

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

指摘事項 1:

用いられる電極が新規のものであること、試験そのものが探索的な段階であることから、やはり、主要評価項目は安全性のみとすべきではないか？

[回答]

評価項目に関して再度検討致しました結果、ご指摘どおり、主要評価項目を安全性のみと致しました。

以下のとおり評価項目を変更いたします。また、この変更にあわせて評価項目の設定根拠、解析に関する記載についても、記載場所を中心に変更しました。

[実施計画書修正前]

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
- 2) HERBS の安全性

以下の 2 項目からなる。

- (1) 電極留置を起因とする手術部位の局所感染がない。
- (2) 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。

副次評価項目

- 1) HERBS を用いたロボットアーム制御能
- 2) HERBS を用いた意志伝達能
- 3) 同日の学習データによる上肢運動推定の正解率
- 4) その他の有害事象

[実施計画書修正後]

主要評価項目

HERBS の安全性

以下の 2 項目からなる。

- (1) 電極留置を起因とする手術部位の局所感染がない。
- (2) 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。

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
- 2) HERBS を用いたロボットアーム制御能
- 3) HERBS を用いた意志伝達能
- 4) 同日の学習データによる上肢運動推定の正解率
- 5) その他の有害事象

指摘事項 2：

被験者に本研究内で得られる利益はないことから、説明文書において、このことを明記し、過剰な期待を持たせないよう配慮すべきである。

[回答]

被験者に本研究内で得られる利益はないことを、説明文書において明記しました。また「期待される効果」（同意説明書 P8）の説明を、過剰な期待を抱かせないように修正しました。

（同意説明書 P2：2. 臨床研究の目的・意義、同意説明書 P8：6. 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 [期待される結果]）

[同意説明文書修正後]**2. 臨床研究の目的・意義^{①②}**

.....。

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、この方法は脳表面と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利益はありませんが、脳表面からの脳波を用いた運動・意思伝達補助装置が今回の臨床研究により有効で安全であることがわかれば、将来的には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

新しい治療法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有効性を評価するものです。

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、また有効であ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有効性が分かれば、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治療法につながると期待されます。

指摘事項 3 :

説明文書内で、alternative 治療の記載を前回の委員会をお願いしたが、本研究が一般的な治療とは言いがたいので、この記載は無意味であり、削除していただいてよい。

[回答]

ご指摘のとおり、同意説明文書の「他の治療方法について」の記載を全て削除致しました。それに併せて、同意書のチェック項目の「他の治療方法」を削除致しました。

指摘事項 4 :

説明用のビデオの提出をお願いしたい。

[回答]

9月14日現在、元になるDVDビデオを修正して、説明用DVDビデオを作成中です。
次回の審査委員会当日にご覧いただけるように致します。

指摘事項 5 :

同意の取得について、「介護者」の記載は「介助者」ではないか。

[回答]

ご指摘にしがたい、「介護者」を「介助者」に変更致しました。

(実施計画書 P4 概要、実施計画書 P25 4.3. 同意説明及び同意取得の時期及び方法、実施計画書 P26 6.1.一次登録、同意説明文書 4.項の項題)

指摘事項 6 :

実施計画書「6.1. 一次登録」の 1) 同意の取得 について、患者本人の意思確認をした上で法定代理人が代筆を行うという同意取得方法の趣旨が伝わりにくい。

[回答]

ご指摘の箇所につきましては、前回委員会の時点で修正を失念しておりました。申し訳ありません。

すでに実施計画書「4.3. 同意説明及び同意取得の時期及び方法」では同意取得方法の趣旨が明確になるように記載を修正済ですので、ご指摘の箇所につきましても、同様の記載に修正致します。

また、同意説明書（P2、4. 説明・同意及び同意撤回時の法定代理人もしくは介助者の方の同席と補助について）にも、「代筆」と修正するべきところが、「代理」のままになっているところあり、修正致しました。さらにより分かりやすくするため、文字盤等の使用に関する記述を追加しました。

[実施計画書修正後]**6.1. 一次登録**

以下の手順に従い被験者の一次登録を行う。

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、同意説明には法定代理人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き、その中に法定代理人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、法定代理人が代筆・署名を行う。

（「4. 同意取得」を参照）

[同意説明書修正後]**4. 説明・同意及び同意撤回時の法定代理人もしくは介助者の方の同席と****補助について**^⑤

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親族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（その中に親族の方1名以上を含むものとする）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、法定代理人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（法定代理人の方1名以上を含むものとする）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、法定代理人の方により代筆・署名をいただきます。

2011年11月16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66回未来医療臨床研究審査・評価委員会（平成23年10月5日）における
指摘事項回答**

回答目次

1. 平成23年10月5日審査・評価委員会での指摘事項に対する回答・・・2~15

1. 平成 23 年 10 月 5 日審査・評価委員会での指摘事項に対する回答

指摘事項 1:

