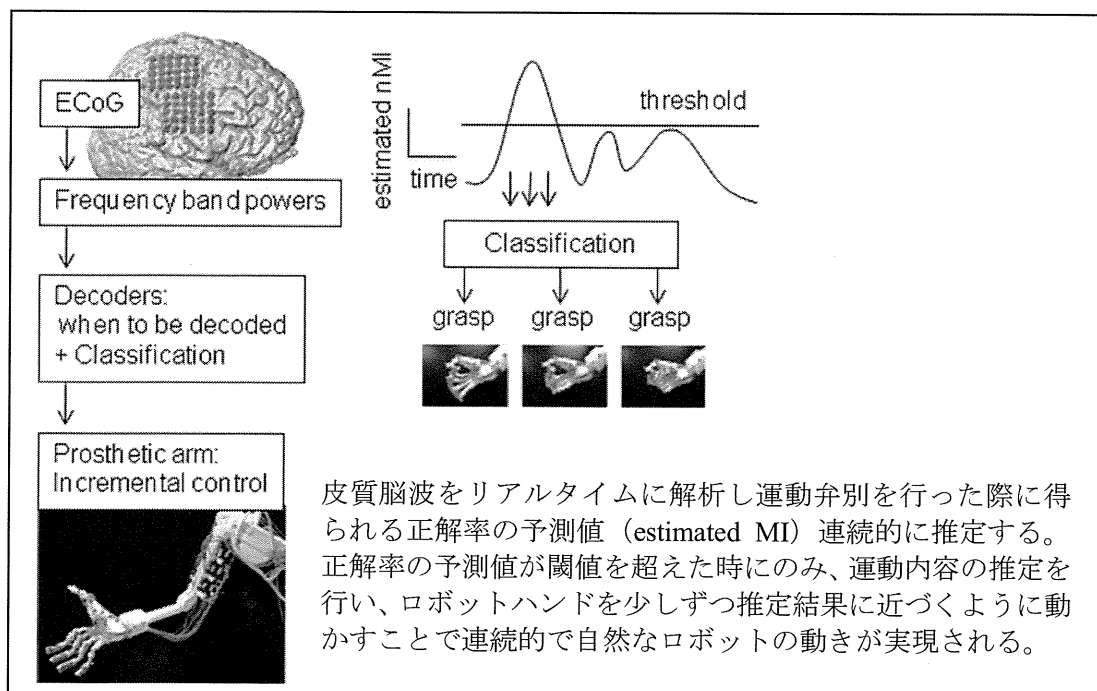


図4：階層的ロボット制御方法の概念図

2.2.3. これまでの非臨床試験、臨床研究及び臨床試験の結果の要約

- 1) サルの皮質脳波を用いた上肢運動の長期非同期的解析試験（非臨床試験）(17)
2匹のニホンザルの硬膜下腔に高密度電極（電極間距離3.5mm、電極径1mmの白金電極）を埋め込み、実験者からエサを受け取る動作の解析を行った。
3次元上肢運動の予測軌道と観察軌道の相関係数は左右方向、前後方向、上下方向についてそれぞれ 0.71 ± 0.11 、 0.71 ± 0.13 、 0.75 ± 0.08 であり、高い正確性が得られ、長期（2~5か月）に渡っても高精度を維持した予測が得られた。
次に、事前に構築した解読モデルを用いて、モデル作成から数ヶ月後までのデータを同様に予測できるかを検証したところ、モデル作成日のデータと有意な違いなく高い正確性が得られた（サルA：期間2ヶ月、標本サイズ13、サルK：期間5ヶ月、標本サイズ10、 $P<0.01$ ：Wilcoxon rank-sum test）。このことから、事前に構築した解読モデルを用いて、数カ月後のデータから正確性を落とすことなく上肢運動を予測できることが示された。
また、肘関節の動作の予測についても高い正確性が得られた（相関係数：0.62-0.78）。肘関節角度と手の空間位置との間に相関性は認められなかった。
以上のことから、皮質脳波の信号を用いて、サルの高自由度の上肢運動を長期非同期的に解読できることが明らかになった。

