

神経機能修飾装置に関する評価指標－総論

1. はじめに

脳科学の進歩により脳機能の解明が進み、神経疾患の治療として薬剤だけでなく、パーキンソン病に対する脳深部刺激療法 (DBS)、難治性疼痛に対する大脳皮質電気刺激療法、難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法等の神経刺激療法が臨床応用されている。また経頭蓋磁気刺激療法 (TMS) 等の非侵襲的治療方法についても臨床研究が数多く行われている。最近では人工感覚器の研究開発が国内外で行われ、ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) の研究の活発化により、脳神経信号を解読して思い通りに外部機器を制御することが可能になりつつある。

このような状況下において、脳神経機能に対する医療機器の開発は新たな時代に入り、我が国でもオンデマンド型 DBS、在宅療法用の TMS、頭蓋内植込み電極を用いた BMI 装置、完全植込み型人工網膜、神経刺激による循環器調節装置等の研究開発が行われている。

このような状況を踏まえ、各種の神経刺激装置及び BMI を利用した神経機能補助・代行装置をまとめて神経機能修飾装置と定義し、本装置に対する科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の評価を、適正かつ迅速に進めるために、本評価指標を作成した。

本評価指標は総論と各論で構成されており、総論では各装置に共通する事項を概説し、各論で各装置特有の事項を記述することにより、種々の神経機能修飾装置に対応できるよう配慮した。また、この評価指標は平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」と同時に使用することを前提として作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、筋・神経系 (中枢神経又は末梢神経) の神経信号を計測して外部機器を制御する装置、筋・神経系を刺激することにより神経・筋機能を修飾、代替又は補助する装置等といった神経機能修飾装置に適用されるものである。

神経機能修飾装置とは、対象となる神経・筋組織の内部又は近傍に設置又は埋め込まれ、電気/磁気刺激又は神経信号計測によって、疾病の治療、予防的な処置、機能回復の促進、機能代償を図ることを目的とする装置であり、例えば脳刺激装置、脊髄刺激装置、人工網膜、脳刺激型人工視覚、迷走神経刺激装置、神経筋接合部や筋肉を直接刺激する装置、運動機能補助・代行装置、意思伝達補助装置、環境制御装置等を指す。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、(脳神経系に直接刺激を与える、又は脳神経系における電気的変化を直接取り出す機能を有する医療機器である) 神経機能修飾装置を対象とするものであり、今後の研究・技術開発によるその著しい進歩が予想されることを勘案し、現時点で考えられる問題点、留意すべき事項について示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

神経機能修飾装置の評価にあたっては、対象とする疾病の治療目的及び方法に応じた個別の装置特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

装置に関して、以下の事項について説明すること。

- ・装置の起源、又は開発の経緯
- ・国内外での使用状況
- ・設計開発とシステムの原理
- ・品目仕様 (システム全体のサイズ及び重量)
- ・考慮すべきリスクと新たに期待できる効果

特に、当該装置は、脳神経系に直接的・間接的に作用する医用電気機器であることから、そのリスクを鑑みて、以下に示す当該装置に関する資料等を利用してシステムの原理、装置の仕様、使用方法等を詳細に説明することが望ましい。

- ・全体図
- ・設計図
- ・ハードウェアのブロック図
- ・ソフトウェアのブロック図
- ・回路図
- ・全ての部品に関する情報
- ・電氣的仕様 (関連資料)
- ・機械的仕様 (関連資料)
- ・作用部位の装置 (電極等) に関する情報 (チャンネル数、サイズ、間隔、電極材料、絶縁材料、柔軟性、コーティング厚や露出面積)
- ・ケーブル部に関する情報 (接続方法、金属材料、絶縁 (コーティング) 材料)
- ・バッテリー及び充電装置に関する情報

なお、各要素部品に関しては、必要に応じて上記資料を用い、形状、構造及び原

理として示された内容との対応関係が明らかとなるようにし、その規格を示すこと。特に、当該装置は脳神経系に何らかの形で作用するものであるため、その作用の中心となる、あるいは脳神経系と直接接触する要素部品及びその材料に関しては詳細に説明すること。

品目仕様には、品質、安全性及び有効性の観点から、「形状、構造及び原理」に相当しない事項について記載し、引用可能なものがあればその求められる規格を示すこと。引用可能なものが無い場合には、その適用部位、使用方法等に基づき適切な試験方法を設定し示すこと。

(2) リスクマネジメント

当該装置のリスクマネジメント（JIS T 14971 参照）及び品質マネジメント（JIS Q 13485 又は医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理に関する省令参照）を行うこと。特に、以下の2点について明らかにすること。

- ・リスク分析実施体制
- ・重要なハザード

ただし、これらの規格に従うこと以上に他の規格を用いることが適当と判断する場合は、その理由を明確に示すとともに上記に準じた形でのリスクマネジメントを行うこと。

また、患者に継続的に使用される装置の場合には、システム全体の安全性や患者のQOLが確保されているかという観点から、以下の事項に対する影響の可能性について示す。

- 1) 日常の行動：座位、立位、歩行、走行、転倒時
- 2) 移動環境：車等の振動、航空機等の気圧変化
- 3) 植込み装置、体外装置、ドライブライン等の皮膚、臓器、器官の圧迫
- 4) 装置の振動
- 5) 荷重負担：バッテリー、駆動制御装置等
- 6) アラーム：種類、表示、一定時間の安全性の確保、患者教育
- 7) 環境：電磁波、温度等

