

5.3. 適格性判定委員会による判定結果

当該被験者候補の適格性判定結果は、全審議参加委員の合意のもとに、研究責任者に対して通知される。全委員の合意が得られない場合には、少数意見も併記した上で、委員長が意見を取りまとめ、通知する。

適格性判定委員会による適格性ありとの報告があれば、研究者は被験者の仮登録を行う。

6. 登録

6.1. 仮登録

以下の手順に従い被験者の仮登録を行う。

1) 同意の取得

責任者又は分担者は、本臨床研究への参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書を提供し、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。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。

(「4. 同意取得」を参照)

2) 被験者名簿の作成

責任者、分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。責任者は被験者名簿を保管する。被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する6桁の英数字、被験者を特定する3桁の数字から構成される。後者の3桁は同意を取得した患者に001番から順に番号を付与する。

3) スクリーニング検査の実施

責任者又は分担者は、研究参加に文書で同意を得た患者に対して、「10. 観察・検査項目とスケジュール」に従ってスクリーニング検査を実施する。

4) 適格性判定委員会の開催

研究責任者は、仮登録に先立ち、「5. 適格性判定委員会」に従って、患者の適格性について適格性判定委員会の判断を仰ぐ。

5) 症例仮登録票の作成

責任者又は分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「3. 対象疾患と適格基準」で規定する仮登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例仮登録票」に必要事項をすべて記載する。

6) 症例仮登録票の送付

責任者、分担者又は研究協力者は、「症例仮登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。

7) 適格性の判定

データセンターは受領した「症例仮登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例仮登録票」を保管する。

8) 被験者の仮登録

データセンターは、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例仮登録確認書」を責任者に送付する。この「症例仮登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「仮登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「仮登録における不適格連絡書」を責任者に送付する。

- 9) 電極留置前観察の開始
責任者又は分担者は、受領した「症例仮登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して、電極留置前観察を開始する。
責任者、分担者又は研究協力者は、「症例仮登録確認書」又は「仮登録における不適格連絡書」を保管し、「症例仮登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

6.2. 本登録

- 1) 症例本登録票の作成
責任者又は分担者は、「3. 対象疾患と適格基準」で規定する本登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例本登録票」に必要事項をすべて記載する。
- 2) 症例本登録票の送付
責任者、分担者又は研究協力者は、「症例本登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターにその原本を送付する。
- 3) 適格性の判定
データセンターは受領した「症例本登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例本登録票」を保管する。
- 4) 被験者の本登録
データセンターは、適格と判定した場合には、「症例本登録確認書」を責任者に送付する。この「症例本登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「本登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「本登録における不適格連絡書」を責任者に送付する。
- 5) 本登録後の電極留置・検査の開始
責任者又は分担者は、受領した「症例本登録確認書」に登録完了の旨が記載されていることを確認して、電極留置及び必要な検査を開始する。
責任者、分担者又は研究協力者は、「症例本登録確認書」又は「本登録における不適格連絡書」を保管する。

7. 試験物

7.1. 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)

7.2. 成分・構造・特性・製造方法など

7.2.1. 構成

本試験物は体内に留置する高密度3次元形状脳表グリッド電極(大脳外側面用、脳溝用)、及び体外の脳信号解読・外部機器制御装置(decoder)よりなる。脳信号解読・外部機器制御装置(decoder)はデジタル脳波計、コンピュータハードウェア一式、及び脳信号解読・外部機器制御用ソフトウェアで構成される。また、試験物に接続して使用する外部機器(ロボットアーム、意思伝達装置)を付属機器とする。外部機器については参考資料に概要を示す。

7.2.2. 規格

- 1) 高密度3次元形状脳表グリッド電極(2.2.2 図3 参照)
 - (1) 外観形状、配線:

- ① 目視検査：表面が滑らかであり、傷、バリ、異物の付着がないこと。
 - ② 電極数：事前の検討にて被験者毎に決定する。
 - ③ 電極シート厚：最大厚部で1.5mm以下
 - ④ 3次元形状の精度：5mm以下
脳表面形状と電極シートとの形状誤差を、完成状態での電極シートと脳表面型との最大間隙で評価する。
- (2) 電氣的試験：
- ① 電極リード線間抵抗値測定
測定機器 デジタルマルチテスター 規格 80Ω以下
 - ② 電極間絶縁性測定
測定機器 絶縁抵抗計 規格 100MΩ以上
- 2) 脳信号解読・外部機器制御装置 (decoder)
- (1) デジタル脳波計 (日本光電製)
販売元である日本光電の規格に従う。
 - (2) コンピュータハードウェア一式
 - ① 計測・制御用コンピュータ (National Instrument社製)
販売元であるNational Instrument社の規格に従う。
 - ② ディスプレイ
特に規格は指定しない。
- (3) 脳信号解読・外部機器制御用ソフトウェア
Windows OS、Matlab上で動作するものであること。

7.2.3. 製造・検査方法

本試験物のうち、大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科教室が製造に関わる構成物は、高密度3次元形状脳表グリッド電極である。その製造において、大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科教室が型の設計までを行い、型を利用したグリッド電極の作成をユニークメディカル(株)が行う。

大脳外側面用電極、及び脳溝内用両面電極の製造方法を以下に示す。

- 1) 高密度3次元形状脳表グリッド電極 (2.2.2 図3 参照)
 - (1) 大脳外側面用電極
[大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科教室での製造工程]
 - ① 患者個人毎のthin slice MRIデータから3次元CADデータを作成するか、または3Dプリンタにて3次元脳実体モデルを作成する。
 - ② 作成した脳実体モデルもしくは3次元CAD上でグリッド電極の位置、範囲、形状を検討する。
 - ③ 3次元CADを用いる場合は、グリッド電極の型を設計する。
[ユニークメディカル(株)での工程]
 - ④ 3Dプリンタにてグリッド電極の型を製造する。
 - ⑤ 脳実体モデルもしくは型を利用してグリッド電極のシリコンシートを2枚作成する。
 - ⑥ 1枚のシリコンシートに、所定の電極位置に合わせて穴を開ける。
 - ⑦ 必要数の白金電極板をシリコンシート (表) の穴に置き、仮止めする。
 - ⑧ 白金電極にリード線を接続し、圧着 (かしめ) する。
 - ⑨ 裏面全体にシリコンエラストマーを塗布し、シリコンシート (裏) を貼り合わせる。
 - ⑩ 必要な検査を行い、必要な書類を添付する。