2) 試験物に関してのこれまでの臨床研究の結果要約

- (1) 中心溝内皮質脳波を用いた脳信号解読に関する臨床研究(15)
難治性疼痛の治療目的で運動感覚野の脳表面に電極を一時的に留置した患者5名がボランティアとして研究に参加した。全例、中心溝にも電極が留置された。通常の皮質脳波では、電極は脳の露出表面（脳回）にのみに留置されるが、我々は脳溝内にも電極を挿入し、脳溝内皮質脳波を測定した（図5）。ヒトの一次運動野（ブロードマン領野4、図5(a))は大部分が中心溝内に埋もれているため、これまで中心溝内からの脳波の記録の報告はなく、我々が世界で初めて報告した。
被験者が手や腕の運動（拇指対立運動、手指把握運動、肘屈曲）を行っているときの皮質脳波から、どの運動を行っているかを予測するオフライン解析を行った。筋電図同時記録下に自発的に約5秒間隔にて計100回程度の単一運動を反復させた。サポートベクターマシンを用いた脳信号解読法をATR脳情報研究所との共同研究により導入し、各3種の運動の弁別を行った。
各電極の100ms区間の平均電位を50msずつスライドさせ特徴量とした。この特徴量にて3種類の運動推定は、正答率80-90%であった（チャンスレベル、33%）。脳溝内の電極と脳回上の電極の復号化精度を比較したところ、脳溝内の電極を用いた復号化精度が有意に高かった（図6）。また、正答率は運動開始直前直後のデータを利用した場合が最も高かったが、運動開始より700ms前の脳溝内信号を用いた場合でも有意にチャンスレベルより高い正答率が得られた。以上から、運動の意図、あるいは、準備状態の内容を、中心溝内皮質脳波を用いることで、より高い精度で脳信号を解読できることが明らかになった。

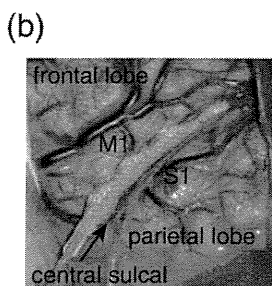
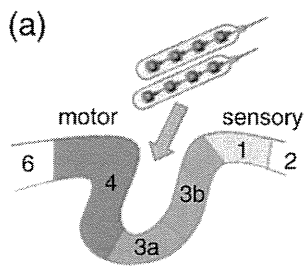