(3) 非臨床試験

治験の開始に当たって、以下に示す *in vitro* 評価、*in vivo* 評価を通して、システムの信頼性・耐久性、物理的・機械的安全性、生物学的安全性等の評価を適切に行い、臨床使用の妥当性を検討すること。なお、関連する規格や法令に基づいている方法と大きく異なる手法で評価を行った場合には、その仕様、設計開発とシステムの原理等と明確に関連づけてその方法の妥当性を明確にすること。

1) *In vitro* 評価

当該装置で使用されている材料のうち、植え込まれるものと被験者に接触する全ての材料については、(詳細な仕様を)物質名及び化学式を明らかにする。それら以外に装置に使用されている全ての材料については、一般名を明らかにすること。

上記材料のうち、被験者に接触する全ての装置部品については、その接触部位、期間に応じたそれらの原材料の生物学的安全性を適切に評価すること。(平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号通知及びISO 10993-1:2009 (JIS T 0993-1)) (同一の製造プロセスを経た同じ材料についての文献や試験データをもって代替することも可能な場合がある。)

装置及びその装着ツールの完成品における以下の各事項に該当する場合において、具体的なデータ又は考察をもってその妥当性を明らかにすること。(必要に応じて、JIS T 0601-1 や JIS T 0601-1-1 等も参照のこと。)

① 神経機能修飾方法の妥当性

- a) 神経系への作用は直接か、間接か
- b) 作用手段(電気、磁気、その他)
- c) 作用部位の設定
- d) 代替法の有無と、有る場合にはその代替法と比較してリスク/ベネフィットに基づいた装置使用の妥当性

② 神経系に作用する装置部分の性能、安全性、信頼性

- a) 作用装置の材質及び性能と使用条件・目的との関係
- b) 治験において計画している刺激値の範囲
- c) 刺激波形等の設定(単極であるか双極であるか、単相性か二相性か)
- d) 刺激パルスの各相における注入密度、注入量、周波数、波形と duration 等(電極の場合には、電荷注入密度、注入電荷量、最大電圧、注入電荷のバランスをとる機能の有無と種類、複数の電極における同時刺激時の安全性)
- e) 作用装置埋植時における耐久性、腐食性、密閉性

③ 刺激制御装置の性能、安全性、信頼性

- a) 患者の状態に応じた刺激調節機構
- b) ホットスポットを含めて生体組織に火傷を与える発熱の有無
- c) 信頼性及び安全性を確保するための具体的な対策
- d) 患者への負荷を計測又は推定出来るシステムの付与(例としては、電気刺激の刺激回数、刺激強度が安全域を超えていないかどうかを計測もしくは推定できるシステム等が挙げられる。)
- e) パルス制御のロジックの有無とその妥当性の確認
- f) 目的に応じて設定した装置制御プログラムの妥当性
- g) 電極インピーダンスの短期的及び長期的な変動に対する対策

- ④ エネルギー関連装置（電池、経皮エネルギー伝送装置、電気コネクタ、ケーブル等）の性能、安全性、信頼性
- a) 電池容量（植え込まれた電池を含む。）、電池寿命及び再充電回数の限界の妥当性
 - b) 電池の充放電時、経皮エネルギー伝送装置の伝送時の発熱
 - c) 電池破裂や腐食による液漏れ等に対する安全対策
 - d) 電気コネクタの長期耐水性（体内の場合）、耐衝撃性（体内、体外）
 - e) 経皮エネルギー伝送装置の体外コイルの固定方法、位置ずれに対する対策
 - f) ケーブルの体内、体外での耐屈曲耐久性
 - g) 経皮エネルギー伝送装置と体内電池との間の切り替えの扱いやすさ
- ⑤ その他、装置全体に求められる性能、安全性、信頼性
- a) 緊急時セーフガード機構の妥当性
 - b) 可視光、電磁気等干渉時における適合性（使用する装置から生じる電磁気の放射・干渉が、「重度の身体的損傷」「その他の装置の作動不全・故障」を引き起こさないということを合理的に保証できること、あるいはそのような不具合を引き起こさないようにするための合理的手段を示すこと。（JIS T 0601-1-2 及び平成 14 年 8 月 30 日付け医薬審発第 0830006 号通知）植込み部に関しては、外部電磁界による電氣的影響に対する感受性のために、機器の動作不良、機器への損傷、機器の発熱によるものであれ、又は患者内に誘導電流密度の局部的増大を引き起こすことによってであれ、どのような危害も引き起こさないことを示すこと。（ISO 14708-3）
 - c) 使用方法を想定した適切な滅菌と一定期間の無菌性（平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 347 号通知、平成 12 年 7 月 18 日付け医薬審第 877 号通知、ISO 11135-1、ISO 11137-1 及び ISO 13408-1）（EOG 滅菌時にはその残留量（平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 353 号通知及び ISO 10993-7）
 - d) 装置全体の絶縁性

なお、これらに関するデータを得るための各種試験は、可能な限り生体内環境を模倣した条件下、あるいはそれよりも過酷な条件下で実施することが望ましいが、それら以外の条件下で実施した場合も含め、選択した試験条件の妥当性を明確にすること。

