

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く、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。

脳信号解読と外部機器制御に関しても、階層的な脳信号解読・制御とモジュール化により、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。

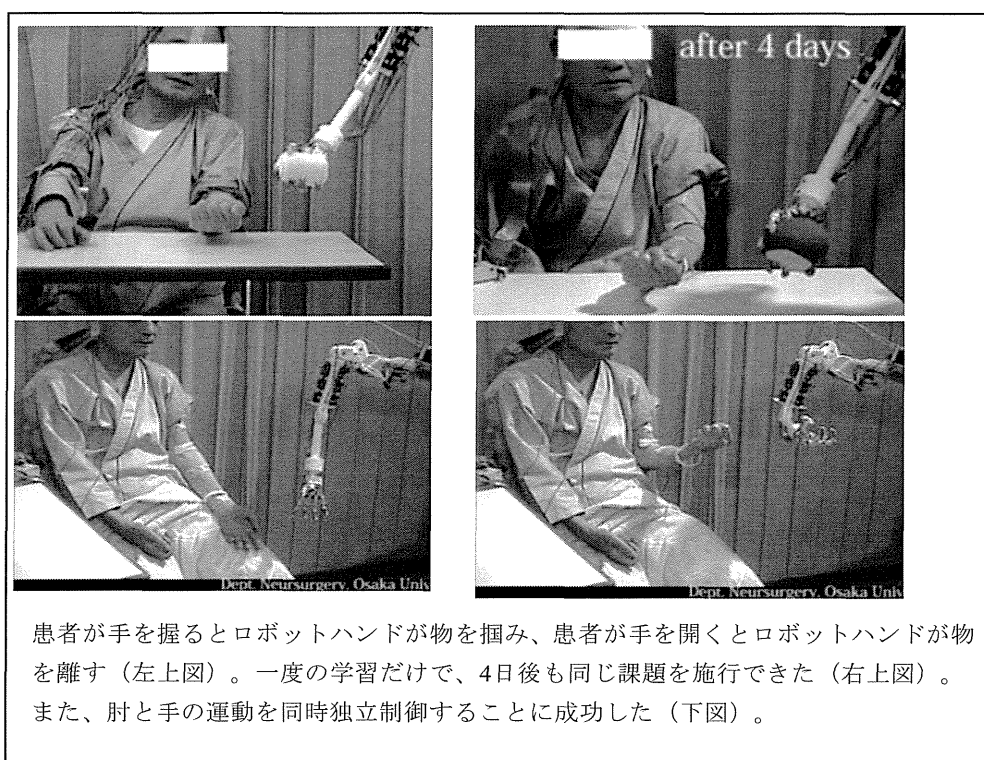


図1：皮質脳波によるリアルタイムロボット制御

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
- ・体外の脳信号解読・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。

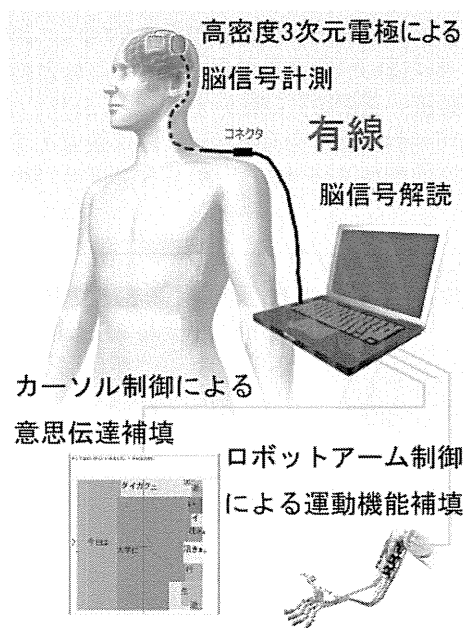


図 2：試験物の概念図

(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に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）に比較して、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次元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、滑らかなロボティック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。