図 5：中心溝への電極留置

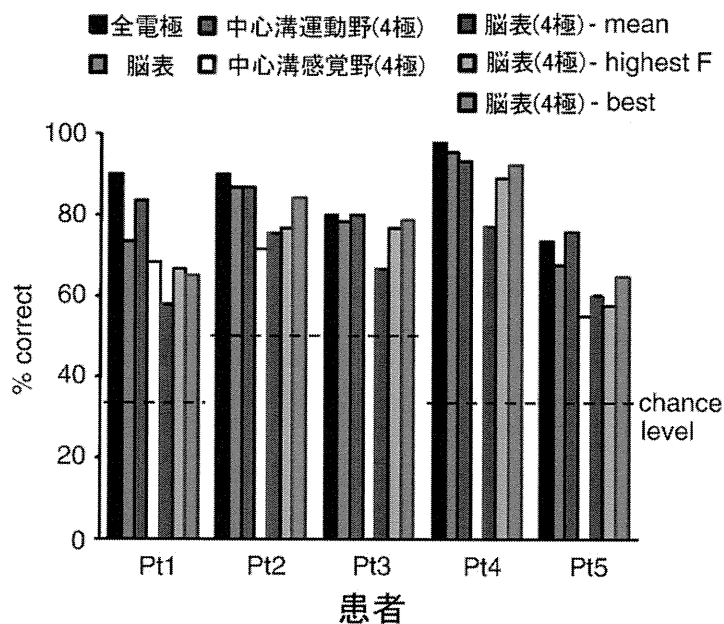


図 6：患者毎の運動内容の復号化精度

- (2) 皮質脳波によるロボットハンドのリアルタイム制御に関する臨床研究
 前述の臨床研究(15)で使用した脳信号解読法を用いて、3名の患者でロボットアームをリアルタイムに操作させたところ、同様の正解率で患者が企図した運動内容をリアルタイムでロボットハンドに代行させることができた。さらに1名の患者でこの脳信号連続的に用いることによりロボットハンドをリアルタイムに連続的に制御することに成功した。(18)
- (3) 階層的解読・制御法を用いたロボットアームのリアルタイム制御に関する臨床研究
 脳信号解読・制御法を改良し、2.2.2.項の2)(2)で述べた、解読に階層化とモジュール化を導入し、遷移状態を用いた連続制御法を導入し、3名の患者でロボットアームのリアルタイム制御をおこなった。
 ・手と肘の動きに関してロボットアームでリアルタイムに同時・独立制御できた。
 ・意図通りに物体の把持・把持解除ができた。
 ・最初の実験時と同じパラメータ設定で、4日後にも同等のロボット制御ができた。
本臨床研究では、この脳信号解読・制御法を用いる。
 なお、安全性に関しては、1)、2)、3)の研究実施をつうじて、明らかな有害事象を認めなかった。

(参考資料) 参照した臨床研究のデザイン及び安全性・有効性に関する結果

現在、臨床試験 BrainGate2: Feasibility Study of an Intracortical Neural Interface System for Persons With Tetraplegia が米国で実施中である

(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00912041>) (9)。BrainGate2は開頭手術により運動野に多極刺入電極を有線状態で長期間留置し、運動機能、意思伝達機能の補填を行うBMI装置である。その概要を以下に示す。

- (1) 研究期間：2009年5月に開始、現在患者受け入れ中。2015年12月に終了予定。

- (2) 対象患者：四肢麻痺、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症、脳幹梗塞、閉じ込め症候群。
- (3) 目標患者数：15名、18~75歳、男女
- (4) 試験デザイン：介入試験、安全性試験、非対照、オープンラベル
- (5) 主要評価項目：BrainGate2 Neural Interface Systemの安全性、留置後1年間
- (6) 副次評価項目：
 - ① BrainGate2のフィジビリティ
 - ② 大規模試験のためのパラメータ決定
適切な神経信号解読法、サンプルサイズ、計測指標、success criteria、評価項目
- (7) 選択基準
 - ① 脊髄損傷、脳幹梗塞、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、その他の運動ニューロン疾患
 - ② 完全もしくは不全四肢麻痺
 - ③ 研究機関から2時間圏内に居住
上記以外にも選択基準あり。
- (8) 除外基準
 - ① 通常の矯正レンズを用いてもコンピュータ画面が視認困難な視覚障害
 - ② ステロイドや免疫抑制剤を長期服用
 - ③ その他、試験の参加に重大な影響を及ぼすような重篤な疾患
上記以外にも除外基準あり。

