

## 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 患者個人個人の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 患者個人個人の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作成する。
- 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。

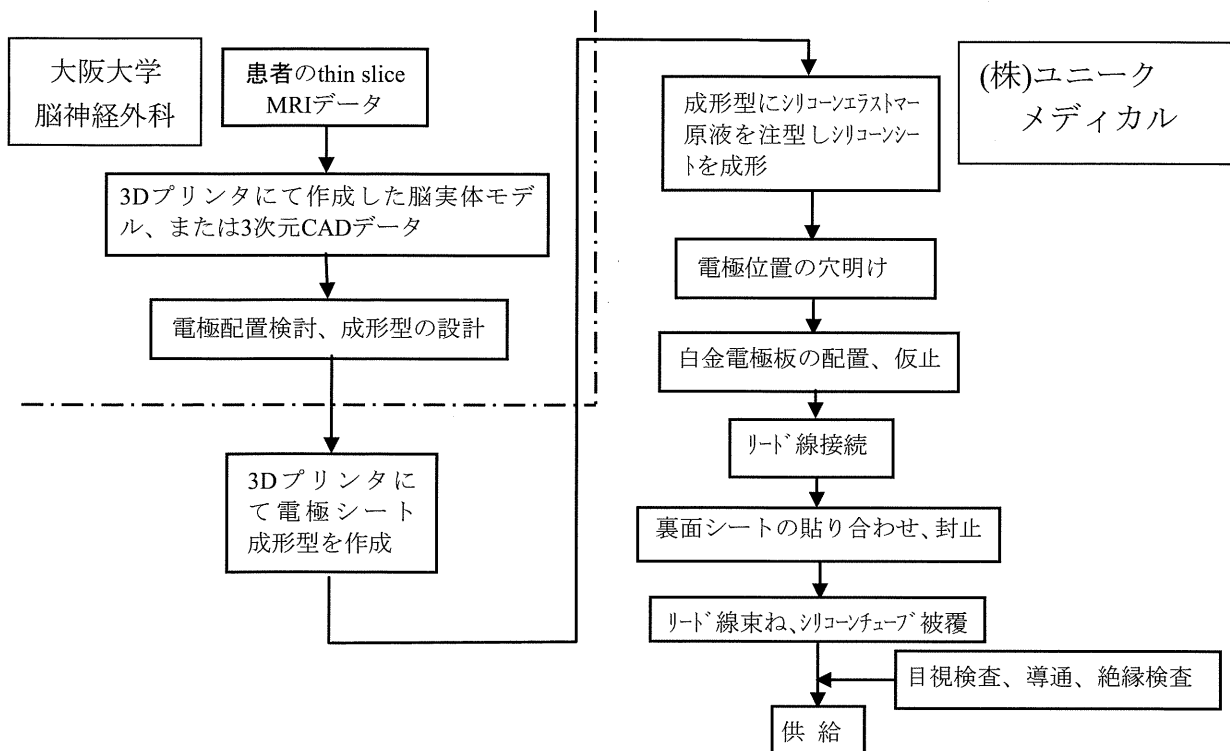


図5：製造工程フローチャート

## 8. 試験物の安全性、有効性等

### 8.1. 非臨床試験

#### 8.1.1. 高密度3次元形状脳表グリッド電極の材料に関する安全性

1) 各部の名称と機能、使用材料 (表 2)

名 称	機 能	原 材 料
①白金電極	脳波の電位を電気信号として検出するための電極。	Pt
②シリコーンシート	電極の有効部以外を被覆、絶縁し、多数の電極を脳表面に一樣に接触させるための、柔軟な支持体。	シリコーンエラストマー
③リード線	各電極からの電気信号を端子に伝える細い導線。	軟質ステンレス線(0.05mm ポリウレタン被覆)
④シリコーンチューブ	多数のリード線をまとめて保護、補強し、体液との接触を防ぐチューブ	シリコーン樹脂
⑤中継コネクター	測定器への接続で着脱を容易にするためのコネクター	一般電気部品

2) 血液、体液に接触する部分の材料の詳細と安全性 (表 3)

名 称	原 材 料	原材料の安全性
①白金電極	0.02mmPt 板 (99.9%)	(株)ユニークメディカル製 薬事承認医療機器 販売名： 頭蓋内電極 薬事承認番号：21000BZZ00119000 の組織、血液体液に接触する部分に使用し、生体安全性が確認されている。
④シリコーンチューブ	シリコーン樹脂 (ジメチルポリシロキサン)	
②シリコーンシート	ダウ・コーニング SILASTIC®MDX4-4210 バイオメディカルグレードエラストマー	ISO10993「医療機器の生物学的評価」シリーズ ISO10993-1「評価と試験」(24時間以下及び30日以下の接触期間の評価)の要求事項に適合する。

3) 原材料に関して実施された安全性評価試験項目と評価結果

①白金電極、④シリコーンチューブ (頭蓋内電極として評価) (表 4)

試 験 項 目	評 価 結 果
溶出物試験	外観、pH、重金属、過マンガン酸カリウム還元性物質、蒸発残留物において、基準 (ディスポーザブル輸血セット及び輸液セット基準) に適合。
マウスを用いた急性毒性試験	注射後 5 日間の観察において異常なく適合。
ウサギを用いた発熱性物質試験	試験動物の体温上昇は 0.6℃を下回り、3 例の体温上昇合計は 1.4 以下であり適合。
臨床試験	14 症例、電極留置期間 平均 20 日最長 42 日において、手術操作による合併症以外は認められず、「安全」と評価された。