2) *In vivo* 評価（ISO 14708-1, -3、ISO 10993-1 等）

動物試験においては、植込み装置、関連部品及び電極の神経組織に対する影響を評価することが望ましい。動物試験を適切に行うため以下の項目に留意し、その設定や手法選択の詳細を明らかにするとともにそれらの妥当性も明らかにすること。

- ・試験プロトコールと目的
- ・動物種、系統、使用動物数も含めた試験計画（長期間の複数の動物での評価を含んだ計画を立てることが望ましい。）
- ・刺激レベルとレート
- ・刺激効果確認試験（その刺激によって期待される効果が確認可能な場合。）
- ・植込み対象部位の組織評価
- ・植込み前後での神経機能評価
（当該神経機能だけでなく、影響を受けうる他の神経機能に関する評価を含む。）
- ・試験データ解析方法

また、試験結果を受けて装置設定及び評価手法の変更が必要となった場合、その理由と妥当性を明確にすること。

なお、当該装置による刺激が装置と直接接触する局所の脳神経系に与える影響を検討するため、装置を動作させた状態で以下の動物試験を行うこと。

① 短期試験

48時間以上にわたる電極テストを行うこと。（動物は鎮静剤を与えてもよい。）テスト後には組織評価を行うこと。また、傷害を与えうる最小の刺激を明らかにするため、最小単位の動物数で種々の条件下での急性試験を行い、傷害を与える条件を明らかにするとともに刺激を受けた部位の組織評価を行う。

② 長期試験

植込み型装置の場合、装置を動物の神経組織に対して6か月は植え込み、取り出し後には植込み対象部位に加えて周辺組織の組織評価も行うこと。また装置が腐食や絶縁の悪化によって故障しないかどうかも評価すること。但し、実際の植込み期間や刺激条件については、機器の適用方法や特性に応じて適切に設定しその妥当性を示すこと。

(4) 臨床試験（治験）

1) 医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器GCP）の遵守

治験はヒトを対象として行われるものであり、必要な非臨床試験が十分に行われて臨床使用の妥当性が確認された機器を用いて、被験者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的に適正に実施されなければならない。具体的には「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成17年厚生労働省令第36号：医療機器GCP）を遵守して治験を行う。

2) 評価

次世代型神経機能修飾装置の治験の評価は、使用目的と目標とする使用期間に応じた性能を妥当なリスク内で示すことを適切にデザインされた治験のデータに基づいて行う。よって、予め、治験で実施する各試験全てのプロトコール、市販後の使用成績を追跡するための調査計画及びそれらの方法が科学的に正しいことを詳細に治験計画書として提示することが求められる。なお、医療機器の臨床的な安全性、有効性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによって妥当な評価が可能な場合には臨床試験の実施を必要としない場合もある。具体的には、平成20年8月4日付け薬食機発第0804001号通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」を参照すること。

3) 治験計画書

① 基本的な事項

治験計画書においては、以下の事項を明確に示すこと

- ・装置の安全性と耐久性をサポートするデータ
- ・提案する治験をサポートする非臨床段階の試験結果
- ・対象患者に対する他の治療法との違い
- ・治験におけるコントロール群（新たに対照群を設定する場合や、これまでに得られているレトロスペクティブなデータを用いる場合等）の設定及びその妥当性
- ・対象患者と疾患群を含む適応基準
- ・試験のタイプ（例：主試験、拡張試験、フィージビリティ試験。また、マスキング、ランダム化、比較のために用いる対照群もしくはシヤム群を含むか否か等も明記。）
- ・対象患者の追跡調査に予定する合計期間
- ・対象患者の予定登録数とその妥当性を示す科学的根拠
- ・調査施設の数や基準
- ・参加研究者（わかる範囲で。）
- ・対象患者の選択基準、除外基準（試験期間中の除外基準も含む。）
- ・具体的かつ客観的な臨床目標として記載する安全性と有効性（該当する神経機能の改善）の主要エンドポイントとその妥当性を示す科学的根拠
- ・副次エンドポイント（例えば該当する神経機能の主観的評価等）とその妥当性を示す科学的根拠
- ・対象患者の該当する神経機能の術前・術後評価のための試験内容とスケジュールを含む研究計画
- ・試験方法
- ・対象患者で試験を予定する各種パラメータの試験条件：神経刺激装置の場合には刺激範囲、頻度、強度等、神経計測装置の場合には、計測する神経信号の種類、部位、計測方法等

- ・研究者及び医療スタッフに対する装置の使用法と管理法、患者管理法及びデータ集積を含む治験プロトコールの実施に関する教育計画
- ・データ集積及び解析における参加施設間差を生じない対策方法
- ・重大な有害事象発生時又は臨床上の利益がないと判断された場合における治験の中止に関する基準
- ・データ集積を完全にかつ良質に行なうためのモニタリングシステム、施設訪問の頻度及びデータ収集の責任者等の事項を含む具体的なモニタリング方法

② 治験対象

基本的には、代替治療法が存在しない、又は代替治療法での有用性が十分とは言えない患者に対して、医学的に有用性が期待できる場合に、神経機能修飾装置の治験の対象とすること。よって、患者選択のための基本となる臨床的基準は、各装置の適用疾患ごとに関連学会や有識者により適切に設定することとするが、必ず代替治療法の有無を考慮して設定すること。