2.2.4. 臨床研究実施が可能であると判断した理由

- 1) 筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症の重症例を対象とすることの妥当性
これまで我々は10年以上にわたり、難治性てんかんや難治性疼痛の治療目的で脳表電極を留置した患者をボランティア被験者として研究を続けてきて、運動内容解読における中心溝内皮質脳波の有用性を明らかにし、階層的解読・制御法を開発して実用的なロボットアームのリアルタイム制御を可能にしてきた。しかしこれらの患者では原疾患の治療のために必要となるグリッド電極は通常の間隔1cm程度のものであり、高密度電極を必要としない。本臨床研究で導入する高密度電極をこれらの患者に利用することは、患者にとって全く利益がなく、倫理的問題が大きいと考えられる。これに対して筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症の重症例にとっては、本高密度電極を利用したBMI装置は、たとえ短期間であれ、利益が期待できる。このような理念のもと、今回、筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症の重症例を対象として高密度電極の短期留置による有線型BMI装置の臨床研究が可能であると考えた。
- 2) 筋萎縮性側索硬化症は国内患者数約7000名、脊髄性筋萎縮症は国内患者数約1000名という希少疾患であるため、かつ今回が最初の臨床研究であるため、少数での急性期の安全性・装置の機能性の確認を目的とした臨床研究とすることが望ましい。
- 3) 筋萎縮性側索硬化症は壮年期に発症し、緩徐に進行して、完全四肢麻痺、発声不能に陥る。従って筋萎縮性側索硬化症の患者にとって本臨床研究のBMI装置が役に立つと考えられる。
- 4) 成人発症の脊髄性筋萎縮症も同様の経過をたどる場合もあり、上位運動ニューロンが障害されないため、BMI装置が特に有効と考えられる。
- 5) 脳信号解読・制御法に関しては、2.2.2 項の2)-(2)および2.2.3 項の1)-(3)で述べた階層的解読・制御法とロボットアームにより物体の把握・把握解除が可能なレベルを達成している。これは初期実用レベルであり、臨床研究を行うに足ると考える。
- 6) 3次元高密度脳表グリッド電極は、本臨床研究において短期間体内に留置するものの、材質・構造的には従来の脳表グリッド電極と基本的に同じである。2.2.3 2)(3)に述べたように従来の脳表グリッド電極を用いたヒトでの臨床研究で物体の把握・把握解除に

成功しており、本臨床研究で用いる脳表グリッド電極は密度が16倍であることから、さらに高精度のロボット制御が可能と考えられる。また理化学研究所の藤井らは本試験で用いる電極と同一の高密度グリッド電極をサルに対するBMIの実験に利用して、サルの上肢の運動軌跡を脳信号解読により正確に推定することに成功している(17)。以上のことから3次元高密度脳表グリッド電極を臨床研究に用いることは妥当と考えられる。

一方、電極を有線状態で長期間留置すると感染リスクが期間とともに増大する。臨床的に安全に電極を有線状態で留置できる期間は2～3週間と言われているため、米国等では有線での長期間留置の臨床研究が行われているが、本臨床研究では3週間で抜去する。

- 7) 厚生労働省「次世代医療機器評価指標検討会」ニューロモジュレーション分野審査ワーキンググループにてBMIの臨床試験に関する評価指標案が策定され、BMIの臨床試験実施に関する基準ができつつある(19)。この基準案を参考にすれば臨床試験の計画を立案できる状況にある。

2.3. 登録被験者の予想される利益と不利益

2.3.1. 予想される利益

本臨床研究に参加する被験者において予想される利益としては、これまでの難治性疼痛や難治性てんかん患者と同様の機能性がある場合には短期で不完全ではあれ、いったんほとんど失われた運動・意思伝達機能が再び得られることが挙げられる。また運動機能や意思伝達が再び得られる可能性を抱くことができるようになり、患者が希望を持って生活できるようになる。ただし、これらはあくまでも機能性がある場合の予想であって、被験者に過大な期待を抱かせないことが重要である。被験者に対する同意説明書では基本的には利益がないことを明確に説明する。

なお、本臨床研究に参加することにより被験者が報酬などの利益を受けることは一切ない。また、本臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとし、それにより被験者が得られる可能性のある上記の短期的な機能改善以外に利益を受けることはない。以上、本臨床研究によって得られる可能性のある短期的な機能改善以外に被験者が利益を受けることはない。