③シリコンシート（ダウコーニング資料による）（表 5）

試験項目	評価結果
ヘキサン溶解物（EP※ <sup>1</sup> ）	残留物 3%以下
揮発性物質（EP）	重量減少分 2%以下
細胞毒性試験	毒性なし
皮膚感作性試験	感作なし
全身毒性試験（USP※ <sup>2</sup> Class V）	対照群より大きい顕著な反応なし
皮内反応試験（USP Class V）	同上
埋植試験	埋植後 7, 30, 92 日において陰性対照と同等
USP 発熱性物質試験	発熱性なし
遺伝毒性試験	復帰突然変異試験で遺伝的活性又は毒性の兆候なし
溶血性試験	溶血性なし

※1 欧州薬局方 ※2 米国薬局方

本品には、被験者の組織、血液、体液に接触する部分に、以上の安全性が確認された材料が使用されている。

### 8.1.2. 高密度 3 次元形状脳表グリッド電極の安全性

- 1) 本品は、薬事承認医療機器 頭蓋内電極（承認番号：21000BZZ00119000）と比較して、シリコンシートの原材料が異なるが、電極とシリコンシートとの構成や使用方法は同等である。

### 8.1.3. サルの皮質脳波を用いた上肢運動の長期非同期的解析（参考文献(Chao, Front Neuroengineering, 2010; Saitoh, Acta Neurochir Suppl, 2003)）

皮質脳波による上肢運動解析の長期的安定性を、ニホンザルを用いて検討した。

#### 1) 方法

##### (1) 電極の留置

2匹のニホンザル（monkey A, monkey K）の硬膜下腔に皮質脳波（ECoG）高密度電極（電極間距離3.5mmで直径1mmの白金電極を持つシリコンシート：ユニークメディカル社製）を埋め込んだ。monkey Aに対しては、右脳の前頭前皮質から体性感覚皮質にかけて32個の電極を持った電極アレイを、monkey Kに対しては、左脳の前頭前皮質から頭頂葉皮質にかけて64個の電極を持った電極アレイを埋め込んだ。

##### (2) 実験方法

2匹のニホンザルに対し、実験者からエサを受け取る実験を行った。実験はニホンザルを実験者と向かい合わせで座らせ、頭の動きを制限した状態で行った。

monkey Aは、最初の3か月（埋め込み後？）に13回の実験を行い、Neuralynx Digital Lynx でデータを収集し、続く5か月で10回の実験をNeuralynx Digital Falconでデータ収集を行った。monkey Kについては、12回の実験を行い、Cyberkinetics data acquisition system

でデータ収集を行った。2匹のニホンザルの動作はoptical motion capture systemを用いて、120Hzのサンプリング・レートにて捕捉した。

1回の実験の長さは15分で、初めの10分のデータは解読モデルの訓練に (training data)、残り5分のデータは検証に (validation data) 用いられた。

## 2) 結果

### (1) 3次元上肢運動の非同期的解析

3次元の上肢運動の解析に成功した。予測軌道と観察軌道の相関係数はX方向 (左右)、Y方向 (前後)、Z方向 (上下) についてそれぞれ $0.71\pm 0.11$ 、 $0.71\pm 0.13$ 、 $0.75\pm 0.08$ であった (Figure 2A : 図取り込めず)。一方、spatial shuffling (電極のorderをランダムに入れ替える) 後の相関係数はそれぞれ $0.08\pm 0.11$ 、 $0.06\pm 0.12$ 、 $0.11\pm 0.10$ 、temporal shuffling (サンプルのorderをランダムに入れ替える) 後の相関係数はそれぞれ $-0.01\pm 0.09$ 、 $-0.02\pm 0.10$ 、 $0.03\pm 0.10$ であった。予測の正確性はshufflingにより有意に低くなり ( $p < 1e-6$  : Wilcoxon rank-sum test)、脳信号の時空間的構造が本解析に対して重要な役割を担っていることが示された。

### (2) 長期的・安定的解析

validation dataを取る直前に構築した解読モデルを用いて解析したところ (same-day prediction)、長期 (2~5か月) に渡って高精度を維持した予測が得られた。

次に、この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 (cross-day prediction)。same-day predictionと比較して有意な違いは見られなかった (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。

### (3) 肘関節角度の解析

肘関節の動作の予測についても高い正確性を得られた (相関係数 :  $0.62-0.78$ )。

また、肘関節の動作毎に異なる皮質領域が寄与していた。

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。

## 3) 結論

ECoGの信号を用いて、サルの高自由度の上肢運動の長期非同期的解析に成功した。

また、動作の開始・停止の合図がなくても、3次元の上肢運動と関節角度をSUA-basedと同程度の正確性を持って予測できた。

## 8.2. 安全性に関する臨床研究

### 8.2.1. 遮断性疼痛治療のための中心溝一次運動野刺激 (参考文献(Hosomi, Clin Neurophysiol, 2008))

参考までに、通常の電極間間隔 10mm の電極の安全性に関するデータを以下に示す。

#### 1) 対象患者

34名の難治性神経原性疼痛患者を対象とした。対象患者の背景を表6に示す。

表 6：対象患者の背景

対象患者総数	性別	年齢	病歴
34 名	男性：28 名 女性：6 名	28~76 歳 平均 57.0 歳	視床出血もしくは梗塞：11 名 被殻出血：3 名 脳幹出血もしくは梗塞：3 名 皮質下梗塞：1 名 上腕神経叢損傷：7 名 幻肢痛：4 名 脊髄損傷：2 名 橋損傷：1 名 三叉神経領域の疼痛：1 名 末梢神経損傷：1 名

