

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文字当たりに要した時間 (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を含める。

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、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

(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、Crm、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）、28日後（±3日）
 評価項目2：当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）、26日後（±3日）、27日後（±3日）
- 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、程度、処置の有無、重篤度、因果関係、転帰/転帰確認日、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・脳表面用の別。
- 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、本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、モニターに提出し、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モニターへ提出し、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

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。

表 2：被験者 1 名あたりの必要最小上肢運動施行回数の見積もり

3課題	期待される正解率			
	検出力	0.533	0.633	0.733
	93%	73	33	19
	97%	89	40	23
4課題	期待される正解率			
	有意水準	0.45	0.55	0.65
	93%	68	33	18
	97%	85	39	23
5課題	期待される正解率			
	有意水準	0.4	0.5	0.6
	93%	63	29	18
	97%	79	37	22

16.3. YES/NO選択装置を用いた運動試行回数の設定根拠

副次評価項目である意思伝達能評価における YES/NO 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）を用いて評価するとき、この仮説を検証できるよう被験者 1 名あたりの運動試行回数を設定する。

被験者は YES/NO 選択装置を用いて 10 秒間で YES、NO およびどちらでもないを選択する。YES/NO 選択装置はこの 10 秒間において、被験者が YES、NO およびどちらでもないの 3 つのうちどれを選択したのかを 0.4 秒ごとに判定する。すなわち最大で 25 回判定を行う。この 10 秒間の試行を 1 試行とする。YES を選択した回数と NO を選択した回数の差が 5 となった時点で、その試行において当該被験者は最終的に YES（もしくは NO）を選択したと判断する。この条件のもとで、1 試行中毎回被験者がランダムに YES、NO およびどちらでもないを選択する、すなわち 1/3 の確率で YES、NO およびどちらでもないを選択したとすると、最終的に YES もしくは NO を選択したと判断される確率は 0.225 (22.5%) であり、これをチャンスレベルとする。期待される YES/NO 正解率を 0.6(60%)および 0.7(70%)、有意水準を 2.5%としたとき、各検出力を確保するために必要な最小運動施行回数は表 3 のようになる。この結果と実際に試行可能な回数を鑑みて、被験者 1 名あたりの試行回数を 20 回と設定した。

表 3：被験者 1 名あたりの必要最小運動試行回数の見積もり

検出力	期待される正解率	
	0.6	0.7
93%	20	13
97%	26	16
99%	30	20

16.4. 評価対象集団の定義

装置の機能性評価対象集団：本登録例のうち、以下の被験者を除いた集団とする。

- 電極留置手術未実施例
- 手術を実施されたあと何らかの理由で脱落した被験者のうち、術後における装置の機能性に関するデータが全くない被験者

安全性評価対象集団：本登録例のうち、以下の被験者を除いた集団とする。

- 電極留置手術未実施例

装置の機能性に関する評価の評価対象集団は装置の機能性評価対象集団とする。安全性に関する評価の評価対象集団は安全性評価対象集団とする。

16.5. 評価項目・方法

16.5.1. 被験者背景およびベースラインの特性

被験者ごとに、被験者特性を一覧し、記述統計量を用いて要約する。連続変数については要約統計量を算出する。カテゴリー変数については頻度およびその割合を算出する。ベースラインとして用いるデータは術前のデータであり、データが複数存在する場合には、手術日に直近のデータを用いることとする。

16.5.2. 併用療法・支持療法

被験者ごとに、併用療法および支持療法の状況を要約する。連続変数については要約統計量を算出する。カテゴリー変数については頻度およびその割合を算出する。

16.5.3. HERBSの機能性

HERBS の機能性に関する評価

- 上肢運動推定の正解率

電極留置 17 日後の HERBS による上肢運動推定の正解率、および同日の学習データを利用した上肢運動推定の正解率を算出する。被験者ごとに、評価項目を二項確率の正確検定（片側検定）により評価する。有意水準は 2.5% とする。また、Clopper-Pearson 法を用いて正解率の両側 95% 信頼区間を算出する。

- HERBS を用いたロボットアーム制御能

1) 把持・把持解除の各々についての操作所要時間

被験者ごとに、把持・把持解除のそれぞれについて所要時間（秒）の最大値、中央値、最小値を算出する。20 秒以内に操作できなかった場合には操作を終了し、そのデータは所要時間を 20 秒超として扱う。

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

被験者ごとに、把持・把持解除のそれぞれについて 20 秒以内に操作できた割合を算出する。また、Clopper-Pearson 法を用いて達成率の両側 95% 信頼区間を算出する。

3) 把持の維持能力

物体を 10 秒間維持できた割合を算出する。また、Clopper-Pearson 法を用いて 10 秒間維持確率の両側 95% 信頼区間を算出する。

- HERBS を用いた意思伝達能

1) YES/NO 正解率

YES/NO 正解率がチャンスレベルを上回っているかを二項確率の正確検定（片側検定）により評価する。有意水準は 2.5% とする。また、Clopper-Pearson 法を用いて YES/NO 正解率の両側 95% 信頼区間を算出する。

2) 文字表示正解率

被験者ごとに、文字表示正解率の推定値および文字表示正解率の両側 95% 信頼区間を算出する。

3) 文字表示所要時間

被験者ごとに、1つの文章を作成するのに要した時間(秒)を正解した文字数で割った値の最大値、中央値、最小値を算出する。1つの文章を5分以内に作成できなかった場合は、作成に要した時間を5分超として扱う。