2.3.2. 予想される不利益

一方、不利益に関しては、短期留置であるため、予定留置期間が終われば、留置した電極を抜去する必要があるため、運動・意思伝達機能が補填される期間は短期間に限られる。電極留置に伴い、感染症・術後出血・麻酔合併症などの手術合併症のリスクが生じる。また本臨床研究の実施にあたっては、被験者は約1ヶ月間の入院を必要とし、その間の生活が制限されることとなる。また、「11.5.1.予想される有害事象」に挙げる有害事象が生じる可能性があり、その場合には通院、入院などによる処置が必要となる場合がある。また、予期せぬ有害事象により障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できない。

なお、本臨床研究にかかる費用は研究費もしくは校費によって行われる。

2.4. 本臨床研究の必要性

これまで難治性てんかんや難治性疼痛の患者ボランティアの協力を得て、临床上実用レベルの電極とロボットアーム制御を達成してきたが、今回新開発した3次元形状高密度電極は難治性てんかんや難治性疼痛の患者には必要ないため、全くメリットがなく、これらの患者に使用することは、患者への負担が大きく倫理的に問題が大きい。今後さらに研究を進展させ、臨床応用を実現するためには、今後はBMI実用化の際の想定対象患者を対象とした臨床研究を開始する必要があると考えられる。

最終的には、感染リスクの低減と、ペースメーカーのようにその存在を意識すらしないような利便性を達成するために、ワイヤレス完全埋込装置化を目指す。平成22年度にプロトタイプを完成し、現在、動物実験を開始するとともに、実用化を目指してさらに埋込装置の研究・開発を進めている。

しかし筋萎縮性側索硬化症・脊髄性筋萎縮症患者でBMIによる運動・意思疎通支援の有効性や安全性は評価されていない。本装置がどの程度の効果があるのか、臨床研究実施まで今後さらに開発・前臨床試験実施等、年月のかかる完全埋込装置の完成を前に、その機能性を評価することが重要と考えられる。

そこで本臨床研究は完全埋込の前の第一段階として、まずは臨床研究用に開発した高密度3次元両面電極を3週間程度、短期間留置して有線で体外へ導出し、脳信号解読・制御装置に接続し、ロボットアーム・意思伝達装置の有用性・安全性の評価を行う。

2.5. 本臨床研究の意義

本臨床研究の意義は、これまで有効な機能補填方法がなかった重症の筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症の患者を対象としてBMI技術を用いて皮質脳波信号を解読して、患者の思い通りにロボットアームや意思伝達装置を操作する手法の短期の安全性と機能性を明らかにし、BMIを用いた新たな機能補填医療の確立の礎を築くことにある。本臨床研究に引き続き、現在開発中のワイヤレス完全埋込型BMI装置の臨床研究の実施を計画している。また、外部機器に関してはロボットアームの高機能化、電動車いすの導入、より自然な意思疎通方法の導入を開発し、段階的に導入することを計画している。さらに将来的には、本疾患に限らず、その他の重症神経難病、脊髄損傷、重症切断肢、脳卒中後片麻痺等に対する治療法として広く取り入れられることを期待する。また最終的には電極、ワイヤレス埋込回路、脳信号解読・制御装置、外部機器の医療機器としての市場化を目指している。

このことは最終的には重症筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症の患者及びその他の重症身体障害患者の生活の質（QOL）の向上に大きく寄与することが期待される。

2.6. 本臨床研究の位置づけ

BMIの実用化に至る過程での、本臨床研究の位置づけを図7に示す。

BMIの実用化においては以下の4つの要素を欠くことができない。

- ① 脳信号計測用電極（高密度3次元形状脳表グリッド電極）の研究開発
- ② 脳信号解読手法の研究開発
- ③ ワイヤレス埋込装置の研究開発
- ④ 外部機器制御手法の研究開発

