

神経機能修飾装置に関する評価指標—各論

(3) 人工視覚装置

1. はじめに

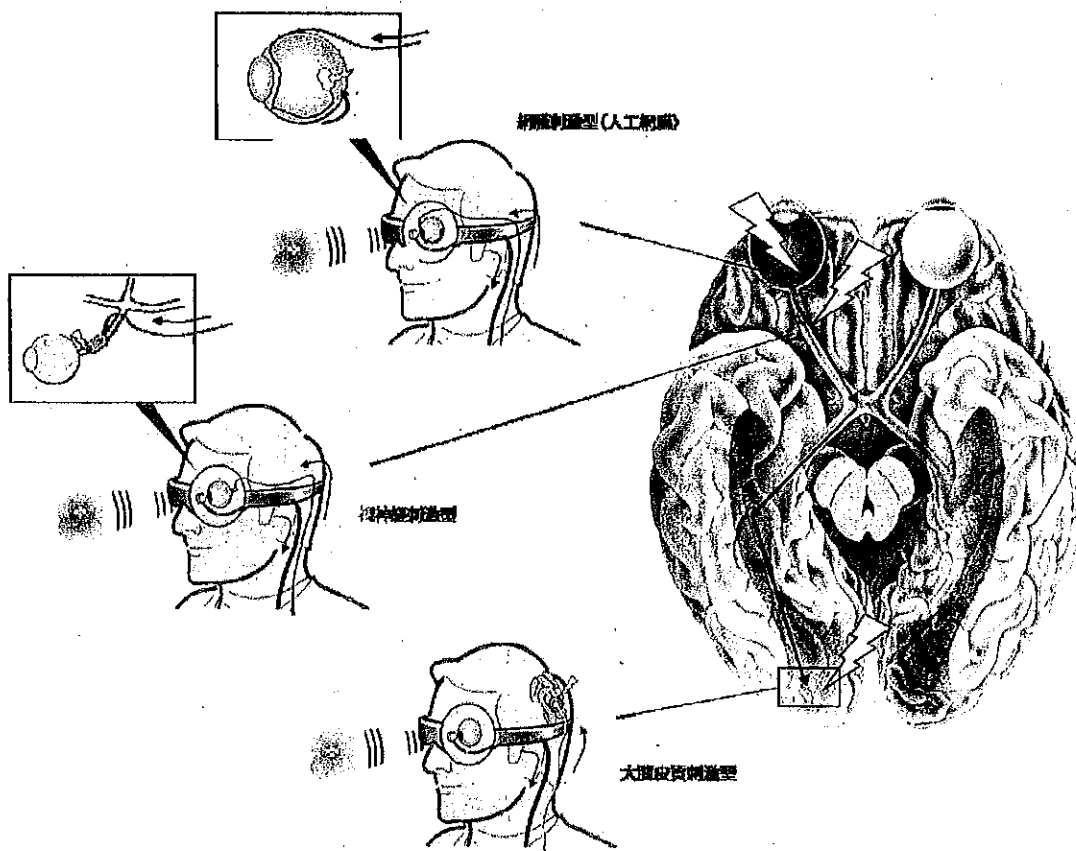
近年の眼科学における診断技術と治療法の進歩は目覚ましく、かつて難治と言われた眼疾患の多くが治療可能となってきた。しかし、視細胞の機能が喪失した網膜色素変性や瘢痕期加齢黄斑変性等をはじめとする網膜変性疾患に対しては有効な治療法がないのが現状であり、我が国での失明原因の上位を占めている。最近、このような疾患に対して視覚回復の一つとして、人工視覚システムの開発が行なわれている。その様な情勢において、人工視覚システムの品質、安全性及び有効性の評価を、適正かつ迅速に進められるよう、本各論を評価指標に含める。

2. 本各論の対象

神経網膜、視神経、又は、大脳皮質を電気刺激することにより、最終的に大脳皮質視中枢における神経細胞の興奮を誘導し、視覚の構築を図ることを目的とする装置（神経機能修飾装置）に適用される。

基本的には、網膜上、網膜下、脈絡膜上等の眼球内、脈絡膜上腔又は眼球壁のいずれかに電極を設置するタイプ、視神経に刺激電極を設置するタイプ、大脳皮質を直接又は間接的に刺激するタイプがあるが、その他、視覚経路にかかわる神経組織を刺激するものも含む。逆に、皮膚感覚等で視覚の代用を目指すような、視覚神経経路以外の刺激を行うものは含まない。