2) 方法

グリッド電極を硬膜下腔運動野直上に留置した。12 例ではさらに 4-ストリップ電極を中心溝前壁に留置し、運動野に電気刺激を加えることで治療を試みた。

3) 結果及び観察された有害事象

12 ヶ月以上の追跡ができた 32 例中 12 例で 50%以上の疼痛緩和を認めた。本研究に関連した死亡はなかった。追跡期間中に 19 例中 2 例で脳出血がみられ、うち 1 例は植物状態、もう 1 例は死亡したが、本研究との関連は否定的と考えられた。合併症については、3 例で術後感染を認め、うち 2 例で電極を抜去した。3 例で一過性の麻痺、2 例で一過性の知覚障害を認めた。追跡期間は埋め込み後 13 カ月~112 カ月であった。

### 8.3. 有効性に関する臨床研究

#### 8.3.1. 脳表及び中心溝内皮質脳波を用いた運動内容推定 (参考文献(Yanagisawa, Neuroimage, 2009))

一次運動野 (M1) の皮質脳波記録はBMIを制御するのに有用であるが、ヒトの中心溝内 M1領域の皮質脳波を用いた試験はほとんど行われていない。そこで、脳溝皮質脳波の有用性を評価するために以下の試験を行った。

1) 対象患者

電気刺激による難治性疼痛の治療を目的として感覚運動野に22~28個のプラチナ平面電極を埋め込んだ5人の慢性難治性神経痛患者 (NSAIDs、抗不安薬、抗てんかん薬、抗うつ薬で6カ月以上治療しても治癒しない患者) に対し、本試験の目的及び考えられる結果を説明し、各被験者からインフォームド・コンセントを受けた。被験者背景を表7に、脳溝電極の概略を図6(a)~(c)に示す。

表7：被験者背景

被験者	年齢（歳） /性別	痛みの原因	脳表電極		脳溝電極 M1/S1	実験の種類
			数	埋め込み位置		
1	69/男	左視床出血	18/20	左脳感覚運動野	+/+	運動の実施 (母指・手指・肘)
2	54/女	左視床出血	20/20	左脳感覚運動野	+/+	運動の実施 (手指・肘)
3	71/男	左視床出血	20/20	左脳感覚運動野	+/-	運動の実施 (手指・肘)
4	33/男	左腕神経叢 裂離	20/20	右脳感覚運動野	+/-	運動のイメージ (母指・手指・肘)
5	49/男	左腕神経叢 裂離	20/20	右脳感覚運動野	+/+	運動のイメージ (母指・手指・肘)

M1：一次運動野 S1：体性感覚皮質

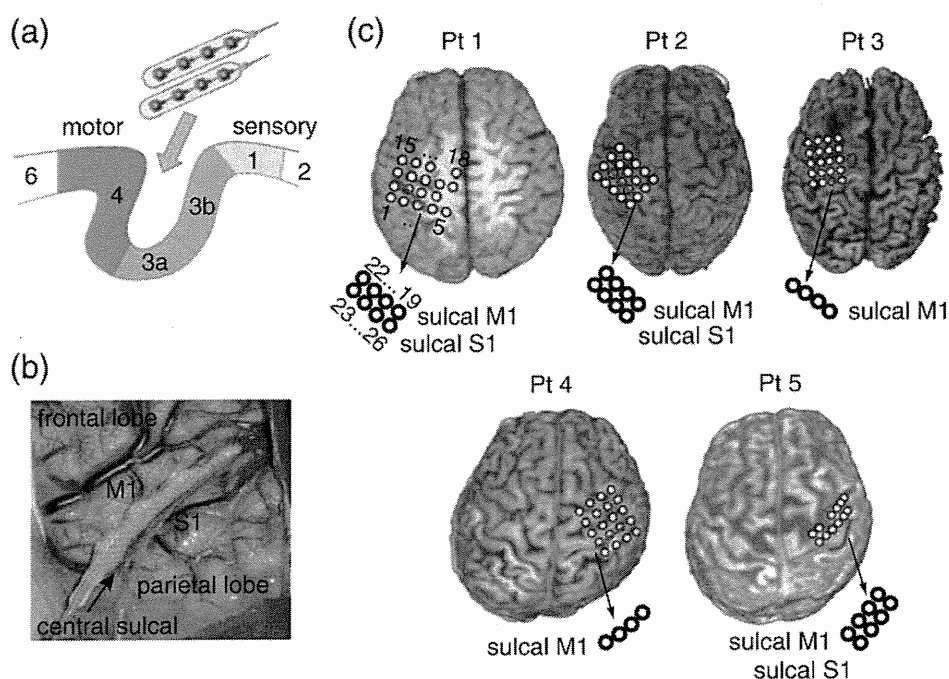


図6-(a)：脳溝電極の概略図、(b)脳表及び脳溝電極の肉眼所見  
(c)：MRIによる被験者ごとの脳構造と電極の埋め込み位置

## 2) 方法

電極埋め込み（手術の）1週間後から実験を開始した。

被験者1~3に対しては、電極埋込み側と反対の上肢について、母指対立運動・手指把握運動・肘屈曲の3種類の上肢運動を行い、その際の皮質脳波を記録した。被験者2,3については、母指麻痺を有していたため、手指把握運動と肘屈曲のみを行った。