(2) 脳溝内用両面電極

[大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科教室での工程]

- ① 患者個人々のthin slice MRIデータから3次元脳モデルを3次元CAD上に作成する。
- ② 3次元CAD上でグリッド電極の位置、範囲、形状を検討する。
- ③ 3次元CAD上でグリッド電極の型を設計する。

[ユニークメディカル(株)での工程]

- ④ 3Dプリンタにてグリッド電極の型を製造する。
- ⑤ 型を利用してグリッド電極のシリコンシートを3枚作成する。
- ⑥ 2枚のシリコンシート（表1、表2）に、各々の所定の電極位置に穴を開ける。
- ⑦ 必要数の白金電極板をシリコンシート（表1）に配置し、仮止めする。
- ⑧ シリコンシート（表2）に白金電極板を配置し仮止めする。
- ⑨ 各白金電極板にリード線を接続し圧着する。
- ⑩ シリコンシート（中）の両面に電極を配置したシリコンシート（表1、表2）をシリコンエラストマーを用いて貼り合わせる。
- ⑪ 必要な検査を行い、必要な書類を添付する。

7.3. 容器・包装・保存条件など

- 1) 高密度3次元形状脳表グリッド電極
3次元形状を維持するため、型の上ののせ、さらにそれをプラスチックケースに入れ、ケースをテープにて密封し、常温で保存する。
- 2) 脳信号解読・外部機器制御装置（decoder）
本装置はコンピュータハードウェア一式と大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科教室にて開発された解読制御ソフトウェアからなる。容器・包装・保存条件などは特に規定しない。

7.4. 交付・搬送

- 1) 高密度3次元形状脳表グリッド電極
交付・搬送は通常のEOGガス滅菌物の取り扱いに準ずる。製造元のユニークメディカル(株)から受領し、仕様・規格を満たすことを検査報告書面および目視で確認し、滅菌に関する規定の日時までに材料部滅菌室で保管し、滅菌する。手術当日は手術室で症例登録確認書の被験者識別コードと試験物のラベルの被験者識別コードが一致していることを確認し、術者に渡す。
- 2) 脳信号解読・外部機器制御装置（decoder）
大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科教室担当者が使用時に試験場所まで搬送する。

7.5. 管理・保管

- 1) 高密度3次元形状脳表グリッド電極
試験物の受け取り担当者（分担者）は製造元のユニークメディカル(株)より納品した後、滅菌するまでの間は自らの監視下において常温保管する。
- 2) 脳信号解読・外部機器制御装置（decoder）
脳信号解読・外部機器制御装置の担当者が管理し、大阪大学医学部附属病院西13階脳神経外科病棟にて保管する。

8. 臨床研究実施計画

8.1. デザインの型

本臨床研究のデザインは単施設、非対照である。

8.2. デザインの設定根拠

これまで難治性疼痛患者や難治性てんかん患者に対する治療目的で留置された脳表電極を用いて長年臨床研究を行い、リアルタイムロボット制御などの成果をあげてきた。しかしそこで用いられる電極は電極間隔が7~10mmと大きく、性能的に限界がある。また重症筋萎縮性側索硬化症および脊髄性筋萎縮症で実際にどの程度の効果があるのかは分からない。そこで本臨床研究では重症筋萎縮性側索硬化症および脊髄性筋萎縮症を対象として、BMIのために専用に開発された高密度電極を用いたBMIの臨床研究を行うこととした。

本臨床研究は世界初の試みであり、技術的に本臨床研究を実施可能な施設は現状では大阪大学医学部附属病院に限られる。よって本臨床研究は大阪大学医学部附属病院においてのみ行う。本臨床研究は本試験物を用いた世界初の臨床研究であり、その主要評価項目は安全性の評価であり、副次評価項目はその他の有害事象の有無と探索的な装置の機能性の評価である。また、対象疾患が重症筋萎縮性側索硬化症および脊髄性筋萎縮症という希少疾患であり、侵襲を伴う試験であるため、実施症例数は3例と必要最低限度に設定し、ランダム化、遮蔽化（盲検化）、対照試験などは行わない。

8.3. 目標登録被験者数・被験者登録期間

目標登録被験者数：本登録被験者3例

各症例の入院期間は互いに重複がないように設定する。

被験者登録期間：2年間

（本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから2年間、患者登録を受理する）

8.4. 目標登録被験者数の集積可能性

大阪府下の重症筋萎縮性側索硬化症の患者数は約80名であり、年間約20名の新たな重症患者が発生している。これらの患者ほぼ全例に本臨床研究についての案内が可能である。これらを考慮し、3名は登録期間内に集積可能と考えた。

8.5. 電極留置期間の計画

8.5.1. 方法

1) 電極留置手術の計画・実施

電極留置手術の計画・実施を以下の手順で行う。

(1) 術前計画

- ① 事前に、スクリーニング時のMRI、脳磁図の結果等を考慮して電極留置範囲・個々の電極位置を決定し、3次元高密度電極を発注・納品しておく。
- ② 納品された電極が規格に適合しているか、報告書面および目視で確認する。
- ③ 術前に3次元高密度電極の留置等を考慮した開頭範囲を決定する。

(2) 手術

- ① 気管内挿管全身麻酔下、3点ピンにて頭部を固定する。
- ② ナビゲーションガイド下に皮切・開頭部位を確認する。
- ③ 仰臥位にて、事前に計画した部位（通常は運動感覚野を含む範囲）をナビゲーションガイド下に正確に開頭する。開頭時の脳表写真を記録する。
- ④ 正中神経刺激による体性感覚誘発皮質電位のN20位相反転により中心溝を確認する。