③ 使用目的と適応条件

神経機能修飾装置の使用目的は、代替治療法が存在しない、あるいは代替治療法での有用性が十分でない適応疾患患者の症状を緩和することである。当該装置は個々の疾患に応じて作製され、その疾患に応じた適応条件及び除外基準を設定する必要があるため、その詳細を各論において規定する。

④ 症例数と実施期間

a) 症例数

基本的には治験の目的に応じた科学的な根拠がある数が求められる。ただし、適応疾病によっては対照群を設定し難い、また患者数が少ない等の状況があることも考慮して妥当な治験計画をたて、評価可能で実施可能な症例数を設定すること。なお、比較対象をおく場合には統計学的に症例数を設定する必要があることに留意すること。また、信頼できる海外データは症例数設定に勘案できるものとする。なお、追跡調査を行う際に脱落があった後でも統計的に有意な対象患者数での長期データを提出するために、十分な初期数での対象患者登録をすること、長期間にわたる承認申請後の長期フォローアップ試験及び承認後の製造販売後臨床試験に対応できる準備をすることが望ましい。長期追跡調査を含む試験では、追跡調査への同意をすべての対象患者で取得することが望ましい。

b) 期間

安全性を考慮したフェージビリティ試験を実施した場合は各装置に応じて適切な時期に評価を行うこと。その後、継続して使用目的に応じた検討を行うこと。Pivotal study においては治験の目的に応じたエンドポイントを適切に設定する

こと。また、医療機器においては、多数例・長期間の使用後に、試験期間中では観察されなかった問題が明らかになる場合もあることから、承認後においても使用対象患者の評価を継続すること。

⑤ エンドポイント設定

a) 安全性

少数の対象患者による初期のフェージビリティ試験を実施した場合にはそれとは別に、合併症や潜在的な長期有害事象を捉えるための安全性エンドポイントを明らかにするべきである。医学文献より得られた類似の手技の有害事象に関する累積的、永続的な発生率に基づいて、全ての有害事象が目標値を超えないように、安全性エンドポイントを設定することが望ましい。累積有害事象発生率と設定した目標値についてはその科学的根拠を提示すべきである。これにより、当該調査に対する最低限許容可能な安全閾値が確立される。さらに、主試験の統計解析計画には、計画したサンプルサイズにより、安全性の合理的保障を証明するエンドポイントを評価するのに十分な患者数が得られることを示すべきである。

b) 有効性

装置の有効性を示すための測定基準として、装置の適用前に対象患者の神経機能を記録しておくこと。神経機能に重度な障害を有する対象患者は、神経機能の検査において結果が日間変動する傾向があるため、装置の有効性解析結果を混乱させる可能性があることに留意すること。また、変動をある程度の範囲で収めるため、適用患者の対象年齢を定めておくことが有用である可能性にも留意すること。

主要エンドポイント

該当神経機能の主要エンドポイントは、装置の有効性の裏付けとして、対象患者の検査成績に関して定量性を持たせるものとする。具体的な検査名・方法については各論にて述べるが、それらの検査を装置に応じて適切に用いることが望ましい。いずれのエンドポイントも

- ・当該装置適用前の該当神経機能の残存機能を示し、装置の適用後のその変化を明確に示すことが可能
- ・精神面の健康状態評価が可能

となるように設定しなければならない。また、合併疾患の症状変化も、主要エンドポイントとなる。なお、その許容範囲も、適用される装置毎に予め設定しておくこと。いずれのエンドポイントも、その科学的妥当性が説明できなければいけない。

副次エンドポイント

副次エンドポイントは、対象患者の実生活での能力に関する定性的な記述を与えるものとする。副次エンドポイントとしては対象患者のADLもしくはQOLについてなんらかの改善を証明するものが適切であろう。具体的な評価方法については各論で述べるが、ADLやQOLに関するアンケートや、ADLやQOLを評価できる検査等を装置に応じて用いることが望ましい。

⑥ 実施医療機関

試験数を考慮した適切な施設数とする。施設の資格要件は、装置の目的、適応疾患等に応じて設定する。(各論参照)なお、いずれの神経機能修飾装置を使用する場合においても、対象疾患と関連する部局が有機的に連携して総合的な治療体制が稼働している施設であること。

⑦ 治験データの取得方法

臨床的な安全性、有効性の判断を優先する。侵襲的検査は最小限にする。

⑧ 治験中の有害事象が生じた時の対応

あらかじめ有害事象の定義及び各有害事象発生時の対応を明確にしておくこと。また、有害事象発生頻度が多い場合の治験の継続、中断、又は中止に関する基準を明確にしておくこと。

⑨ 安全性評価

有害事象の項目毎にその評価結果を具体的かつ明確に示すこと。

⑩ 最終評価 (有用性の評価)

治験の目的及び適応に応じた期間、良好なQOLを保ちながら生存し、装置ごとに使用目的に応じた科学的に妥当な有用性を認めること。(詳細は各論の記載を参照すること。)

5. 試験結果の報告 (構成内容)

申請書には、装置の試験結果として以下の事項を含めること。

- ・非臨床試験 (*in vitro* 及び *in vivo*)
- ・臨床試験 (治験)
- ・その他必要な生体外試験
- ・関連するすべての文献情報
- ・その他の未発表の情報

