

**指摘事項 9:**

頭蓋内感染による電極抜去＝研究の中止、については、12.1.項に明記しておいた方が良い。

**[回答]**

「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。」との記載を実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」、及び、同意説明文書「5. 臨床研究の方法」の 7) この臨床研究の変更・中止についてに明記しました。

**[実施計画書修正後]****12.1. 被験者毎の中止基準**

- 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。

**[同意説明文書修正後]****5. 臨床研究の方法<sup>⑥</sup>****7)この臨床研究の変更・中止について**

- 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。

## 6) 機器の不具合発生時についての記載

### 指摘事項 10：

医療機器の臨床試験においては、有害事象に関する記載とともに、不具合についての記載も重要である。不具合発生時の対処等の記載をお願いしたい。

### [回答]

不具合の定義・評価・対応・予想される不具合とその対処について、「11.被験者の安全性の確保」内に追記致しました。

また、予想される不具合とその対処については、同意説明文書「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」にも記載を追加致しました。

なお、観察項目としての不具合の確認については、実施計画書「10.1. 観察・検査スケジュール」の「表1 観察・検査スケジュール」、及び、「10.2. 観察・検査項目」に不具合の有無の評価についての記載をしております。

前回、「11.5.3. 予想される不具合」の 2) HERBS に関する不具合 にあたるものとして、「変更事項」を挙げていましたが、不適切と考え、削除しました。

### [実施計画書修正後]

## 11. 被験者の安全性の確保

### 11.1. 基本的事項

- 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

#### 11.2.2. 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

#### 11.3.2. 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

.....

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。

## 11.5. 予想される有害事象及び不具合とその対応

### 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。

[同意説明文書修正後]

## 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<sup>⑦</sup>

### [起こりうる装置の不具合]

この臨床研究では、脳の表面に置く電極シート、脳波を読み取るコンピュータ、ロボットアーム、意思伝達の装置、と多くの装置を使用します。それぞれの装置について、以下のような不具合が起こることが考えられます。

#### 【電極に関する不具合】

電極に不具合が起こっているか否かは、電極抜去手術の時に確認します。

##### 1) 電極シート内への水分の侵入

脳の表面に置いた電極シートに水分が入ってしまうことがあります。この場合、患者さんに感染症の症状が出ていないか、注意深く経過を観察します。

##### 2) 電極シートの破損

電極シートが断裂などの傷を受けることがあります。この場合、電極シートの破片などが患者さんの体内に残らないように、十分に目視で確認します。

##### 3) 電極本体の脱落

電極本体は電極シートの中に含まれていますが、その電極本体が抜け落ちてしまうことがあります。この場合、患者さんの体内に電極本体が残っていないかどうかを、目視及び抜去手術中のレントゲン撮影にて確認し、もし残っていれば体外に取り出します。

##### 4) 電極本体の損傷

電極本体が傷を受けてしまうことがあります。この場合、電極本体の傷を十分に調べ、もし患者さんに影響を及ぼす可能性がある場合は、適切に対処します。

##### 5) 電極コードの断線

電極コードが断線する可能性があります。この場合、患者さんの体内に電極コードが残っていないかどうかを、目視及び抜去手術中のレントゲン撮影にて確認し、もし残っていれば体外に取り出します。

##### 6) コネクタの損傷

電極と脳波を読み取るコンピュータをつなぐコネクタが傷を受けることがあります。この場合、コネクタの傷を十分に調べ、もし患者さんに影響を及ぼす可能性がある場合は、適切に対処します。

#### 【電極以外の装置に関する不具合】

##### 1) 配線関係の不良

装置をつなぐ配線に不具合が生じることがあります。この場合、すぐに配線を修復します。

##### 2) 脳波を読み取るコンピュータの動作不良

脳波を読み取るコンピュータが上手く動作しないことがあります。この場合、動

作不良の原因を究明し、すぐに修正を行います。

また、動作不良によって患者さんに危害が加わる可能性がある場合は、その動作不良への対策ができるまで、患者さんの研究実施を中止します。

3) ロボットアームの動作不良

ロボットアームが上手く動作しないことがあります。この場合、動作不良の原因を究明し、すぐに修正を行います。

また、動作不良によって患者さんに危害が加わる可能性がある場合は、その動作不良への対策ができるまで、患者さんの研究実施を中止します。

## 7) その他の指摘事項

### 指摘事項 11 :

実施計画書 p8 「 $p>0.01$ 」の不等号が逆である。また、標本サイズを明記すべきである。

### [回答]

実施計画書及び試験物概要書において、標本サイズ等、記載をより詳細にしました。また記載をより正確にしました。

**指摘事項 12 :**

実施計画書 p12 「proof of concept」をいう表現をもう少し具体的な言葉にした方が良い。

**[回答]**

本臨床研究の意義に関しては、本項目の冒頭にすでに「短期の有効性と安全性を明らかにすること」と明記しているため、「これらの治験外臨床研究を通して皮質脳波を用いたBMIのProof of Conceptを確認することを目標とする。」の部分は削除しました。