- ⑤ 電極を留置前に規格に適合しているか、目視確認する。
 - ⑥ 中心溝内に電極を挿入する場合には、中心溝を顕微鏡下に剥離した後、中心溝内に中心溝内用電極を留置する。
 - ⑦ 脳表用電極を脳表面に留置する。
 - ⑧ 電極・電極のコードを硬膜に固定する。電極留置状態の写真を記録する。
 - ⑨ 閉頭する。
- 2) 電極抜去手術
電極抜去手術は電極留置手術から21日後（-2~±0日）に実施する。
- (1) 気管内挿管全身麻酔下に仰臥位にて電極留置手術時の開頭部を再開頭する。
 - (2) 電極を抜去する。電極抜去後の電極の状態を確認する。写真にて記録し、シート内への水分の進入、シート・配線の断裂、電極の脱落など不具合の有無を確認する。
 - (3) 開頭部を十分に洗浄する。
 - (4) 閉頭する。

8.5.2. 併用治療

電極留置手術に伴い、麻酔薬、抗生物質等の薬剤を使用する。

本臨床研究以前より人工呼吸管理されている患者においては、本臨床研究中也人工呼吸管理を行う。

8.5.3. 支持治療

- 1) 電極留置に起因する感染症を発症した場合には、抗生剤治療を行う。
- 2) 感染症を発症した場合には抗生物質投与等、適切な治療を行う。
- 3) 褥瘡を発症した場合には褥瘡治療を行う。
- 4) 呼吸状態が悪化した場合には、その重症度に応じて、酸素投与、人工呼吸管理等適切な治療を行う。

8.5.4. 後治療

後治療は規定しない。

8.5.5. 電極留置期間計画の設定根拠

本臨床研究は、被験者に高密度3次元形状脳表グリッド電極を留置している期間のみ、HERBSの機能性が期待されるものである。そのため、電極留置の期間は、HERBSの機能性が期待される、電極留置手術から電極抜去手術までの期間と設定した。

また、感染症発症のリスクとHERBSの安全性及び機能性の評価に必要な期間を考慮して、電極を留置する期間は21日（-2~0日）とした。

HERBSの安全性及び機能性の評価に必要な期間については、以下の理由で21日（-2~0日）が必要と考えた。

- 1) 電極留置手術日を含め3日間は回復期間として安静が必要。
 - 2) 装置の機能性評価にあたっては2日前からデコーダー（脳信号解読装置）の学習ために上肢運動課題を施行する必要がある。
 - 3) 装置の機能性評価は、習熟効果も考慮して間隔を5日間あけて各2日間にわたって計3回行う必要がある。
- 1)~3)を踏まえると、デコーダー学習を最短で術後3日目から開始することが可能となり、装置の機能性の評価は7, 8±2日目、12, 13±2日目、17, 18±2日目の計3回となる。したがって装置の機能性評価のためには術後18±2日間が必要であり、電極抜去日は最短で留置術後19~21日目となる。

一方、感染症発症のリスクについては、本臨床研究に用いる高密度3次元形状脳表グリッド電極は有線の状態であるため、電極の留置が長期にわたると感染症を引き起こすリスクが高くなるので、21日間の電極留置が感染リスクの観点から妥当性があるかどうか検討した。その結果、当科にて遮断性疼痛治療のために行った34例に対する脳表電極留置において3例の術後局所感染を生じているが、3例中テスト刺激のための短期電極留置期間（本臨床研究と同様の、電極のリード線が体内から体外へ出された状態）での感染が生じたのは、術後急性期の1例のみであった（試験物概要書参照、なお症例数はその後現在までに40例に増加）。ちなみに他の感染2例はいずれも糖尿病を合併した患者にテスト刺激後、電極を長期留置（埋め込み）してから6ヶ月以上経過した慢性期の感染であり、今回の臨床研究では除外基準に該当する。これらのことから、3週間の電極留置は通常の外科的侵襲に伴う感染リスクと同等であると考えた。

なお、電極留置に伴う薬剤使用は被験者の安全のために必要であるため併用することとした。

また、本臨床研究の対象となる重症筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症の患者は、通常の生活状況においても感染症、褥瘡、呼吸状態の悪化等を起こしやすい。そのため、感染症、褥瘡、呼吸状態の悪化に対する支持療法も被験者の健康を維持するために必要であるため設定した。

8.6. 登録被験者の研究参加期間

1) 前観察期間

被験者に約10日間のスクリーニング検査入院を行い、その結果にもとづいて仮登録を行う。仮登録後から電極留置手術までの期間、最大24週間を前観察期間とする。仮登録より24週間以内に電極留置手術を施行する計画を立て、電極留置開始のために入院後電極留置手術前の評価を行い、その結果にもとづいて本登録を行う。本登録から1週間以内に電極留置手術を行う。

2) 電極留置期間

電極留置手術開始から電極抜去手術終了までの期間を電極留置期間とする。約3週間である。

3) 観察期間

電極抜去から最低12週間を観察期間とし、必要に応じて臨床症状を観察し、身体機能の変化ならびに感染症発生の有無を評価する。観察期間終期に入院にて電極留置終了後の評価を行う。

4) 全研究参加期間

被験者が研究に参加する合計の期間は、前観察期間、電極留置期間、観察期間を加えた期間である。

9. 主要評価項目及び副次評価項目

9.1. 主要評価項目

1) HERBSの安全性

HERBSの安全性として以下の項目を設定する。

電極留置後10日以降における、電極留置を起因とする脳機能障害。

9.2. 主要評価項目の設定根拠

1) HERBSの安全性

電極を中心溝内にも留置する場合、中心溝の剥離操作により感覚運動皮質を損傷し、運動麻痺や体性感覚障害を生じる危険性があるため、これらの脳機能障害を含め、電極留置を起因とする脳機能障害を電極留置後10日以降に認めないことを設定した。