ただし、全ての試験について、目的、方法、結果、結論を記載すること。また、デ

ータについては、最小値、最大値、平均値、標準偏差を記載することとし、各結論が装置の安全性や性能を支持するものであるかどうかについて十分に説明すること。

【関連規格及び参考資料】

1. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
2. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
3. 平成 16 年 7 月 20 日付け薬食発第 0720022 号厚生労働省医薬食品局長通知「薬事法第二条第五項から第七項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（告示）及び薬事法第二条第八項の規定により厚生労働大臣が指定する特定保守管理医療機器（告示）の施行について」（クラス分類通知）
4. JIS T 14971 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用
5. JIS Q 13485 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項
6. 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）
7. 「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 37 号）
8. 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
9. 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
10. JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価—第 1 部：評価及び試験
11. ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk-management process
12. JIS T 0601-1:1999. 医用電気機器—第一部：安全に関する一般的要求事項(IEC 60601-1 Ed. 2)
13. JIS T 0601-1-1:2005. 医用電気機器—第一部：安全に関する一般的要求事項—第一節：副通則—医用電気システムの安全要求事項(IEC 60601-1-1:2000)
14. JIS T 0601-1-2:2002. 医用電気機器—第一部：安全に関する一般的要求事項—第二節：副通則—電磁両立性—要求事項及び試験(IEC 60601-1-2:1993)
15. IEC 60601-1 Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance
16. IEC 60601-1-1 Medical electrical equipment - Part 1-1: General requirements

- for safety - Collateral standard: Safety requirements for medical electrical systems
17. IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
 18. 平成 14 年 8 月 30 日付け医薬審発第 0830006 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の電磁両立性に関する規格適合確認の取扱いについて」
 19. 平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 347 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「滅菌医療用具の製造（輸入）承認申請における滅菌に関する取扱いについて」
 20. 平成 12 年 7 月 18 日付け医薬審第 877 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「滅菌医療用具の製造（輸入）承認申請における滅菌に関する取扱いについて（その 2）」
 21. ISO 11135-1 Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
 22. ISO 11137-1 Sterilization of health care products - Radiation - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
 23. ISO 13408-1 Aseptic processing of health care products - Part 1: General requirements
 24. 平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 353 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値の取扱いについて」
 25. ISO 10993-7 Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
 26. ISO 14708-1 Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
 27. ISO 14708-3 Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 3: Implantable neurostimulators
 28. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 36 号）
 29. 平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」

神経機能修飾装置に関する評価指標—各論

(1) 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 装置

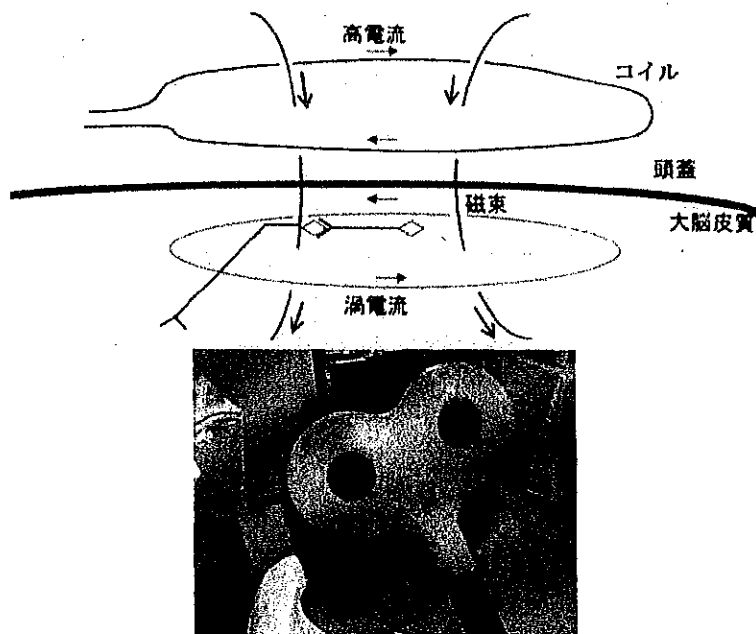
1. はじめに

高齢化社会に伴って増加する脳卒中、中枢変性疾患、慢性疼痛等に対して、現在の医療では限界があり、障害が残存することはまれではない。このような患者に対して、ADL 及び QOL を改善する新しい治療機器が望まれる。反復経頭蓋磁気刺激 (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; rTMS) は非侵襲的に脳機能を変化させることが可能であり、このような神経疾患に対して広く臨床応用が進むことが期待される。本法の主な対象疾患と患者数は、脳血管障害 (片麻痺) で 170 万人、不随意運動症のパーキンソン病 12.6 万人、ジストニア 1.9 万人、難治性疼痛で 5-10 万人、難治性てんかんで 10 万人、薬物治療抵抗性うつ病で 50 万人程度が見込まれる。rTMS は世界中で臨床研究が進んでおり、治療機器として早期に確立される可能性が高い。rTMS 装置は他の体内植込み型ニューロモジュレーション機器と異なり体内に植え込む必要がなく簡便に使用可能である。原則的には総論に準じるが、ここでは rTMS 装置について総論に追加すべき事項について述べる。