16.5.4. 安全性

安全性に関する主評価

電極留置を起因とする脳機能障害の電極留置後10日以降における有無：
電極留置後10日以降の脳機能障害の有無について頻度およびその割合を算出する。

安全性に関する副次評価

安全性の主評価における上記項目以外の有害事象について、被験者ごとに記述する。また、事象別および重症度別に発現例数、発現件数および発現割合を集計する。さらに臨床研究との因果関係が否定できない有害事象についても同様な集計を行う。

16.6. 評価計画の変更手順

試験開始後に評価計画の変更あるいは追加が生じた場合、その変更あるいは追加の妥当性および試験の評価への影響を検討し、評価計画の変更あるいは追加に至った経緯を総括報告書に記載する。

17. 臨床研究の品質管理

責任者、分担者及び協力者は、本実施計画書を遵守して研究を行う。また、責任者、分担者及び協力者は、臨床研究の実施に関わるそれぞれの手順書に従って研究を行う。

17.1. モニタリング

モニターは、患者の人権、安全性及び福祉が保護されていること、臨床研究が最新の実施計画書、及び「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施されていること、責任者又は分担者から報告されたデータなどが正確かつ完全であることを、原資料などの臨床研究関連記録に照らして確認するために「未来医療・ヒト幹細胞臨床研究モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。なお、モニタリングは、臨床研究開始前、実施中及び終了時に責任者、分担者、臨床研究実施部門、未来医療センター等を訪問して行う。

17.2. データ管理

データの品質管理は、「データマネジメントに関する標準業務手順書」に従って行う。

18. 臨床研究の倫理的実施

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「臨床研究に関する倫理指針」及び本実施計画書を遵守して実施する。

18.1. 未来医療臨床研究審査・評価委員会及び医学部医学倫理委員会

未来医療臨床研究審査・評価委員会及び医学部医学倫理委員会は、病院長の諮問を受け、臨床研究実施計画書、説明文書(患者さんへ)症例報告書の様式の記載内容にもとづき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究の実施及び継続について審議を行う。

18.2. 臨床研究の進捗報告

本臨床研究の実施期間中少なくとも1年に1回以上、及び終了時には進捗状況を上記未来医療臨床研究審査・評価委員会に報告する。（「未来医療臨床研究規程」を参照）

18.3. 被験者の人権及び個人情報の保護に関する事項

18.3.1. 被験者の人権

責任者及び分担者は、被験者の人権の保護の観点から被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を十分考慮し、本臨床研究への参加を求めることの適否については慎重に検討する。また、社会的に弱い立場にある者を被験者とする場合には、特に慎重な配慮を払うこととする。

18.3.2. 個人情報の保護

被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。

19. 記録等の保存

病院長は、保存すべき記録等の保存に関して未来医療センターに委託する。臨床研究に係る文書及び記録等は、臨床研究を中止又は終了し総括報告書提出した日から少なくとも20年間保存する。本実施計画書及び症例報告書は変更・修正があった場合はその履歴を適切に保存する。

20. 臨床研究総括報告書の作成

責任者は、臨床研究の中止又は終了後、速やかに未来医療臨床研究審査・評価委員会にその旨を報告する。さらに、未来医療センターの協力のもと、速やかに臨床研究総括報告書を作成する。

21. 臨床研究終了後の追跡調査の方法

研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。

臨床研究終了後も適切な期間、定期的な外来受診を促す。

なお、臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、評価には含まれない。

22. 臨床研究費用並びに健康被害の補償

22.1. 研究の資金源及び利益相反

本臨床研究は、脳科学研究戦略推進プログラムの資金を用いて行った研究開発の成果にもとづいて行うものであり、本臨床研究実施の資金源は厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業））である。

本臨床研究に関与する者と、資金を提供する者又は試験物提供者との間に開示すべき利益相反はない。

22.2. 臨床研究に関する費用負担

本臨床研究にかかる費用は、責任者（又は大阪大学医学部附属病院）が負担する。

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。

23. 臨床研究成果の帰属及び研究結果の公表に関するとり決め

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する。本臨床研究の結果は、総括報告書としてまとめることとする。また本臨床研究による結果は、研究終了後に必要に応じて論文又は学会発表として公表する。

公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。

24. 臨床研究実施体制

1)研究責任者

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
吉峰 俊樹	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 教授 06-6879-3650	臨床研究の総括

2)研究分担者

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
平田 雅之 (主任)	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 特任准教授 06-6879-3652	臨床研究の全般の計画・実施
望月 秀樹	大阪大学医学部附属病院 神経内科 教授 06-6879-3571	神経内科的評価・管理
齋藤 洋一	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 特任教授（兼任） 06-6879-3652	臨床研究の実施
貴島 晴彦	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 講師 06-6879-3652	臨床研究の実施
押野 悟	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 助教 06-6879-3652	臨床研究の実施
松下 光次郎	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 特任講師 06-6879-3652	臨床研究の実施

柳澤 琢史	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 助教（兼任） 06-6879-3652	臨床研究の実施
菅田 陽怜	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 特任研究員 06-6879-3652	臨床研究の実施
モリス シェイン	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 医員 06-6879-3652	臨床研究の実施
影山 悠	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 医員 06-6879-3652	臨床研究の実施
井上 洋	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 脳神経感覚器外科学講座 脳神経外科学教室 医員 06-6879-3652	臨床研究の実施

3)研究協力者

(1)大阪大学医学部附属病院協力者

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
林 行雄	大阪大学医学部附属病院 麻酔科 科長、診療局、長病院教授 06-6879-3131	手術時の麻酔とその事前・事後評価
洪田 達史	大阪大学医学部附属病院 麻酔科 助教 06-6879-3131	手術時の麻酔とその事前・事後評価
藤野 裕士	大阪大学医学部附属病院 集中治療部 副部長（兼）講師 06-6879-5824	集中治療