9.3. 副次評価項目

1) 電極留置17日後のHERBSによる上肢運動推定の正解率

(1) 上肢運動の定義

本臨床研究の適格基準を満たす患者は上肢運動ができない為、患者は上肢運動を想起もしくは企図する課題を施行する。想起もしくは企図する運動種類は患者が想起もしくは企図しやすい運動か、手の把握・把握解除や指の上下左右運動など患者が想起しやすい単純な運動を用いる。具体的には手指の把握・伸展動作、つまみ動作、手関節動作、肘屈曲・伸展動作等である。4種類の運動の想起を、各々30-50回行う。運動想起の場合には視覚もしくは聴覚刺激による合図の直後に動作想起を行うよう被験者に指示する。これを2回行い、再現性を評価する。電極留置17±2日後に行う。電極留置7±2日後、12±2日後にも同様の評価を行い、比較データとする。

(2) 上肢運動推定の正解率

患者に上肢運動（想起もしくは企図）を指示し、高密度電極による皮質脳波を計測し、施行された運動種類を、HERB systemを用いて推定する。実際に想起された運動と推定された運動の一致率を正解率と定義する。

入院後、高密度電極留置手術前、および電極留置手術後28±3日後（電極抜去後1週間に相当）に、10-20法で電極装着した頭皮脳波および脳磁図（頭皮脳波と脳磁図の同時測定）で同一課題を行い、正解率を比較する。

なお、デコーダーの学習は、評価日の前日・前々日に、評価日に行うのと同じの課題（上肢の離握手及び肘屈曲・伸展運動4種各30-50回）を、各日1セット行い、計2セットのデータを用いて行う。

2) HERBSを用いたロボットアーム制御能

(1) ロボットアーム制御能の評価項目及び定義

ロボットアーム制御能とは、HERBSを用いてロボットアームを操作する際に、指定する物体の把持ならびに把持解除の能力とし、以下の3項目からなる。電極留置7±2日後、12±2日後、電極留置17±2日後に評価を行う。

- ① 把持・把持解除の各々について、所定時間以内にできる達成率
- ② 把持・把持解除の各々について、要する時間
- ③ 把持の維持能力

(2) ロボットアーム制御能の評価方法

① 把持・把持解除の各々について、操作所要時間

把持・把持解除の指示を指示してから、ロボットアームを用いて把持・把持解除をする操作を5回行い、所要した時間(秒)の中央値で評価する。20秒以内に操作できなかった場合には20秒で操作を終了し、結果は20秒超とする。これを2回行う。

② 把持・把持解除の各々について、所定時間以内にできる達成率

①の操作において、20秒以内に操作できる率を達成率（%）として評価する。

③ 把持の維持能力

把持の指示を指示表示画面に出して、ロボットアームを用いて把持をする操作を10回行い、物体把持を10秒間維持できる率（%）で評価する。これを2回行う。

なお、デコーダーの学習は、上肢運動推定の正解率の評価に用いる学習データを用いる。（評価日の前日・前々日に、上肢の離握手及び肘屈曲・伸展運動4種各30-50回を、各日1セット行い、計2セットのデータを用いて行う。）

3) HERBSを用いた意思伝達能

- (1) 意思伝達能の項目および定義
 意思伝達能とは、本臨床研究の試験物を用いて、YES/NO選択装置および文字選択装置Dasherを操作する能力とし、際に、指定した文章を作成する能力とし、以下の3項目からなる。電極留置8±2日後、13±2日後、電極留置18±2日後に評価を行う。
- ① YES/NO選択装置でYES/NOを正しく選択できる率 (YES/NO正解率)
 - ② 文字選択装置Dasherで提示した文字を正しく表示できる率 (文字表示正解率)
 - ③ 文字選択装置Dasherで提示した文字を正しく表示するのにかかる時間 (文字表示所要時間)
- (2) 意思伝達能の評価方法
- ① YES/NO選択装置でYES/NOを正しく選択できる率 (YES/NO正解率)
 YESまたはNOを選択するよう指示し、被験者がYES/NO選択装置で正しく選択できるかどうか調べる。これを20回行い、正しく選択できる率で評価する。
 - ② 文字選択装置Dasherで提示した文字を正しく表示できる率 (文字表示正解率)
 5文字で構成される文章を提示し、それと同じ文章を被験者に作成させる。5分以上かかる場合にはそこで終了とする。これを5文章について行い、1回の検査とする。被験者が作成した文章中の各文字毎の正解率 (%) の平均値で評価する。これを2回行い、再現性を評価する。評価は評価担当者が行う。
 あらかじめ、被験者単独では文字を表示できないことを確認しておくとともに、被験者が通常用いている意思疎通支援法 (文字盤、伝の心など) がある場合には、それを用いた場合の正解率、所要時間を記録しておく。
 - ③ 文字選択装置Dasherで提示した文字を正しく表示するのにかかる時間 (文字表示所要時間)
 ②の課題にて文字を正解表示するために、1文字あたりに要した時間 (秒) の平均値で評価する。不正解の文字の表示に要した時間も所要時間に含める。
 なお、①～③の試験に用いるデコーダーの学習は、評価日の2日前・3日前に、上肢の離握手及び肘屈曲・伸展運動4種各30-50回を、各日1セット行い、計2セットのデータを用いて行う。
- 4) HERBSによる同日の学習データを利用した上肢運動推定の正解率
- ① 上肢運動の定義
 副次評価項目1)で定義した上肢運動課題と同じ課題を本副次評価項目でも用いる。副次評価項目1)で示した上肢運動推定を行うために必要なデコーダ学習を施行した日に、同日作成したデコーダで上肢運動推定を行う。デコーダ学習の度に評価を行うことで、各学習の効果を評価する。電極留置7±2日後、12±2日後及び17±2日後に行う副次評価項目1)用の学習データを用いて行う。
 - ② 上肢運動推定の正解率
 患者に上肢運動 (想起もしくは企図) を指示し、高密度電極による皮質脳波を計測し、施行された運動種類を、HERB systemを用いて推定する。実際に想起された運動と推定された運動の一致率を正解率と定義する。
 入院後、高密度電極留置手術前、および電極留置手術後28±3日後 (電極抜去後1週間に相当) に、10-20法で電極装着した頭皮脳波および脳磁図 (頭皮脳波と脳磁図の同時測定) で同一課題を行い、正解率を比較する。
- 5) その他の有害事象
 主要評価項目である電極留置後10日以内の電極留置を起因とする脳機能障害以外の有害事象。