このうち、従来型の脳信号計測用電極を用いた②脳信号解読手法と④外部機器制御手法は、これまでの難治性疼痛や難治性てんかん患者を被験者とした臨床研究でその機能性を確認してきた。今回の臨床研究は、これまでの実績にもとづいて、①新たに開発した脳信号計測用電極を用いた②脳信号解読手法と④外部機器制御手法が、実際の対象であるALS患者においても安全で有効であるかどうかを初めて評価するものである。その中核となるものは、①脳信号計測用電極（高密度3次元形状脳表グリッド電極）の短期留置における安全性と機能性、そしてこの電極を用いた②脳信号解読手法と④外部機器制御手法が実際のALS患者においても機能するか否かの評価である。

BMI開発の最終目標は、①高密度3次元形状脳表グリッド電極と、現在開発を進めている③ワイヤレス埋込装置を用いた、実用型のワイヤレスシステムを実現することである。その開発のためには、まず①高密度3次元形状脳表グリッド電極が安全性と機能性をもって作動することを、電極を短期留置することによって確認する必要がある。従って、今回の臨床研究で得られるデータは、実用型のワイヤレスシステムを開発する上で必要不可欠であり、本臨床研究は重要なステップである。

| プロジェクト | 対象患者、動物 | 有線・無線 | 使用電極 | 目的 | H20 以前 | H20 | H21 | H22 | H23 | H24 | H25 | H26 | H27 | H28 | H29 | H30 | H32 ～ |
|---------|-----------------|-------------|----------|---------------------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----------|
| 有線型臨床研究 | 難治性疼痛・難治性てんかん患者 | 有線型 | 臨床用硬膜下電極 | 解読・制御手法の開発 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 有線型動物実験 | サル | 有線型 | 高密度電極 | 高密度電極の有効性・安全性 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 有線型臨床研究 | 重症ALS患者 | 有線型 | 3次元高密度電極 | ALS患者における3次元高密度電極の安全性・有効性 | | | | | | | | | | | | | |
| 無線型動物実験 | サル | ワイヤレス埋込装置使用 | 高密度電極 | ワイヤレス埋込装置の非臨床研究 | | | | | | | | | | | | | |
| 無線型臨床研究 | 重症ALS患者 | ワイヤレス埋込装置使用 | 3次元高密度電極 | ワイヤレス装置の有効性・安全性 | | | | | | | | | | | | | |
| 治験/高度医療 | 重症ALS患者 | ワイヤレス埋込装置使用 | 3次元高密度電極 | 治験 | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床化 | 重症ALS患者 | ワイヤレス埋込装置使用 | 3次元高密度電極 | 保険適応 | | | | | | | | | | | | | |

参考：現在3次元高密度電極の細胞毒性試験が終了し、生体適合性試験を施行中です。

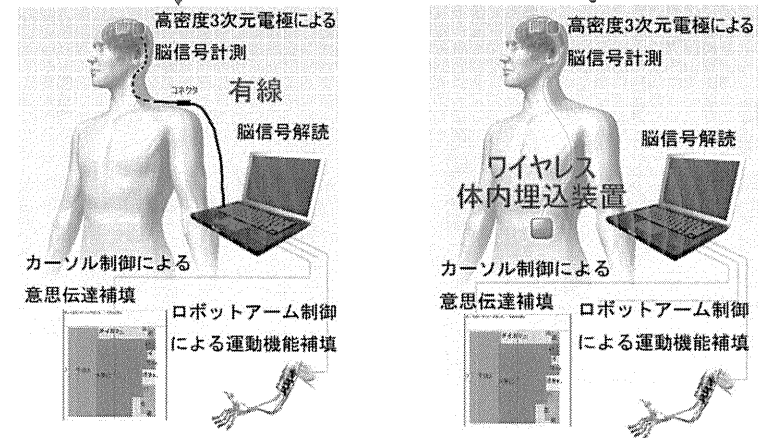


図7：BMIの実用化過程における本臨床研究の位置づけ

3. 対象疾患と適格基準

本臨床研究では「3.1. 対象疾患」で記載する対象疾患を有する患者から同意取得後にスクリーニング検査を実施し、「3.2. 選択基準」および「3.4. 除外基準」で記載する適格基準を適用する。適格基準を満たした場合に登録を行う。