患者にとっては非常にリスクが高い割には利益のない研究なので、この研究が全体のプロジェクトの中でどの進行段階にあり、次のステップにどのようにつながるのかを明記し、患者にも説明すべき。

[回答]

実施計画書及び同意説明文書に、本臨床研究が BMI 開発プロジェクトのどの位置づけにあるのかを明確に示しました。

具体的には、

- ・ BMI の実用化のためには、高密度 3 次元形状脳表グリッド電極・脳信号解読手法・ワイヤレス埋込装置・外部機器制御手法の 4 つの開発が不可欠である旨
 - ・ そのうち、脳信号解読手法と外部機器制御手法については、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確立してきた旨
 - ・ 本臨床研究は、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有効性を評価するとともに、これまでに確立してきた脳信号解読手法と外部機器制御手法が、ALS 患者においても安全で有効であるかどうかを評価する旨
 - ・ 本臨床研究で ALS 患者において高密度 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有効性が確認できれば、この高密度 3 次元形状脳表グリッド電極を、そのままワイヤレス埋込装置として長期埋込に応用することができる旨
- をそれぞれ記載しております。

[実施計画書修正後]

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有効性を確認してきた。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有効性、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有効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。

BMIの研究開発スケジュール

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	[Timeline bar from H20 to H32]												
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	[Timeline bar from H20 to H22]												
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	今回の臨床研究 [Timeline bar from H23 to H25]												
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	[Timeline bar from H23 to H24]												
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	[Timeline bar from H26 to H28]												
治療もしくは高度医療	重症ALS患者	ワイヤレス埋込装置使用	3次元高密度電極	治療	[Timeline bar from H29 to H30]												
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	[Timeline bar from H32 to H32]												

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。

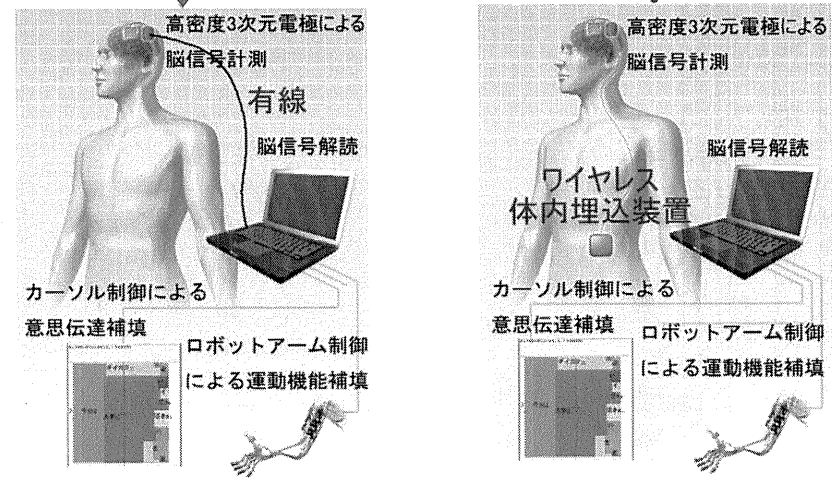


図7: BMIの美用化過程における本臨床研究の位置づけ

[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⑦

[期待される結果]

.....。

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立してきました。

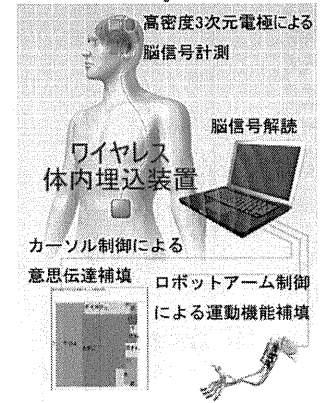
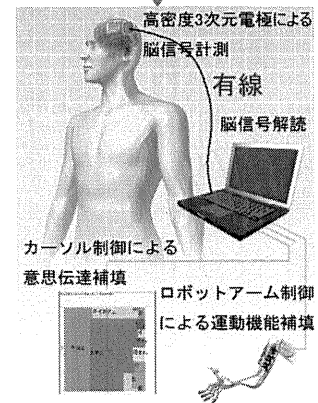
今回の臨床研究では、新たに開発した①高密度電極シートが安全で効果的であるかを確かめます。また、②脳信号読み取り手法と④外部機器制御手法が、ALSの患者さんにおいても安全で効果的であるかどうかも確かめます。

BMIの開発の最終目標は、①高密度3次元形状脳表グリッド電極と③ワイヤレス埋込装置を用いた長期留置可能なシステムを実現することです。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で有効に作動することを、今回の臨床研究で確認する必要があります。今回の臨床研究で得られる結果は、長期留置可能なシステムを開発する上で必要不可欠なものです。

付図. BMI実用化の過程における本臨床研究の位置づけ

BMIの研究開発スケジュール																	
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	[黒塗り]												
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	[黒塗り]												
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	今回の臨床研究 [黒塗り]												
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	[黒塗り]												
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	[黒塗り]												
治験もしくは高度医療	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	[黒塗り]												
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	[黒塗り]												