被験者4,5に対しては、左上肢の単麻痺を有していたため、母指対立運動・手指把握運動・肘屈曲の3種類の上肢運動を行うイメージをしてもらい、その際の皮質脳波を記録した。

support vector machineを用いて運動時の皮質脳波から運動内容を推定した。

### 3) 結果

脳表電極と脳溝電極の信号を比較した。

図7-(a)は個々の被験者における運動内容の推定精度（正答率）を示している。全被験者のすべての電極群でチャンスレベルを大きく上回るパフォーマンスが得られた。全電極群（all）での正解率は $86.6 \pm 5.8\%$ （被験者1~3：上肢運動実施群）、 $85.5 \pm 17.2\%$ （被験者4,5：上肢運動イメージ群）であった。

図7-(b)は電極群毎の運動内容の推定精度（カッパ係数）を示している。M1脳溝電極群は4個の電極しかないが、全電極群や脳表電極群とほぼ同じ精度を示した。また、S1脳溝電極群、脳表4電極群（平均群及び高F値群）に比べ、M1脳溝電極群の精度は有意に高かった。

図8は個々の被験者における各電極の運動関連皮質電位のF値の変動を示している。中心溝付近の運動野電極と脳表電極でF値が相対的に高値であった。

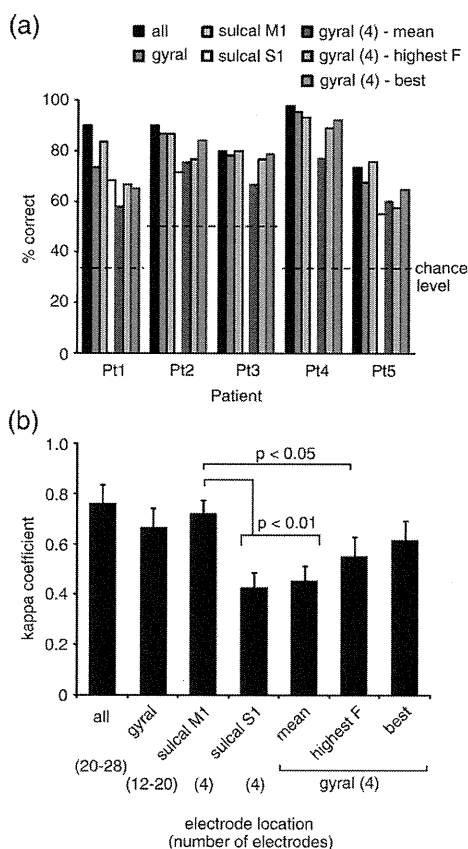


図7-(a)：個々の被験者の電極群毎の正答率、(b)：電極群毎のカッパ係数



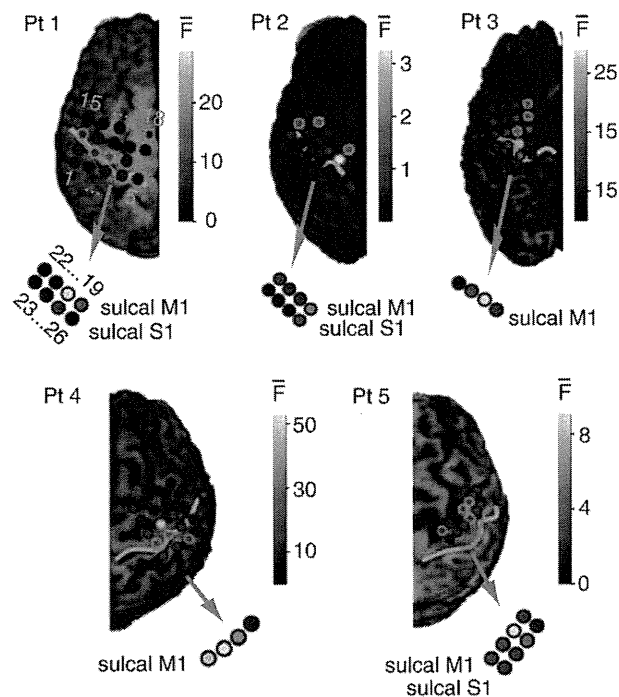


図8. 被験者における各電極の運動関連皮質電位のF値の変動

#### 4) 結論

上記の結果より、M1領域の脳溝電極は、上肢運動の実施・イメージを推定する際に有用性が高いことが示された。M1領域の脳溝電極と脳表電極を組み合わせることによって、上肢運動の推定精度の向上やより実用的なBMIシステムの構築が期待される。