9.4. 副次評価項目の設定根拠

装置の機能性に関する副次評価項目については厚生労働省の「次世代医療機器評価指標 神経機能修飾装置ブレインマシンインターフェース」(19)に示されている評価指標にできるだけ沿ったものとした。

- 1) 電極留置17日後のHERBSによる上肢運動推定の正解率HERBSは運動や言語などに関連した皮質脳波から、施行された運動もしくは言語の種類を推定し、これに基づいて外部機器を制御するものである。従って、外部機器制御の正解率はHERBSの正解率より高くない。一方で、外部機器は制御に習熟することで、正解率が上昇する可能性がある。このため、本臨床研究ではHERBSを短期利用した場合の機能性を、その最大値である上肢運動推定の正解率とした。
この領域の臨床研究の論文はまだ少なく、科学的根拠は少ないが、いくつかの論文で課題内容の正答率もしくは誤答率を評価指標として用いており(15, 16, 20-22)、本臨床研究でも運動内容推定の正解率を評価指標とした。HERBSを用いたロボットアーム制御能
 - (1) 把持・把持解除に要する時間については、把持・把持解除をどの程度、迅速にできるかを評価するために設定した。
 - (2) 把持・把持解除の達成率については、把持・把持解除ができる頻度を評価するために設定した。
 - (3) 把持の維持能力については、把持の維持は実用上重要な機能であるため、設定した。
- 3) HERBSを用いた意思伝達能
 - (1) YES/NO選択装置で正しく選択できる率については、YES/NO選択装置でおこなうカーソル制御の正確さを評価するために設定した。
 - (2) 文字選択装置Dasherで提示した文字を正しく表示できる率については、文章作成の正解率を評価するために設定した。
 - (3) 文字選択装置Dasherで提示した文字を正しく表示するのにかかる時間については、文章作成をどの程度、迅速にできるかを評価するために設定した。
- 4) HERBSによる同日の学習データを利用した上肢運動推定の正解率
把握・把握解除及び肘屈曲及び伸展動作の推定を、デコーダを作成した当日にどの程度できるか評価するために設定した。
- 5) その他の有害事象
主要評価項目以外の有害事象を評価するために設定した。

10. 観察・検査項目とスケジュール

10.1. 観察・検査スケジュール

観察・検査スケジュールを表1に示す。

表1：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						電極抜去手術-2-0日	抜去手術翌日	±3日	±1週		
被験者背景	○																				
臨床症状(全般)	バイタルサイン	○	○	○						○						○		○	○	○	○
臨床症状(局所)	感染症状	○	○	○						○						○		○	○	○	○
	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。

10.2. 観察・検査項目

1) 被験者背景

観察項目：生年月日、性別、診断名、主な既往歴、合併症、妊娠の有無、ALSFRS-Rスコア（各項目のスコアを含む）、気管切開の有無、人工呼吸器使用の有無とその種類

観察時期：スクリーニング

2) 臨床症状（全般）：バイタルサイン

観察項目：体温、血圧、脈拍数

観察時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、0日（電極留置手術日）、10日後（±2日）、21日後（-2~±0日、電極抜去手術日）、28日後（±3日）、15週後（±1週）、中止する場合は中止時

3) 臨床症状（局所）

(1) 局所感染症状

観察項目：手術部位の感染症状を指し、発赤・腫脹・熱感・排膿等の所見から判断する。

観察時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、0日（電極留置手術日）、10日後（±2日）、21日後（-2~±0日、電極抜去手術日）、28日後（±3日）、15週後（±1週）、中止する場合は中止時

(2) 神経症状

観察項目：運動麻痺、発語障害、呼吸障害など筋萎縮性側索症・脊髄性筋萎縮症特有の症状、その他患者のもつ観察可能な神経症状を指す。

観察時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、0日（電極留置手術日）、1日後、10日後（±2日）、21日後（-2~±0日、電極抜去手術日）、22日後（電極抜去手術翌日）、28日後（±3日）、15週後（±1週）、中止する場合は中止時

(3) 精神症状

観察項目：精神科医師により精神症状に有無をスクリーニング的に観察し、その変化を観察する。

観察時期：スクリーニング、15週後（±1週）、中止する場合は中止時

(4) 認知障害

観察項目：被験者の氏名を確認する。

観察時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、10日後（±2日）、15週後（±1週）、中止する場合は中止時

(5) 局所皮膚症状

観察項目：手術部位の皮膚症状、褥瘡等を指す。

観察時期：電極留置手術前（入院後）、0日（電極留置手術日）、10日後（±2日）、21日後（-2~±0日、電極抜去手術日）、28日後（±3日）、15週後（±1週）、中止する場合は中止時

4) 臨床検査

(1) 血液

測定項目：総蛋白、アルブミン、AST、ALT、BIL、Na、K、BUN、Cm、CRP、WBC、RBC、PLT

測定時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、電極留置手術1日後、10日後（±2日）、22日後（電極抜去手術翌日）、28日後（±3日）、15週後（±1週）、中止する場合は中止時

(2) 尿

測定項目：尿定性

測定時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、電極留置手術1日後

(3) 心電図

測定項目：12誘導安静時心電図

測定時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）

(4) 脳波

測定項目：頭皮脳波

測定時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、電極留置手術15週後（±1週）

5) 画像診断

(1) 胸部X線

診断項目：胸部単純X線

観察時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、電極留置手術1日後、22日後（電極抜去手術翌日）

(2) 頭部CT

診断項目：頭部CT

観察時期：電極留置手術前（入院後）、電極留置手術1日後、22日後（電極抜去手術翌日）、中止する場合は中止時

(3) 脳MRI

診断項目：脳MRI

観察時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、15週後（±1週）、中止する場合は中止時

(4) 脳磁図

診断項目：脳磁図

観察時期：スクリーニング、電極留置手術前（入院後）、電極留置手術15週後（±1週）

6) 自覚症状

項目：手術部位の疼痛

確認方法：被験者が通常使用している意思疎通手段で確認可能な範囲で確認する。

時期：電極留置手術前（入院後）、電極留置手術1日後、10日後（±2日）、22日後（電極抜去手術翌日）、28日後（±3日）、15週後（±1週）、中止する場合は中止時