3.1. 対象疾患

筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症

3.2. 仮登録時の選択基準

前項の対象患者で、以下に挙げたすべての項目を満たす患者を仮登録の対象とする。

- 1) 重症の筋萎縮性側索硬化症もしくは脊髄性筋萎縮症の患者
ここでいう重症とはALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale) にて以下のレベルを全て満たす場合をいう。
 - ① 言語
0:言葉にならない
または1:言語以外の伝達方法を併用
 - ④ 書字
0:ペンを握れない
 - ⑤ (胃瘻なし)食事用具の使い方
(胃瘻あり)指先の動作
0:全面介助
0:全く指先の動作ができない
または 1:身の回りの動作に手助けが必要
 - ⑥ 着衣と身の回りの動作
0:全面介助
 - ⑦ 病棟での動作
0:自分ではどうすることもできない
 - ⑧ 歩行
0:意図した下肢の動きができない
または1:歩行不能
 - ⑨ 階段をのぼる
0:のぼれない
- 2) すでに人工呼吸器管理下にある患者
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者
- 4) 口頭、文章もしくは映像による説明にて、十分な理解が得られ、患者自身から同意が得られた患者

3.3. 仮登録時の選択基準の設定根拠

- 1) 筋萎縮性側索硬化症・脊髄性筋萎縮症は壮年期に発症し、緩徐に進行して、完全四肢麻痺、発声不能に陥る。従って重症の筋萎縮性側索硬化症・脊髄性筋萎縮症の患者が本臨床研究のBMI装置が最も役に立つ対象と考えられる。
- 2) 人工呼吸器が装着されていないALS患者では術後に人工呼吸器からの離脱が困難になる場合がありうる。その危険性を排除するため、対象をすでに人工呼吸器管理下にある患者に限定した。
- 3) 倫理的な観点から、20歳未満の患者は対象から除外した。また、筋萎縮性側索硬化症・脊髄性筋萎縮症（本臨床研究の対象としては主にIV型を想定している）は主に壮年期以降であり、重症例は比較的老年期の患者も多いため、年齢の上限は設定しなかった。
- 4) 対象患者には意思疎通障害により患者自身の意思が確認困難な症例も多いと予想される。手術が必要であるということ、脳情報解読するという個人情報扱うこと、本臨床研究を受けなければ直ちに生命の危険を伴うという状況ではないこと、等から患者本人による同意が必要と判断した。

3.4. 仮登録時の除外基準

以下のいずれかの項目に該当する患者は、仮登録の対象から除外する。

- 1) MRIにて重篤な大脳の器質的疾患を認める患者

- 2) 脳波、脳磁図で大脳に重篤な機能的異常所見を認める患者
- 3) 視覚・聴覚に重篤な障害があり、本試験装置の操作が不可能と考えられる患者
- 4) 心・肺・肝・腎・消化管・血液系・代謝系・認知機能・精神機能に重篤な障害を認める患者
- 5) 悪性疾患を有する患者
- 6) 易感染性状態の患者
- 7) 出血傾向を有する患者
- 8) ステロイド、免疫抑制剤を服用している患者
- 9) 抗凝固剤を服用している患者
- 10) 対象疾患以外に重篤な基礎疾患がある患者
- 11) その他、本臨床研究への参加を責任者又は分担者または適格性判定委員会が不適当と判断した患者

3.5. 仮登録時の除外基準の設定根拠

- 1)~3) 本臨床研究による装置の機能性が得られない可能性が高いため。
- 4)~10) 電極留置手術の危険性が大きい。
- 11) 1)~10) の基準には含まれないが、明らかに臨床研究への参加が困難と考えられる患者を除外するために本項目が必要と考えられる。