2. 本各論の対象

対象とする rTMS 装置は以下のようなものである。

本装置は本体及びコイルから成るが、コイルを支持又は固定する機構が含まれていることが望ましい。本体のコンデンサに蓄電し、これを用いてコイルにパルス電流を流す。この結果、コイルによって生成される磁束が急激に変化し、この磁束変化を妨げるべくおこる渦電流で脳が刺激される (図)。



本装置は世界中で広く臨床研究が行われている。治療的な使用では反復して脳に刺激を与えることで脳の興奮性を変化させることができ、治療効果を生む。1 Hz 以下の場合を低頻度刺激、1 Hz を超える場合を高頻度刺激と呼ぶ。また、theta burst stimulation (TBS) や quadripulse stimulation (QPS) といったパターン刺激法も研究されている。コイルの形状は平円形、8 の字型、ダブルコーン (double cone) 型等がある。刺激の限局性にすぐれる 8 の字型コイルが用いられることが多い (写真)。

本装置は患者が一台を専有して使用する場合以外に、一台で複数の患者に使用される場合も想定される。また、同じ装置が複数の疾患に適応がある場合も想定される。

3. 本各論の位置づけ

原則的に総論によるところとする。

4. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

機器の特性、すなわち、コイルに流れる電流 (時間的変化、向きを含む。) と生成される磁束の時間的変化、生成される磁場の 3 次元形状等を明らかにすること。

(2) リスクマネジメント

原則的に総論に準じて行う。

(3) 非臨床試験

1) *In vitro* 評価

生成される磁場の頭部での 3 次元分布をコンピュータシミュレーションにより示すことが望ましい。

2) *In vivo* 評価

すでに多数例で安全に臨床使用が行われている機器と同等の電氣的・磁気的特性を持つ装置であることを示し、さらに適用する刺激条件 ((4) - 3) - ①参照) の妥当性・安全性が既存の文献に基づいて証明できる場合は、動物試験を省略してもよい。この特性は接続するコイルにより異なること、有害事象の発生は刺激条件で異なることに留意する。

(4) 臨床試験 (治験)

1) 医療機器の臨床試験の実施基準（医療機器 GCP）の遵守

原則的に総論に準じて行う。

2) 評価

原則的に総論に準じて行う。

3) 治験計画書

① 基本的事項

治験を実施するときの対照としてシャム刺激（偽刺激）を用いるが、この方法には2種類ある。コイルを垂直に立てる等して頭蓋内に電流が誘導されないようにする簡便な方法と、刺激の出ないコイルを頭皮に密着させるとともに刺激音を出すためのコイルを頭部近傍に置き、さらに実刺激と同様の感覚を被験者に与えるために頭皮を電気刺激する realistic sham 刺激がある。刺激条件として、以下の事項を明らかにする。

- ・ 刺激強度とその設定方法（運動閾値を基準として、その何%の刺激で行うかを定めることが多い。この場合、閾値の決定方法も明らかにする。）
- ・ 刺激部位とその同定方法
- ・ コイルの置き方、固定方法
- ・ 刺激頻度（frequency）
- ・ 刺激時間（train duration）：連続的に行う一連の刺激時間
- ・ 各 train の間隔（時間）：1 train のみであれば不要
- ・ 以上を1セッションとして、1日のセッション数
- ・ 複数の部位で刺激する場合は、その順序や各部位の刺激条件
- ・ 週の適用日数、継続する週数 等

② 治験対象

rTMS は脳血管障害（片麻痺）、不随意運動症（パーキンソン病、ジストニア）、難治性疼痛、難治性てんかん、薬物治療抵抗性うつ病等の通常の治療で十分な効果が得られない神経・精神疾患が適応となる。

③ 使用目的と適応条件

患者の脳を反復して磁気刺激することで、脳の興奮性を変化させ、症状の軽減を図ることが目的である。rTMS 単独だけでなく、rTMS にリハビリテーション訓練等を組み合わせることで十分な治療効果が得られる場合も想定される。

口以外の頭部に金属を持つ者、心臓ペースメーカー装着者、薬物治療ボン

プ留置者には禁忌である。また、主幹動脈閉塞による脳梗塞、頭部外傷後、脳腫瘍、てんかん患者（既往も含む。）ではけいれん発作誘発に十分注意し、適宜脳波検査を行うことが望ましい。妊婦、乳幼児については rTMS による明確な恩恵がある場合に限り考慮される。

④ 症例数と実施期間

a) 症例数

原則的に総論に準じて行う。

b) 期間

即時（適応中あるいは直後）に効果が発現する場合、ある期間の継続的使用で効果が発現する場合等、効果発現時期はさまざまであると考えられる。目的とする治療効果に応じて適切な期間を定めること。従来報告では rTMS の短期的な効果をみたものが主であり、長期間の連用による影響は不明なことが多いことに留意する。このため承認後の継続調査が必要になることがある。