**指摘事項 13 :**

履歴書 (S Morris 氏) の現年齢がおかしい。

**[回答]**

38 才→41 才に訂正いたしました。



**指摘事項 14 :**

試験物概要書の図 1 に数字の単位が記載されていない。

**[回答]**

単位 (mm) を図 1 の説明文に記載しました。

**指摘事項 15 :**

実施計画書 11.3.項「有害事象の評価」の本文中に出てくる項番号が適切でない。

**[回答]**

上記指摘箇所を含む、実施計画書内の項番号を見直し、訂正いたしました。

**指摘事項 16 :**

CRF に収集する項目数を削減してはどうか。

**[回答]**

前回の審査・評価委員会でも回答致しましたが、解析に使わないと思われる項目を削除し、項目数を減らしました。

削除した項目：

- ・ 周術期抗生剤投与（使用した抗生剤の名称、投与量、投与期間）
- ・ 麻酔：麻酔の種類、使用した麻酔薬・筋弛緩剤

**指摘事項 17：**

被験者毎の中止基準に「最大で7日間まで中断し」等、本研究とはフィットしない内容が記載されている。

**[回答]**

ご指摘に基づき、実施計画書「12.1. 被験者毎の中止基準」から、「被験者の体調の変化などにより一時的に臨床研究の継続が不可能であると判断した場合、被験者の臨床研究を最大で7日間まで中断し、回復を待って、可能であれば再開する。」の記載を削除致しました。

## 2. 審査・評価委員会後のその他の修正事項

### 修正事項 1:

運動課題の種類の変更

実施計画書で運動課題の種類を 3 種類と規定していましたが、運動課題と意思疎通課題で課題数・課題内容を統一するため、4 種類に訂正致しました。また、各運動内容もより具体的に記載しました。

これに伴い、統計解析の項目も訂正致しました。

### [実施計画書修正後]

#### 9.1. 主要評価項目

##### 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。

#### 9.2. 副次評価項目

##### 1) HERBSを用いたロボットアーム制御能

###### (2) ロボットアーム制御能の評価方法

.....

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。)

## 2) HERBSを用いた意思伝達能

・・・・・・・・・・。

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。

## 16.2. 上肢運動施行回数の設定根拠

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名全員の正解率がチャンスレベルを超えていることを検出する確率を80%および90%以上とするために必要な、被験者1名あたりの最小の検出力は93%および97%となる。有意水準を2.5%としたとき、チャンスレベルを0.2(20%)、0.3(30%)および0.4(40%)上回ることを検出力93%および97%で検出するために必要な最小上肢運動試行回数は表2のようになる。上肢運動における課題数を4つとし、期待される正解率を0.45(45%)とすると検出力97%を確保するために必要な最小運動試行回数は85回となる。したがって、本試験の被験者1名あたりの上肢運動試行回数を100回と設定した。

**修正事項 2 :**

研究分担者の姓名の変更

婚姻により研究分担者の姓名に一部変更がありましたので、変更しました。

**修正事項 3 :**

当院神経内科医師の研究協力者への追加

前回提案いたしました、当院神経内科医師の研究協力者への追加を実施計画書に記載しました。

[実施計画書修正後]

**24. 臨床研究実施体制****3)研究協力者****(1)大阪大学医学部付属病院神経内科協力者**

氏名	機関名、部署・所属、役職、電話番号	臨床研究において果たす役割
中辻 裕司	大阪大学医学部附属病院 神経内科 特任講師 06-6879-3571	神経内科的評価・管理
高橋 正紀	大阪大学医学部附属病院 神経内科 助教 06-6879-3571	神経内科的評価・管理
隅 寿恵	大阪大学医学部附属病院 神経内科 助教 06-6879-3571	神経内科的評価・管理
奥野 龍禎	大阪大学医学部附属病院 神経内科 助教 06-6879-3571	神経内科的評価・管理



**修正事項 4 :**

研究協力者 適格性判定委員の変更

研究協力者 適格性判定委員に一名変更が生じました。ALS 患者団体の委員について下記のように変更いたします。

変更前) 日本 ALS 協会近畿ブロック 事務局長 水町 真知子

変更後) 日本 ALS 協会近畿ブロック 副会長 小林 貴代

**修正事項 5 :**

同意説明文書への高密度電極使用の記載

同意説明文書に高密度電極を使用することが記載されていませんでしたので、記載しました。

[同意説明文書修正後]

**2. 臨床研究の目的・意義<sup>①②</sup>**

.....。

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を対象にして、手術により一時的に（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、以下の二つのことがどれくらいうまくできるかを調べることを第1の目的とします。

.....。

**修正事項 6 :**

有害事象の評価項目の記載

実施計画書 P28 「10.2. 観察・検査項目」の 10) 有害事象 に、具体的な評価項目の記載が抜けておりましたので、追記致しました。

[実施計画書修正後]

**10.2. 観察・検査項目**

## 10) 有害事象

試験治療開始以後、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

2011年9月14日

**「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」**

**第65回未来医療臨床研究審査・評価委員会（平成23年9月7日）における  
指摘事項回答**

回答目次

1. 平成23年9月7日審査・評価委員会での指摘事項に対する回答・・・2~8