### 8.3.2. 皮質脳波を用いたリアルタイムロボット制御

感覚運動野上から皮質脳波を計測することでヒトの運動を推定することが可能となった。この方法を麻痺患者に適応しBMI技術を用いることで、麻痺患者の運動機能再建が期待される。しかし、感覚運動野皮質脳波は麻痺に伴う大脳皮質再構築により変化することが知られている。また、麻痺後の大脳皮質再構築による皮質脳波を用いたBMIへの影響は詳細な検討がない。そこで我々は、麻痺により皮質脳波に含まれる運動情報がどのように変化するか、またそれを用いた運動機能再建が可能であるかを評価するために以下の試験を行った。

なお本研究成果は現在投稿準備中であるが、この前段階の研究成果については参考文献 (Yanagisawa, J Neurosurg, in press)を参照されたい。

#### 1) 対象患者

麻痺のない難治性てんかん患者6名と麻痺の程度が異なる7名の難治性疼痛患者に対し、別の治療目的で感覚運動野に15~60個のプラチナ平面電極を埋め込んだ。全ての患者に対し、本試験の目的及び考えられる結果を説明し、各被験者からインフォームド・コンセントを受け実験を施行した。

被験者背景を表8に示す。患者は3群に分けられ、N1-N6は麻痺がない患者、P1-P4は脳卒中などにより軽度麻痺がある患者、C1-C3は末梢神経障害により上肢に完全麻痺のある患者である。

表8：被験者背景

Patient no.	Age/ Sex	Diagnosis	Duration of disease (yr)	Paresis on affected limb (MMT)
N1	34/F	R intractable epilepsy	19	none
N2	14/M	R intractable epilepsy	7	none
N3	20/F	L intractable epilepsy	6	none
N4	22/F	R intractable epilepsy	10	none
N5	33/M	R intractable epilepsy	33	none
N6	13/M	L intractable epilepsy	11	none
P1	49/M	R putaminal hemorrhage	2	slightly spastic (5-)
P2	66/F	R subcortical infarction	3.3	spastic (4)
P3	64/M	R thalamic hemorrhage	7	spastic (4)
P4	65/M	ruptured spinal dAVF	8	spastic (4)
C1	31/M	L brachial plexus avulsion	5	complete (0) (except biceps 3*)
C2	49/M	L brachial plexus avulsion	6	severe (1) (except biceps 4-*)
C3	47/M	amputation below left shoulder phantom limb pain	3.3	Complete (0)

Abbreviations: MMT, manual muscle test; M, male; F, female; dAVF, dural arteriovenous fistula, \*post transplantation of intercostal nerve

## 2) 方法

電極埋め込み（手術の）1週間後から実験を開始した。

被験者N1-N6, P1-P4に対しては、電極埋込み側と反対の上肢で3種類の上肢運動を行い、その際の皮質脳波を記録した（運動内容は表8参照）。被験者C1-C3については、3種類の運動イメージを画面で指示し、イメージの際の皮質脳波を記録した。

support vector machine (SVM)を用いて運動時の皮質脳波から運動内容を推定した。

また、SVMで運動推定が可能であった皮質脳波の特徴量を用いて、患者が自由なタイミングで3種類の運動を選択して行う課題の運動推定を行った。このために、Gaussian process regressionを用いて運動推定に最適な皮質脳波を皮質脳波だけから推定し、適当な皮質脳波が得られた時にだけSVMによる運動推定を行った。また、推定結果に基づいてロボットアームを制御した。

## 3) 結果

13人の患者全てで、3種類の運動を偶然の一致以上の確率で推定することができた（表9）。運動推定精度は麻痺のない患者の皮質脳波を用いた場合が、完全麻痺患者がイ

メージを行う際の皮質脳波を用いた場合より有意に高い精度であった。また、完全麻痺患者の中では運動イメージをし易い患者程、皮質脳波による運動推定精度も高い傾向が見られた。

軽度麻痺の患者1名を含む4名の患者の皮質脳波を用いてリアルタイムにロボットアーム制御を行った所、4人ともで、70%程度の正解率で3種運動をリアルタイムに推定することができた（表10）。また、1度作成したデコーダを用いて4-5日後に同様の実験を行うと、推定精度は低下するが、物体の把握などを思い通りにできる程度のロボットアーム制御が可能であった。

表9：運動課題及び運動推定結果

Patient no.	imagining movements	Task	% correct (type)	Mean±S.D.
N1		Grasp/Pinch/Open	81.6	
N2		Grasp/Pinch/Open	80.0	
N3		Grasp/Pinch/Open	74.8	
N4		Grasp/Pinch/Open	76.7	78.1±2.8
N5		Grasp/Scissor/Open	78.0	( $p<0.05$ )
N6		Grasp/Pinch/Open	76.3	
P1		Thumb/Grasp/Elbow	60.0	
P2		Thumb/Grasp/Elbow	68.2	69.3±10.4
P3		Grasp/Scissor/Open	65.0	(n.s.)
P4		Grasp/Pinch/Open	84.2	
C1	easy	attempt of Thumb/Grasp/Elbow	74.2	
C2	slightly difficult	attempt of Thumb/Grasp/Elbow	51.3	58.4±13.8 ( $p<0.05$ )
C3	extremely difficult	attempt of Thumb/Grasp/Elbow	49.6	

Abbreviations: Thumb, flexion of thumb; Elbow, flexion of elbow; S.D, standard deviation; type, decoding of movement types; state, decoding to infer the patients' states (resting or moving)