- 7) 上肢運動推定の正解率
 評価項目1：前日・2日前の学習データを利用した正解率
 評価時期1：電極留置手術前（入院後）、電極留置手術7日後（±2日）、12日後（±2日）、17日後（±2日）、5週後（±1週）
 評価項目2：同日の学習データを利用した正解率
 評価時期2：電極留置手術前（入院後）、電極留置手術5日後（±2日）、6日後（±2日）、10日後（±2日）、11日後（±2日）、15日後（±2日）、16日後（±2日）、5週後（±1週）
- 8) ロボットアーム制御能
 評価項目：達成率、所要時間、維持能
 評価時期：電極留置手術7日後（±2日）、12日後（±2日）、17日後（±2日）
- 9) 意思伝達能評価
 評価項目：YES/NO正解率、文字表示正解率、文字表示所要時間
 評価時期：電極留置手術8日後（±2日）、13日後（±2日）、18日後（±2日）
- 10) 有害事象
 電極留置手術開始以後、電極抜去後3ヶ月後までに生じたあらゆる有害事象を評価する。
 評価項目：有害事象名、発現日、程度、処置の有無、重篤度、因果関係、転帰/転帰確認日、コメント
- 11) 試験物の不具合
 電極留置手術開始から電極抜去日まで、下記の試験物の不具合の有無を評価する。
 評価項目：電極抜去後の電極に関する項目（シリコンシート内への水分の進入の有無、シリコンシートの断裂など破損・損傷の有無、白金皿電極の逸脱・脱落の有無、白金皿電極自体の損傷の有無、電極コードの断線の有無、コネクタの損傷の有無）、HERBSに関する項目（規格以外のもの）（配線関係の不良の有無、制御装置の動作不良の有無、ロボットアームの動作不良の有無）、不良の具体的内容、その他の不具合情報
- 12) 併用治療
 登録後の全研究期間にわたって併用治療を症例報告書に記載する。

11. 被験者の安全性の確保

11.1. 基本的事項

- 被験者の安全性を確保するために、責任者及び分担者は、以下の基本的事項を遵守する。
- 1) 責任者又は分担者は、被験者の選択基準及び除外基準を遵守する。
 - 2) 被験者が本臨床研究の責任者と分担者以外の医師の治療を受ける場合には、本臨床研究に参加していること及び本臨床研究の内容を当該医師に通知するように被験者に説明する。また、研究責任者又は研究分担者は、必要時には当該医師に臨床研究に関する情報を提供する。
 - 3) 本臨床研究終了後も出来る限り長期にわたって診察を行い、有害事象の発現の有無について注意を払う。
 - 4) 被験者が健康状態の異常を感じた場合には直ちに責任者又は分担者に連絡するよう指

導する。

- 5) 責任者又は分担者は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を当該患者に伝え、適切な医療を提供する。
- 6) 責任者又は分担者は、試験物に不具合が生じ、不具合への対処及び被験者への対応が必要であると認めるときは、その旨を当該被験者に伝え、適切な不具合対策及び被験者への対応を提供する。

11.2. 有害事象及び不具合の定義

11.2.1. 有害事象の定義

「有害事象」とは、被験者が本臨床研究に参加した時以後に起きる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（一般臨床検査値の異常変動を含む）、症状、または病気のことであり、本臨床研究との因果関係の有無は問わない。

「重篤な有害事象」とは症状の程度に関わらず、以下の基準に従って、重篤か否かを判定する。

- ① 死亡
- ② 死亡につながる恐れのあるもの
- ③ 入院または治療のために入院期間の延長が必要とされるもの
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ ①~⑤に準じて重篤なもの
- ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

11.2.2. 不具合の定義

本臨床研究において、「不具合」とは、試験物に起きる、あらゆる具合がよくないことをいう。

11.3. 有害事象及び不具合の評価

11.3.1. 有害事象の評価

臨床研究の実施中に観察された有害事象は、「10. 観察・検査項目とスケジュール」に定めたスケジュールにもとづき評価する。

観察された有害事象の重症度は以下の定義に従って評価する。

有害事象の程度

重篤：11.2.項に記載したもの

非重篤：重篤以外のもの

なお、個別の検査値異常などの有害事象のグレーディングについては「医薬品等の副作用の重症度分類基準について」（平成4年6月29日 薬安第80号）を参照する。

11.3.2. 不具合の評価

臨床研究の実施中に観察された不具合は、「10. 観察・検査項目とスケジュール」に定めたスケジュールにもとづき不具合の有無について評価する。なお、不具合に対する個別のグレーディングは設定しない。

11.4. 有害事象発現時及び不具合発生時の対応

有害事象の発現に際しては、研究責任者の指示にて適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる臨床研究に関連した重篤な有害事象に対して必要に応じて十分な医療措置を講じる。

研究責任者は症例報告書に有害事象名、発現日、増悪の有無、程度、重篤度、継続の判断、因果関係、経過/判定日、処置、及びコメントを記載する。また、発生した有害事象、特に本臨床研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。

不具合の発生に際しては、研究責任者の指示にて不具合に対する適切な対処及び被験者への対応を実施し、必要に応じて不具合発生の原因究明に努める。

重篤な有害事象が認められた場合は大阪大学医学部附属病院「未来医療臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」（以下「有害事象手順書」と記す。）に従い病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、病院長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。

11.5. 予想される有害事象及び不具合とその対応

11.5.1. 予想される有害事象

- 1) 手術部位の感染症：2.5~9%
- 2) 術後出血：3~10%
- 3) 脳機能障害：永続する脳機能障害は1.5~2%
- 4) 全身麻酔に伴う合併症：数値での報告なし。
- 5) 手術部位の疼痛：数値での報告はない。軽度の一過性のものを含めると頻度は高いが、永続する程度の強いものは殆どないと考えられる。
上記数値は一般的な脳表電極を用いた場合の有害事象の発生率の報告を示す(23-25)。
- 6) 手術部位以外の感染症：数%