⑤ エンドポイント設定

a) 安全性

有害事象としてはけいれん発作の誘発が最も重要である。世界で少なくとも 16 例でけいれん発作誘発が確認されている。高頻度刺激や TBS ではより誘発されやすいとされている。安全と考えられる刺激条件が提言されており、その一部をあげると、運動閾値の 90% 及び 100% の刺激強度では 1Hz 刺激で 1800 秒、5Hz で 10 秒、10Hz で 5 秒、20Hz で 2.05 秒、25Hz で 1.28 秒であるが、130% の刺激強度では 1Hz で 50 秒、5Hz で 10 秒、10Hz で 2.9 秒、20Hz で 0.55 秒、25Hz で 0.24 秒と安全な刺激時間が短縮する。また、日本臨床神経生理学会脳刺激法に関する委員会からは 1 週間に計 5000 回の刺激を上限とすることが提言されている（2007 年 11 月）。なお、これらのガイドラインを遵守してもけいれん発作が誘発される可能性は皆無ではないことに留意する。

その他の有害事象としては、コイルから発生する音による聴力障害、失神、局所の痛み・頭痛・不快感、認知機能・神経心理学的機能の変化等が知られている。

b) 有効性

主要エンドポイント

広く用いられている客観性のある評価方法が望ましい。現時点で使用されることが多いものを以下に挙げる。(他の評価方法の使用を制限するものではない。)

【脳血管障害】麻痺側手指運動機能 (タッピング等)、標準失語症検査、行動性無視検査

【不随意運動症】パーキンソン病統一スケール (UPDRS)、書字機能

【疼痛】疼痛尺度、マギル疼痛質問票

【てんかん】臨床症状としての発作回数、脳波でのスパイクの出現回数

【うつ病】Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)

rTMS の効果は多岐にわたる可能性があり、運動障害の指標と精神障害の指標等主要エンドポイントが複数となる場合がある。

副次エンドポイント

ADL の指標として、Barthel 指数又は FIM (Functional independence measure) が頻用される。QOL の指標としては SF-36 (Short Form 36) 日本語版[®]、日本語版 EuroQOL 等がある。ただしこれらの評価法で症状による生活の困難さを的確に表わすことができない場合は、必要に応じて他の評価法を用いたり、アンケートを作成したりしてもよい。

⑥ 実施医療機関

けいれん発作等の有害事象発生時に救急対応が可能な施設において治験を実施する。

⑦ 治験データの取得方法

原則的に総論に準じて行う。

⑧ 試験中の有害事象が生じた時の対応

原則的に総論に準じて行う。

⑨ 安全性評価

原則的に総論に準じて行う。

⑩ 最終評価

rTMS は単なる機能の改善 (例えば麻痺の改善) だけでなく、ADL や QOL の改善にむすびつくものでなければならない。rTMS を受けるための時間的・身

体的・精神的負荷や有害事象の発生等を考慮して、最終的な有用性を判断しなければならない。

5. 試験結果の報告（構成内容）

原則的に総論に準じて行う。

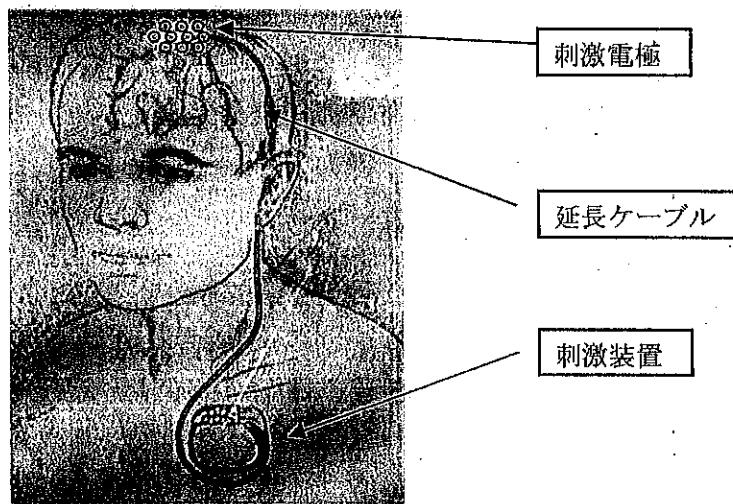
神経機能修飾装置に関する評価指標—各論 (2) 運動機能回復のための大脳皮質刺激装置

1. はじめに

近年、脳卒中後の片麻痺患者に対する大脳皮質運動野刺激の効果が報告されている。しかし、これは一時的な植込みによる刺激の効果について検討したもので、慢性植込みによる慢性刺激の効果について検討する必要がある。また、脳卒中後の運動麻痺の治療としてのリハビリテーションに大脳皮質運動野刺激を加えることによって、多くの運動麻痺患者に対する福音をもたらすものと考えられている。このような臨床的背景にもとづき、運動機能回復のための大脳皮質刺激装置に関する品質、安全性及び有用性の評価を適正かつ迅速に進められるよう、本各論を評価指標に含める。

2. 本各論の対象

本各論は、運動麻痺患者に対する大脳皮質運動野刺激装置を対象とする。この大脳皮質刺激装置は、脳卒中後の運動麻痺を回復させる目的で大脳皮質運動野の慢性刺激を行う装置であり、刺激電極、延長ケーブル、慢性植込み型刺激装置からなる。



本装置の刺激電極を大脳皮質運動野の硬膜外腔に留置し、前胸部皮下に植え込んだ刺激装置と延長ケーブルで結線し、慢性刺激を行うことによって、脳卒中後の運動麻痺を改善させることを目的としている。