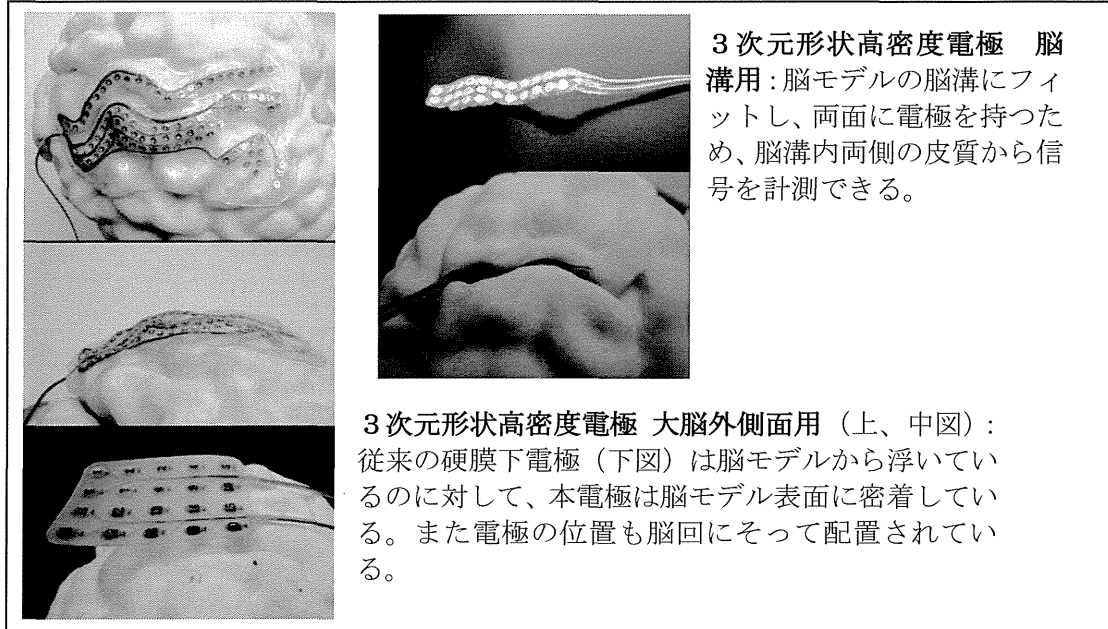


図3：3次元形状高密度両面電極

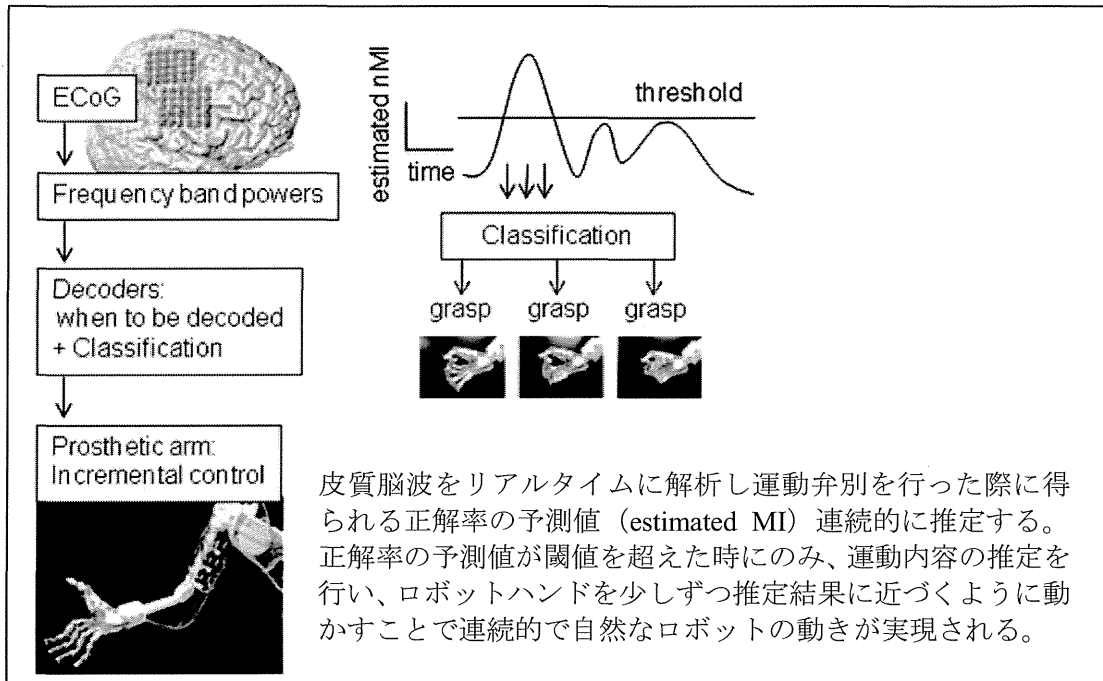


図4：階層的ロボット制御方法の概念図

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を得られた（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) 試験物に関する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。

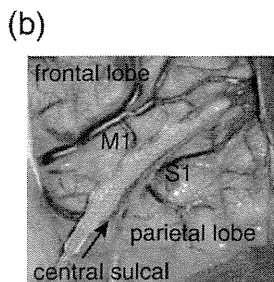
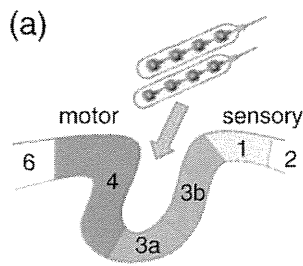