表10：リアルタイム運動推定結果

Patient no.	Paresis (MMT)	Accuracy in training (%)	Success rates in the first free-run (%) (correct/trial)	Success rates in second free-run (%) (correct/trial)
N1	none (5)	79.2	71.2 (37/52)	51.2 (22/43)
N3	none (5)	70.0	85.7 (30/35)	47.2 (17/36)
N4	none (5)	60.8	64.7 (11/17)	not performed
P4	spastic (4)	80.8	87.5 (42/48)	62.3 (63/101)
Mean±SD		72.7±9.2	77.3±11.1	53.6±7.8

#### 4) 結論

上記の結果より、麻痺に伴う大脳皮質活動の変化で、皮質脳波による運動推定精度は低下するが、運動イメージの程度によっては十分に精度が維持される事が示唆された。また、完全麻痺患者でも可能であった3種類の運動推定を用いて、リアルタイムにロボットアーム制御を行い、思った通りに物体を握ったり離したりできることが示された。完全麻痺患者の皮質脳波でも運動機能再建に適応できる可能性が示唆された。

## 9. 参考文献

- 1) Chao ZC et al: Long-term asynchronous decoding of arm motion using electrocorticographic signals in monkeys. *Front Neuroengineering* 3:3, 2010.
- 2) Saitoh Y et al: Primary motor cortex stimulation within the central sulcus for treating deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 87:149-152, 2003.
- 3) Hosomi K et al: Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* 119:993-1001, 2008.
- 4) Yanagisawa T et al: Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage* 45:1099-1106, 2009.
- 5) Yanagisawa T et al: Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticograms. *J Neurosurg*, in press.

### 3. 同意説明文

# 患者さんへ

臨床研究課題名 「ブレイン・マシン・インターフェースによる運動機能・意思伝達機能補填装置の臨床研究」

研究責任者 大阪大学医学部 脳神経外科 吉峰俊樹

## 1. はじめに

この説明文書は、あなたに「ブレイン・マシン・インターフェースによる運動機能・意思伝達機能補填装置の臨床研究」の内容を正しく理解していただき、あなたがこの臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思に基づいて判断していただくためのものです。不明な点があればどんなことでも質問して下さい。

## 2. 臨床研究の目的・意義<sup>①②</sup>

重症の筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症では、全身の筋力低下により上肢の麻痺や意思伝達障害が生じ、生活の質が大幅に下がってしまいます。しかし、上肢の麻痺に対する有効な治療法は現在確立されていません。また、意思伝達障害に対しては文字盤や、顔面・目のわずかな動きを利用する意思伝達補助装置が利用されていますが、病気が進むとこれらの方法も利用困難になります。

近年ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）という技術が進み、脳信号からその人の意図を読み取って、いろいろな装置を操作することが可能になりつつあります。私達もこれまで BMI の研究を続けており、てんかんや痛みの治療のために脳の表面に電極を置いた患者さんの協力を得て、脳表面からの脳波だけでロボットアームやコンピュータカーソルを動かすことに成功しています。

これまでの研究を踏まえて、この臨床研究では、重症の筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症により、四肢麻痺でほとんど身体を動かすことや言葉を発することができない状態の患者さんに参加して頂き、手術により一時的に（約 3 週間）、脳の表面としわの中に、新たに開発した患者さん個人個人の脳表面にフィットする高密度の電極シートを置き、そこから得られる脳波から患者さんの意図をコンピュータで読み取って、以下のことを患者さんに行って頂きます。

- 1) ロボットアームを動かして物をつかんだり、離したりする。
- 2) コンピュータ画面を操作して、YES/NO や文字を画面に表示する。

しかし、この方法は脳表面やしわの中に新開発の電極シートを置く手術が必要で、脳表面からの脳波で装置を操作することはこれまで世の中で殆ど行われていません。そこで、この研究ではこれらの安全性を調べることを第 1 の目的とします。また、第 2 の目的として、どれくらい正確に患者さんの脳波を読み取れるか、どれくらいロボットアームをうまく動かせるか、どれくらいうまく YES/NO や文字を画面に表示できるかを調べます。

この臨床研究では、電極シートを、全身麻酔の手術により脳表面に置きます。その後、上記の評価を行い、3 週間後に電極シートを再び手術により抜去します。短期間で電極シ

ートを抜去するのは、体内外を有線の状態でも長期に電極シートを留置すると、髄膜炎などの感染の危険性が高くなるためです。このような短期間の留置でも感染のリスクは完全には排除できませんし、手術の危険性もあります。

このように今回の臨床研究は参加される患者さんに治療効果等の利益はありませんが、新たに開発した被験者個人個人の脳表面にフィットする高密度の電極シートを用いた運動・意思伝達補助装置が今回の臨床研究により安全で機能的に動作することがわかれば、将来的にはこの電極シートを用いた脳波計測装置を体内に埋め込んでワイヤレス化することにより長期に運動・意思伝達補助装置として利用できることが期待され、重症の筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症、神経難病や脳卒中で運動麻痺や意思伝達障害で苦しむ患者さんに対する新しい運動・意思伝達手段ができると期待されます。3-5年後には体内埋込装置を用いた臨床研究が開始できることを目指して、現在その開発を行っています。