3.6. 本登録時の選択基準

仮登録をした被験者。

3.7. 本登録時の選択基準の設定根拠

仮登録を行ってから電極留置手術まで最大24週間もの期間があり、被験者の状態に変化が生じている可能性があるため、本登録を設定した。

3.8. 本登録時の除外基準

以下のいずれかの項目に該当する被験者は、本登録の対象から除外する。

- 1) 試験前評価にて仮登録除外基準を満たすような項目を認めた被験者。
- 2) 仮登録以降に臨床研究実施に大きな影響を及ぼすような原疾患の悪化や新たな疾患を認めた被験者。
- 3) 仮登録後に研究参加撤回の意思を表示した被験者。

3.9. 本登録時の除外基準の設定根拠

仮登録から電極留置手術まで最大24週間の期間があるため、その間に患者の状態や研究参加の意思に変化が生じる可能性があると考え、本登録の各項目を設定した。

4. 同意取得

4.1. 同意説明文書及び同意書の作成

同意説明文書は全ての被験者及び被験者の家族などが理解できる平易な言語と用語を用いて作成する。(添付文書「患者さんへ」参照)

また、同意書及び同意撤回書の様式も作成されている。(添付文書「同意書」「同意撤回書」参照)

4.2. 同意説明文書及び同意書の改訂

同意説明文書及び同意書が改訂された場合は既に臨床研究に参加している被験者においても改訂された同意説明文書により再び説明を行い、再同意を文書により取得する。なお、すでに研究が終了している被験者にはその限りではない。

4.3. 同意説明及び同意取得の時期及び方法

スクリーニングを行う前に外来等の説明に適切な場所において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。

責任者又は分担者は、本臨床研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書（添付文書「患者さんへ」参照）を提供し、口頭やビデオで分かりやすく十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。（「未来医療臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照）。

なお本臨床研究では意思疎通に困難を伴う患者を対象とするため、同意説明には同居の親族もしくは介助者の補助を必要とし、最終的な同意は患者本人から取得するものとする。同意取得の際は、文字盤等で意思を確認するが、その確認は複数名の者が行い、その中に同居の親族が含まれるものとする。内容が同一であることを確認した上で、同居の親族が代筆・署名を行う。

5. 適格性判定委員会

5.1. 適格性判定委員会の役割

適格性判定委員会は、本臨床研究の被験者候補の被験者としての適格性について、研究責任者から諮問をうけ、審議判定を行う機関である。

臨床研究の被験者候補に対して研究参加の同意が得られたのち、被験者仮登録に先立って、研究責任者は適格性判定委員会に対して当該候補者の本臨床研究の被験者としての適格性について諮問しなければならない。適格性判定委員会はその諮問に対して適格性を審議し、判定を行う。また仮登録後、留置手術前観察にて患者の状態が大きく変化していた場合にも、研究責任者は適格性判定委員会に被験者の適格性について再度諮問し、審議判定をうけなければならない。ただし、留置手術前観察にて患者の状態が大きく変化していない場合には、研究責任者は適格性判定委員会にその旨を報告すれば、再度の適格性の審議判定は行わなくてもよい。

適格性判定委員会は、外部有識者4名により構成されるものとし、審議形式については、審議内容の重要度に応じて、委員会の招集、持ち回り、電話・メール等による意見聴取など委員長が決定する。

5.2. 適格性判定委員会の審議内容

適格性判定委員会は、研究責任者より提供される以下の資料等に基づき、選択基準や除外基準への適合性のみならず、研究実施・継続可能性などを総合的に検討して、当該被験者候補の適格性を判定する。

- ① 同意書
- ② スクリーニング検査結果
 - ・被験者背景：ALS重症度等
 - ・臨床症状：全身状態、精神・神経症状等
 - ・臨床検査：血液検査、心電図
 - ・画像診断：頭部CT、脳MRI、脳磁図
 - ・その他：自覚症状など