図 5 : 中心溝への電極留置

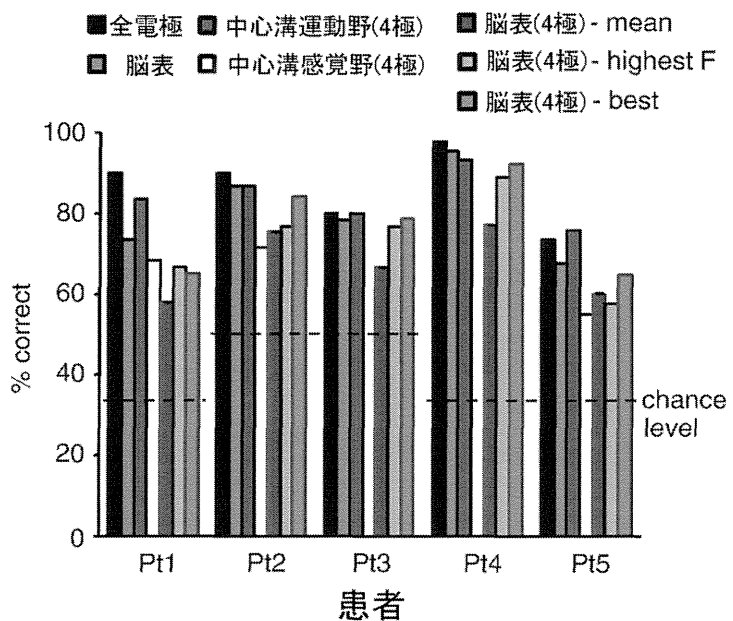


図 6 : 患者毎の運動内容の復号化精度

- (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電極間隔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、倫理的な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6~8週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、臨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め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・意思伝達装置の機能性・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	解釈・制御手法の開発	[Timeline bar]												
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・機能性	[Timeline bar]												
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・機能性	[Timeline bar]												
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]												
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]												
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	[Timeline bar]												
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]												

今回の臨床研究

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。

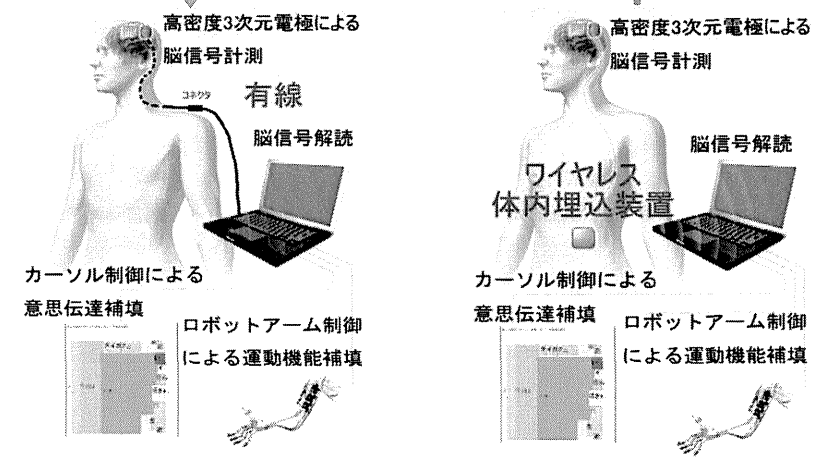


図7：BMIの実用化過程における本臨床研究の位置づけ

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
0:全面介助
(胃瘻あり)指先の動作
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ため。
- 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。この際、本人署名の欄に代筆者が本人の氏名を記載し、その署名が代筆であることを明示するため、本人氏名の後に（代筆）と記載する。記載した署名を本人に提示し、記載に相違ないことをもう1人の意思確認者が確認する。

*適切な場所とは当院施設内、被験者候補の自宅、臨床研究関連施設の病室のいずれかとし、かつプライバシーを確保できる場所とする。

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、尿検査、心電図、脳波
- ・画像診断：胸部X線、脳MRI、脳磁図

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。また、これらの結果を適格性判定委員会へ報告する。

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」に必要な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 患者個々人の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上もしくは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 患者個人毎の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、責任者は仕様・規格を満たすことを品質保証書および目視にて確認し、品質保証書を製造番号とともに公文書として記録・保存する。試験物は滅菌に関する規定の日時までに材料部滅菌室で滅菌し、保管する。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（±2日）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。