今回の臨床研究は、こうしたワイヤレス体内埋込装置長期埋込の臨床研究の前段階として、短期間の有線での電極埋込で安全性と機能性を評価するものです。

### **3. 臨床研究への参加同意と同意撤回はいつでも自由にできます**<sup>③④</sup>

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません<sup>③</sup>。あなたの自由意思による同意をいただいた場合にのみこの臨床研究を行います。

また、この研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、臨床研究が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます<sup>④</sup>。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはありません<sup>④</sup>。

### **4. 説明・同意及び同意撤回時の同居の親族の方もしくは介助者の方の同席と補助について**<sup>⑤</sup>

この臨床研究に参加いただくには、患者さんご自身に最終的な同意をいただくことが必要です。

しかし、この臨床研究は意思伝達に困難を伴う患者さんを対象としているため、同意説明には普段から患者さんとの意思疎通に慣れている同居の親族の方もしくは介助者の方に同席して説明の補助をして頂く必要があります。この場合、複数の方（その中に同居の親族の方1名以上を含むものとします）に患者さん本人の同意の意思を確認していただきます。この際、文字盤等の意思伝達補助装置が必要であれば使用して頂きます。意思伝達を補助された方全員の確認内容が一致していることを確認した上で、同居の親族の方に同意書への代筆・署名をしていただきます。

同意を撤回される場合にも、同意取得の場合と同様に、患者さんとの意思疎通に慣れている複数の方（同居の親族の方1名以上を含むものとします）に患者さんの同意撤回の意思を確認していただきます。同意撤回書には、同居の親族の方により代筆・署名をいただきます。

## 5. 臨床研究の方法<sup>⑥</sup>

### 1) 方法と日程

この臨床研究の実施方法と日程は以下の通りです。

項目	内容
説明と同意	この臨床研究について説明し、同意書を頂きます。
スクリーニング検査	約 10 日間の入院でこの臨床研究に参加できるかどうか、判定するための検査を行います。
仮登録	スクリーニング検査にて基準を満たした場合、外部有識者による適格性判定委員会の判定をへて、臨床研究への仮登録を行います。
入院	約 6 週間の入院です。
手術前検査	手術前に必要な検査を行います。
本登録	手術前検査の後に、仮登録の時の基準から外れていないことを確認して、臨床研究への本登録を行います。
電極留置手術	全身麻酔下に開頭手術により脳の表面に電極を留置する手術を行います。
観察・評価	安全性（感染がない、脳機能障害がない）や機能性（ロボットアームを操作する、言葉を画面に表示する）の判定に必要な観察や評価、検査を行います。
電極抜去手術	留置手術から約 3 週間後に電極を取り出す手術を行います。
退院前検査	退院可能かを確認するための検査を行います。
退院	
経過観察・検査	電極抜去手術後少なくとも 3 ヶ月間、経過を観察し、定期的に検査を行います。3 ヶ月後に入院にて検査を行います。



## 2) 観察・検査項目

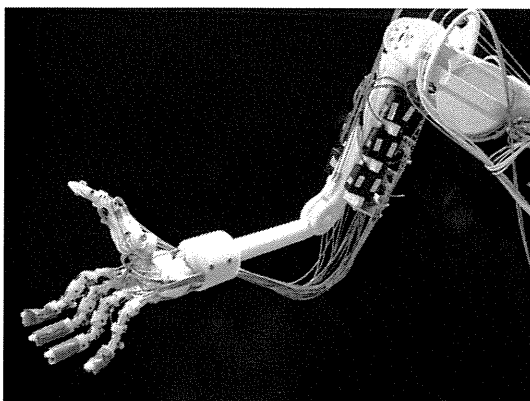
この臨床研究の観察・検査項目とその日程は以下の通りです。

### 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					○*			
物の把持能評価	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						○				○		○							
有害な事から	→																			
装置の不具合の確認	→																			
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て検査します。