11.5.2. 有害事象への対処

- 1) 必要に応じて抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤にて治療を行う。速やかに改善しない場合電極を抜去する。
- 2) 必要に応じて経過観察、注射薬による止血処置、手術にて治療を行う。
- 3) 多岐にわたるが、必要に応じて適切な処置を行う。
- 4) 電極による圧迫が原因と考えられる場合には、必要により電極抜去手術を行う。脳自体への障害が原因と考えられる場合には経過を観察する。
- 5) 除痛処置を行う。
- 6) 必要に応じて抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤にて治療を行う。

11.5.3. 予想される不具合

- 1) 電極に関する不具合
 - (1) シリコンシート内への水分の侵入
 - (2) シリコンシートの断裂など破損・損傷
 - (3) 白金皿電極の逸脱・脱落
 - (4) 白金皿電極自体の損傷
 - (5) 電極コードの断線
 - (6) コネクタの損傷
- 2) HERBSに関する不具合
 - (1) 配線関係の不良
 - (2) 制御装置の動作不良
 - (3) ロボットアームの動作不良

11.5.4. 不具合への対処

- 1) 電極に関する不具合
 - (1) 感染徴候の有無に留意して経過観察する。
 - (2) シートの破片等が体内に残存していないかどうか、十分に目視観察する。
 - (3) 白金皿電極が体内に残存していないかどうか、十分に目視および術中レントゲン撮影にて観察し、残存していれば除去する。
 - (4) 損傷の状態を十分に観察し、被験者に影響を及ぼす可能性があれば、その可能性に対して適切に対応する。
 - (5) 電極コードが体内に残存していないかどうか、十分に目視および術中レントゲン撮影にて観察し、残存していれば除去する。
 - (6) 損傷の状態を十分に観察し、被験者に影響を及ぼす可能性があれば、その可能性に対して適切に対応する。
- 2) HERBSに関する不具合
 - (1) 配線を修正する。
 - (2) 動作不良の原因を究明して、迅速に修正を行う。
動作不良により被験者に危害が加わる危険性がある場合、その動作不良への対策が完了するまで、当該被験者の研究実施を中止する。
 - (3) 動作不良の原因を究明して、迅速に修正を行う。
動作不良により被験者に危害が加わる危険性がある場合、その動作不良への対策が完了するまで、当該被験者の研究実施を中止する。

12. 被験者毎の臨床研究中止の基準及び手順

12.1. 被験者毎の中止基準

責任者又は分担者は、以下の場合には、当該被験者の研究を中止・中断する。

- 1) 原疾患の増悪、その他の理由により、実施計画書を遵守したプロトコル治療が不可能となった場合当該被験者の研究を中止する。
- 2) 被験者より同意撤回の申し出があった場合、当該被験者の研究を中止する。
- 3) 有害事象の発現を認め、責任者が当該被験者についての研究の継続が困難と判断した場合、当該被験者の研究を中止する。
- 4) 重篤な頭蓋内感染を認め、電極抜去が必要になった場合には、電極抜去手術を速やかに行い、当該被験者の研究を中止する。
- 5) 登録後、被験者が適格基準を満たしていなかったことが判明した場合、当該被験者の研究を中止する。
- 6) 「14.2.1. 研究全体の中断・中止基準」により本臨床研究全体が中止又は中断された場合、実施中の被験者の臨床研究は可能な時点で中止又は中断する。
- 7) その他、責任者又は分担者が、研究の中止を適切と判断した場合、当該被験者の研究を中止する。
- 8) 評価試験実施中に試験機器が故障した場合は、故障復旧につとめ、故障復旧後速やかに試験を再開するが、故障が続く場合には研究責任者の判断によりその被験者に対する評価の中止を決定する。

12.2. 被験者毎の中止の手順

責任者が当該被験者の臨床研究の継続が可能かどうかを判断し、不可能な場合は中止の手続きを行う。

- 1) 責任者又は分担者は、研究を中止する旨を当該被験者に速やかに説明し、適切な医療

の提供その他必要な措置を講じる。

- 2) 症例報告書に中止の理由及び中止年月日を記載する。

13. 臨床研究実施計画書の遵守、逸脱又は変更

13.1. 臨床研究実施計画書の遵守

本臨床研究は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない場合を除き、本実施計画書を遵守して実施する。

13.2. 実施計画書からの逸脱又は変更

責任者又は分担者は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情があれば、本実施計画書からの逸脱を行うことができる。その際には、責任者は、内容及び理由を、可能な限り早急に病院長を経て未来医療臨床研究審査・評価委員会に報告する。また、責任者又は分担者は、本実施計画書から逸脱した場合は理由のいかんによらずすべてこれを記録する。

また、本実施計画書の変更・改訂が適切な場合には、その案を、病院長を経て未来医療臨床研究審査・評価委員会に提出してその承認を得る。変更の際には変更することの倫理的、科学的、及び医学的妥当性について十分検討する。逸脱・変更の際しての手続きは「未来医療臨床研究規程」第7条、第20条に従う。

14. 臨床研究の終了又は中止及び中断

14.1. 研究の終了

目標症例の登録が予定期間内に終了した場合、登録症例の最終研究期間終了日を研究の終了とし、以下の手順をふむ。

14.1.1. 研究の終了の手順

「未来医療臨床研究規程」第11条、及び「未来医療臨床研究の中止、中断又は終了に関する手順書」に従う。

14.2. 研究全体の中断・中止の基準及び手順

14.2.1. 研究全体の中断・中止基準

研究責任者は、以下の場合に、臨床研究全体を中止又は中断する。

- 1) 「未来医療臨床研究規程」第5条に基づき、病院長が大阪大学医学部附属病院未来医療臨床研究審査・評価委員会の答申を受け、臨床研究を継続すべきでないとして決定し、責任者に通知した場合、本臨床研究を中止する。
- 2) 重篤な有害事象等の重大な事態が発生した場合、本臨床研究を中断し、「14.2.2. 研究全体の中断・中止の手順」に従う。
- 3) 新たな被験者の安全又は本臨床研究の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な情報を入手した場合、本臨床研究を中断し、「14.2.2. 研究全体の中断・中止の手順」に従う。
- 4) その他の理由により責任者が本臨床研究を中止又すべきである、又は継続が不可能であると判断した場合、本臨床研究を中止する。