3. 本各論の位置づけ

慢性脊髄刺激装置、脳深部刺激装置と同様に、装置を慢性的に体内に植え込み、大脳皮質運動野の慢性刺激を行うものであるが、これまでのように疼痛や

不随意運動の治療を目的としたものではなく、運動麻痺を改善するための装置である。

4. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

開発の経緯

大脳皮質運動野刺激が運動機能回復に有効であることが報告されている。これまでの報告例は、リハビリテーションに合わせて一時的に刺激を行うものであり、運動麻痺を改善するための慢性植込み型刺激装置は開発されていない。これまでは、脳深部刺激装置を用いて大脳皮質刺激を行っていたため、大脳皮質刺激に有用な陽極を用いた単極刺激が困難であり、プログラムされた時間間隔で多数の刺激点を順番に刺激するような機能は備えていない。また、刺激電極の種類も不十分であった。本装置は大脳皮質の慢性刺激を目的として開発されたものであり、大脳皮質刺激に適した刺激電極の開発も同時に行なう。

(2) リスクマネジメント

疼痛の制御を目的としたこれまでの大脳皮質運動野刺激では、僅かであるが100Hz程度の高頻度刺激によって痙攣を誘発する可能性が報告されている。また、50Hz以下の刺激を用いることによって安全に大脳皮質刺激を行うことができることも報告されている。「神経機能修飾装置に関する評価指標—総論」のリスクマネジメントの項に従い、大脳皮質運動野の長期刺激の安全性について検討すること。

(3) 非臨床試験

1) *In vitro* 評価

本装置に用いる電極は、長期間の硬膜外留置を行っても安全であること。

刺激装置は、単極刺激と双極刺激が選択でき、単極では陰極のみならず陽極刺激も行えるものとする。また、適切な刺激頻度、パルス幅、刺激強度を選択することができることが望ましい。さらに、刺激装置は電池を内蔵しており、長期間の刺激を行うことができるものとし、必要な場合には充電によって繰り返し使用できることが望ましい。

2) *In vivo* 評価

① 短期試験

動物試験において大脳皮質運動野慢性刺激を行い、大脳皮質に対する影響を検討する。刺激は50Hz以下の刺激頻度を用い、運動閾値の80%強度の刺激

を行う。慢性刺激の部位についての組織評価ならびに植込み前後での神経機能評価：運動機能を評価する。また、神経に障害を与える最小の刺激強度を明らかにするため、種々刺激条件における最小単位の動物数を用いた急性試験を行う。（すでに他の治療法でデータがあるものは省略できることがある。）

② 長期試験

装置を動物の神経組織に対して可能な範囲でなるべく長期間（3 か月から6 か月）植え込み、取り出し後の埋植部位周辺組織の組織評価を行うこととする。また装置が腐食や絶縁の悪化によって故障していないかどうかも評価することとする。（すでに他の治療法でデータがあるものは省略できることがある。）

(4) 臨床試験（治験）

1) 医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）の遵守

原則的に総論に準じて行う。

2) 評価

治験で実施する各試験相全てのプロトコール、市販後の使用成績を追跡するための調査計画及びそれらの方法が科学的に正しいことを詳細に治験計画書として提示することが求められる。

3) 治験計画書

① 基本的な事項

原則的に総論に準じて行う。

② 治験対象

当該装置は、てんかんの既往がなく脳卒中後の運動麻痺を呈する症例を対象とする。ただし、原疾患に対する急性期の治療が終了していない症例は除く。

③ 使用目的と適応条件

当該装置は脳卒中後の運動麻痺を呈する症例の運動麻痺回復を目的として、大脳皮質運動野を慢性刺激するための装置である。

④ 症例数と実施期間

a) 症例数

当該装置の検討に必要な症例数を行う。また、本検討には対照群を設けることは倫理上困難であるので、特に求めない。また、信頼できる海外データは症例数設定に勘案できるものとする。なお、追跡調査への同意をすべての対象患者で取得することが望ましい。

b) 期間

けいれんの有無、全身状態、運動機能を術後、6か月前後まで継続的に記録する。

⑤ エンドポイント設定

a) 安全性

当該装置使用後に対象患者の運動機能を評価する。また、脳波検査を行い、てんかん活動を自発するようになっていないか、さらには精神面の健康評価についても行うこと。

b) 有効性

当該装置を用いた有効性の検討では、対照群を設けるのが困難である。このため、運動機能の検討については、術後に1か月単位で刺激のON-OFFを交互に行うクロスオーバー試験を行う。運動機能の指標としては、Fugl-Meyer Scale, Modified Rankin Scaleに加えて、タッピングのスピード、歩行速度の変化等についても検討する。

⑥ 実施医療機関

これまでに大脳皮質運動野刺激の十分な経験を有する施設を選択し、当該装置の検討が可能な数施設で行う。

⑦ 治験データの取得方法

各施設で運動機能回復についてのクロスオーバー試験を行い、この結果を集計する。

⑧ 治験中の有害事象が生じた時の対応

けいれん等の有害事象が生じた場合には刺激を中止して、その治療を優先する。また、その原因について検討し、安全性を確保することに努める。

⑨ 安全性評価

有害事象の項目毎にその評価結果を具体的かつ明確に示すこと。

⑩ 最終評価（有用性の評価）

最終的な有効性の評価についてまとめる。

5. 試験結果の報告（構成内容）

当該装置を用いた各種試験の目的、方法、結果、結論をまとめる。