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。



指摘事項 2 :

新規電極の安全性と有効性の評価、という目的はわかるが、安全性評価の代表的な事項に感染症を持ってくると、それは将来無線デバイスの開発には役立たない項目なので、そこは表現を検討されてはどうか。

[回答]

上記のご指摘の通り、安全性評価の主要評価項目に感染症を挙げることは、本臨床研究のBMI 開発プロジェクトにおける位置づけにそぐわないと考えられます。

そのため、主要評価項目から「電極留置を起因とする手術部位の局所感染がない。」を削除し、感染症については、副次評価項目の「その他の有害事象」で評価することと致しました。

[実施計画書修正後]**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。

指摘事項 3 :

埋め込み期間 3 週間の設定根拠は何か？感染のリスクが少ない期間内で、廃用状態の脳機能をトレーニングする猶予を最大限とりたいということかと想像されるが、いずれにせよ根拠を記載されることが望ましい。

[回答]

埋め込み期間を 3 週間とした根拠につきましては、実施計画書「8.5.6. 電極留置計画とその設定根拠」に追記致しました。

[実施計画書修正後]

8.5.5. 電極留置期間計画の設定根拠

.....

また、感染症発症のリスクとHERBSの安全性及び有効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の安全性及び有効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) 有効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) 有効性評価は、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、有効性の評価は7, 8±2日目、12, 13±2日目、17, 18±2日目の計3回となる。したがって有効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有線の状態）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。

.....

指摘事項 4 :

全身麻酔による合併症について、麻酔による人工呼吸後の抜管困難についても、ALS においてはリスクが高いので記載すべきではないか？一般臨床では、ALS の患者に対する全身麻酔の際は危険性として明記していると思うが。

[回答]

ご指摘に従い、予想される有害事象として、手術後の呼吸状態の悪化を追加致しました。
また、対象患者の除外基準の中にも、全身麻酔後の抜管困難等、呼吸状態悪化の危険性が高い患者を除外する旨を追加致しました。

[実施計画書修正後]

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

7) 手術後の呼吸状態の悪化

11.5.2. 有害事象への対処

7) 人工呼吸器にて呼吸管理を行う。必要に応じて気管切開を施行する。

3.4. 一次登録時の除外基準

11) 人工呼吸器を使用していないが、自発呼吸状態が悪く、全身麻酔後の抜管困難等、呼吸状態悪化の危険性が高い患者

3.5. 一次登録時の除外基準の設定根拠

4)~11) 電極留置手術の危険性が大きいため。

12) 1)~11) 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。

[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^⑦

[起こりうる考えられる危険性と不都合]

7) 手術後呼吸状態の悪化

ALS の患者さんは筋力低下により、元々呼吸状態が芳しくない方が多く、全身麻酔の手術後、自発呼吸がでにくい場合や、挿管チューブが抜管困難になったり、呼吸状態が悪化する危険性があります。

5. 臨床研究の方法⑥

5)この臨床研究に参加できない方

- ⑪ 人工呼吸器を使用していないが、自発呼吸状態が悪く、全身麻酔後の抜管困難等、呼吸状態悪化の危険性が高い患者さん

指摘事項 5：

補償については保険を用いるとのことであるが、阪大内での治療に限定なのか他院での治療もカバーするのか確認を。

[回答]

今回加入を予定している臨床研究補償保険は、医療手当・医療費の支払いはなく、補償金が支払われる。補償金については、要した治療内容、治療場所に関わらず、一定額が支払われます。

[実施計画書修正後]**22.3. 健康被害の補償等**

補償とは、被験者の被った損失を填補することであり、製造品の欠陥、試験計画の不備、インフォームド・コンセントの不備、医療者の過失等、何らかの過失に起因する損失に対する賠償とは区別する。

本臨床研究に起因する有害事象が発生した場合、研究責任者は医学上最善の処置を取る事により被験者の回復に努める。また、本臨床研究は臨床研究補償保険に加入しており、本臨床研究の実施に起因して、過失によらず死亡または重篤な有害事象等の健康被害が生じた際には、その被害が被験者の責に帰すべき事由により引き起こされた等の免責事由に相当する場合を除いて、臨床研究補償保険によって補償金が支払われる。

指摘事項 6 :

同意取得につき、本人には署名能力がないだけで、意思決定能力はあるので「法定代理人」が必要なのか？厳密に同意事実の確認に対する安全を考慮すると、法定代理人を立てた方が良いが、参加への制約が非常に強くなる。法定代理人を削除し、「家族」を「同居の親族」とする方が現実的ではないか。

[回答]

ご指摘の通り、「法定代理人」を削除し、「家族」を「同居の親族」という表記に変更致しました。

[実施計画書修正後]**4.3. 同意説明及び同意取得の時期及び方法**

・・・・・・・・。

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。

6.1. 一次登録

以下の手順に従い被験者の一次登録を行う。

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)