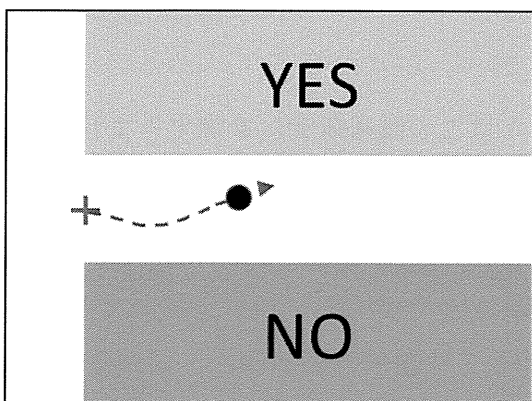
## ロボットアーム制御について



左図のようなロボットアームを操作します。

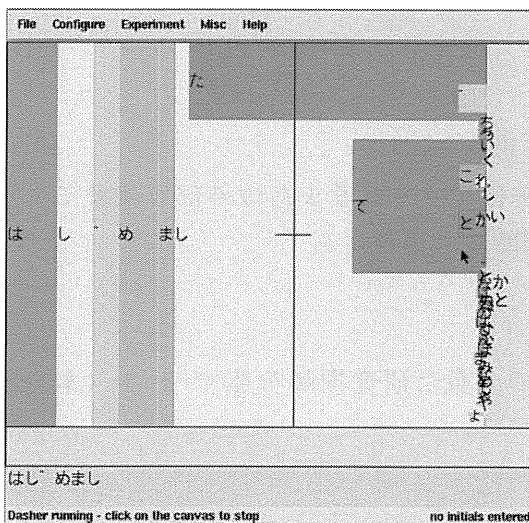
## 意思伝達について

### ① YES/NO 選択



左図のように動くカーソル（●印）を操作して YES/NO を選択します。

### ② 文字表示



左図のようにカーソル（→印）を動かして、文字を表示します。

### 3)参加予定期間

この臨床研究に仮登録してから 24 週間以内、本登録してから 1 週間以内に電極留置手術を行います。入院期間は約 6 週間です。電極抜去手術後、少なくとも約 3 ヶ月間外来にて経過を観察し、この臨床研究への参加は終了となります。

### 4)この臨床研究に参加できる方

以下をすべて満たす患者さんはこの臨床研究に参加可能です。

- ① 重症の筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症により、ほぼ完全な四肢麻痺でかつ発話がほとんどできない患者さん  
詳細は ALSFRS-R というスケールで評価して判定します。
- ② 人工呼吸器管理を行っている患者さん
- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者さん
- 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、患者さん自身から同意取得が可能な患者さん

### 5)この臨床研究に参加できない方

以下のいずれかの項目に該当する患者さんはこの臨床研究に参加できません。

- ① MRI 検査にて大脳に重大な病気がある患者さん
- ② 脳波、脳磁図で大脳に重大な異常がある患者さん
- ③ 視覚・聴覚に重大な障害があり、この臨床研究で用いる装置を操作することが不可能と考えられる患者さん
- ④ 心臓・肺・肝臓・腎臓・消化管・血液系・代謝系・認知機能・精神機能に重大な障害がある患者さん
- ⑤ 悪性疾患のある患者さん
- ⑥ 感染症にかかりやすい状態の患者さん
- ⑦ 出血しやすい状態の患者さん
- ⑧ ステロイド・免疫抑制剤を服用している患者さん
- ⑨ 抗凝固剤を服用している患者さん
- ⑩ 対象疾患以外に重大な基礎疾患がある患者さん
- ⑪ その他、この臨床研究への参加を責任者又は分担者または外部有識者による委員会（適格性判定委員会）が不相当と判断した患者さん

### 6)参加予定人数

この臨床研究に参加して頂く患者さんの人数は研究期間全体で 3 名（本登録患者数）の予定です。

### 7)この臨床研究の変更・中止について

以下のような場合には、この臨床研究を変更または中止することがあります。

- ① 原疾患（筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症）が増悪したり、その他の理由で、承認された計画に沿った臨床研究の実施ができなくなった場合には研究を中止します。

- ② 患者さんが同意を撤回した場合、研究を中止します。
- ③ この臨床研究が原因であるかないかにかかわらず、臨床研究開始後に患者さんの健康状態が悪くなり、責任者が研究の継続が困難と判断した場合、研究を中止します。
- ④ 重症な頭蓋内感染を認め、電極を頭蓋内から取り出す必要が生じた場合には、電極抜去手術をすみやかに行い、研究を中止します。
- ⑤ 臨床研究の開始後、患者さんが臨床研究に参加する基準を満たしていなかったことが判明した場合、研究を中止します。
- ⑥ 別に定めた基準によりこの臨床研究全体が中止または中断された場合、実施中の患者さんの臨床研究は可能な時点で中止または中断します。
- ⑦ その他、臨床研究の責任者または分担者が、研究を中止したほうが適切であると判断した場合、研究を中止します。
- ⑧ 患者さんの体調変化などにより一時的に臨床研究を続けることができないと判断した場合、研究を中断し、回復を待って、可能であれば再開します。
- ⑨ 患者さんに何らかの緊急の危険が生じ、それを回避するためなど、医療上やむを得ない場合、計画した方法を変更する場合があります。

#### 8)併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

とくにありません。

## 6. この臨床研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不都合⑦

### [期待される結果]

この臨床研究は、私達の BMI 装置が重症の筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症の患者さんにとって安全であるか、また機能的に動作するかを調べるものです。また今回の臨床研究では電極を有線にて体外に導き出すため、電極を長期に留置すると感染の危険性が増します。そのため、3週間で電極を抜去しなければなりません。したがって、今回の臨床研究では参加する患者さんに治療効果等の利益はないと考えられます。

しかし、この臨床研究により短期であれ、私達の方法の安全性や機能が分かれば、将来、重症の筋萎縮性側索硬化症や脊髄性筋萎縮症、神経難病や脳卒中で運動麻痺や意思伝達障害で苦しむ患者さんに対する新しい運動・意思伝達法につながると期待されます。

この説明文書の最後のページにある付図は、私どもの BMI の実用化における今回の臨床研究の位置づけを示したものです。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ません。

- ① 電極シート(個人個人の脳表面にフィットする高密度の電極シート)の研究開発
- ② 脳信号の読み取り手法の研究開発
- ③ ワイヤレス埋込装置の研究開発
- ④ ロボットアームなどの外部機器を制御する手法の研究開発

このうち、②脳信号読み取り手法と④外部機器制御手法に関してはこれまでのてんかんや痛みの治療のために脳の表面に電極を置いた患者さんの協力を得た研究にて確