14.2.2. 研究全体の中断・中止の手順

「14.2.1. 研究全体の中断・中止基準」の1)による中止の場合、責任者は新たな被験者のエントリーを中止し、実施中の被験者の臨床研究を可能な時点で中止する。

2)、3)による中断の場合は、速やかに病院長に報告するとともに、実施中の被験者の臨床研究を可能な時点で中断し、必要に応じて適切な処置及び原因究明を行う。また、新たな被験者のエントリーを中断する。なお、病院長が未来医療臨床研究審査・評価委員会の答申を受け、継続可能であるとの決定を下した場合は再開することができるが、継続すべきでないとの決定を下した場合には、本臨床研究を中止する。

臨床研究の中止の場合はいずれの場合にも、責任者は速やかに病院長に中止の報告を行い、できる限り速やかに臨床研究総括報告書を病院長に提出する。病院長はさらに未来医療臨床研究審査・評価委員会に報告するとともに、臨床研究総括報告書について未来医療臨床研究審査・評価委員会の意見を求める。

なお、臨床研究の中止及び中断に関わる手続きは「未来医療臨床研究の中止、中断又は終了に関する手順書」に従う。

15. 症例報告書

15.1. 症例報告書記録項目

- 1) 被験者情報
記録項目：被験者識別コード、性別、生年月日、原疾患（ALSまたは脊髄性筋萎縮症）、ALSFRS-Rスコア（同意時のスコア）
- 2) 同意・入院に関する項目
記録項目：同意取得日、同意時同席者（続柄）、入院日、退院日
- 3) 試験物に関する記録項目
記録項目：電極に関する項目：電極の枚数、製品番号、各電極の極数、脳溝用・脳表用の別。
- 4) 電極留置手術に関する記録項目
記録項目：手術施行日、手術開始時刻・終了時刻、併用治療（人工呼吸管理の有無、その他）
- 5) 電極抜去手術に関する記録項目
記録項目：手術施行日、手術開始時刻・終了時刻、併用治療（人工呼吸管理の有無、その他）
- 6) 観察・検査に関する記録項目
「10. 観察・検査項目とスケジュール」に記載されている項目は全て症例報告書に記載する。
- 7) 被験者毎の臨床研究中止に関する記録項目
記録項目：中止した年月日、中止理由（試験実施計画書の中止基準から選択）

15.2. 症例報告書の作成

- 1) 責任者又は分担者は、登録した被験者について症例報告書を作成し、記名捺印又は署名の上、データセンターに提出し、その写しを保存する。
- 2) 臨床研究コーディネーターが症例報告書の作成補助を行う場合には、責任者又は分担者の監督のもと、医学的判断を伴わない範囲での原資料からの転記にとどめる。

15.3. 症例報告書の記載上の注意

- 1) 黒色のボールペン又は黒インクのペンで記載する。
- 2) □は該当するものにレ印又は×印を記載する。
- 3) 観察・検査未実施でデータがない場合には、記載欄に斜線 (/) を入れる。
- 4) 原資料との整合性を確認する。

15.4. 症例報告書の変更又は修正

- 1) 症例報告書の変更又は修正の際には、変更又は修正箇所を二重線 (=) で消し、変更又は修正箇所の近隣に正しい内容を記載し、変更又は修正日を併記の上、捺印又は署名する。当初の記載内容を不明瞭にしないよう修正液、砂消しゴム等は使用しない。
- 2) 重要事項 [同意、エンドポイントの評価 (有害事象名、重症度、重篤性、転帰、臨床研究との因果関係、コメント、異常変動の判定)] に関する変更又は修正では、変更又は修正日に加えて変更又は修正の理由を記載し、捺印又は署名する。
- 3) データセンターへ提出後の症例報告書の変更又は修正は、データセンターが指定する DCF (Data Clarification Form) を介して行う。

15.5. 症例報告書の確認

- 1) 分担者が症例報告書を作成した場合には、責任者は、症例報告書をデータセンターに提出する前に、その記載内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印又は署名し、データセンターに提出する。
- 2) 責任者は、データセンターに提出する症例報告書の記載内容が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コード及び登録番号を用いていることを保証する。

15.6. 症例報告書の提出

責任者、分担者、研究協力者は、当該症例の最終観察終了後6週以内に症例報告書を作成し、記名捺印又は署名した上でデータセンターへ提出し、その写しを保存する。

16. 統計評価

16.1. 評価計画

本臨床研究では、対象疾患が重症筋萎縮性側索硬化症および脊髄性筋萎縮症という希少疾患であり、侵襲を伴う試験であるため、実施症例数は3例と必要最低限度に設定し、ランダム化、遮蔽化（盲検化）、対照試験などは行わない。従って、症例数の設定根拠は統計学的根拠にもとづくものではなく、個人差については評価できない。その上で個人内での装置の機能性を統計学的に可能な限り評価することとした。

以下に、本臨床研究で実施する評価の概要を示す。詳細は評価計画書に別途記載する。評価計画書の最終版はデータベース固定前までに完成させる。

16.2. 上肢運動施行回数の設定根拠

本臨床研究では、副次評価項目である電極留置17日後のHERBSによる上肢運動の正解率が、偶然正解する確率（チャンスレベル）を超えているかを二項確率の正確検定（片側検定）を用いて検証することが主目的の1つである。この仮説を検証できるよう被験者1名あたりの上肢運動施行回数を設定する。

被験者1名あたりの上肢運動における課題数を3つ、4つおよび5つとしたとき、チャンスレベルはそれぞれ0.333（約33%）、0.250（25%）および0.200（20%）となる。被験者3