参考までに各種視覚装置の例を示す。



(人工臓器 35 卷 3 号 348-351, 2006 年より一部改変)

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

原則的に総論に準じて行う。ただし人工視覚装置に特有な以下の点に留意する必要がある。

- ・ヒトの目や頭のサイズのバリエーションに、インプラントのデザインがいかに対応するかの説明。
- ・刺激電極に組み込まれている光検出装置、又は、ビデオカメラ等のセンサーに関し、解像度、センサーの形状、センサーの位置、視野、その他の視覚情報取り込み能力等の説明。
- ・センサーで取り込んだ画像情報の処理機構（薄暮時や夜間の画像からのコントラスト調整等）及び装置の説明。
- ・外部端子、送信器、送信用コイル、画像処理装置と接続する方法 等。

(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

原則的に総論に準じて行う。ただし人工視覚装置に特有な以下の点に留意する必要がある。

- ・ 網膜電図 (electroretinogram: ERG)、視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP)、又は、電気誘発電位 (electrical evoked potential: EEP) のような視覚誘導反応試験の結果を示すことが望ましい。
- ・ 有効性の指標として、動物での行動試験や大脳皮質での細胞興奮等から、視力・2点弁別の視角推測値を示すこと等が望ましい。
- ・ 特に装置の埋植部又は接触部を含む、眼球及び網膜の組織検討結果 (長期は6か月以上が望ましい。) を示すべきである。大脳皮質を直接又は間接的に刺激するタイプは、眼球での安全性を示す必要はないが、代わりに、大脳組織に萎縮や変性が生じないことを示す必要がある。

(4) 臨床試験 (治験)

原則的に総論に準じて行う。ただし人工視覚装置に特有な以下の点に留意する必要がある。

- ・ 主要エンドポイントとして、以下に挙げる安全性及び有効性を示す必要がある。慢性の治験は6か月以上の経過観察を行うことが望ましい。
- ・ 安全性としては、具体的に、眼内、眼周囲、及び人工視覚装置埋設範囲に、感染や炎症、瘢痕、萎縮が生じていないこと等を組織学的に示すこと。また、眼圧上昇が生じると残存する神経節細胞が細胞死・神経軸索の萎縮に陥り、当該装置を使用しても視覚再生効果が得られなくなるので、眼圧上昇その他の神経節細胞死を誘導するような病変 (例えば、網膜剥離や眼内増殖) が生じないことを確認することが望ましい。大脳皮質を直接もしくは間接的に刺激するタイプは、眼球での安全性を確認する必要はないが、代わりに、MRI等を用い、大脳の萎縮や変性が生じないことを確認することが望まれる。また、けいれん発作・てんかん発作の誘発や感染の兆候がないことを示すことが望ましい。
- ・ 有効性としては、視力改善等視覚機能改善の程度を示す。そのために、植え込み前の患者の残存視機能の評価方法と評価データを示す。また、患者の精神状態を含めた付随する病態を検査することで、適応や除外を決定する基準を示す必要もある。視力評価としては、低視力視力表、格子視力を用いた視力が測定可能であれば、その変化を示す。

- ・副次エンドポイントとして、患者の Low vision の状態での機能性の評価結果を示す。目的とする物体の方向が判るか、手に取ることができるか、離れた目標への独歩移動が可能か等を示す。日常生活の評価、生活の質のアンケートを施行し、その結果を示す。刺激によって見えるホスフェンの空間的地図を作成し示すこと等が望まれる。また、神経保護効果が見られるようであれば、そのことを示唆する視野や視力測定結果を追記する。
- ・その他、視機能評価のための臨床でのフォローアップの具体的計画、長期臨床試験のための考慮を示す。

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

(4) カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激による 術中血圧制御装置

1. はじめに

全身麻酔や脊椎麻酔、又は体外循環時の術中の血圧管理技術は、手術の成否のみならず、生死を左右する重要な医療技術である。しかし、今なお、術中血圧管理における過誤から植物状態になる症例や虚血による心機能障害のため重篤な後遺症におちいる不幸な症例が後をたたない。その理由の一つとして、これらの手術時には、血圧の迅速な制御に大きな役割を果たしている自律神経によるフィードバック制御機構、すなわち動脈圧反射系の機能が麻酔薬等により抑制されることがあげられる。そのため、少量の出血により、予期せぬ血圧低下を生ずることがある。

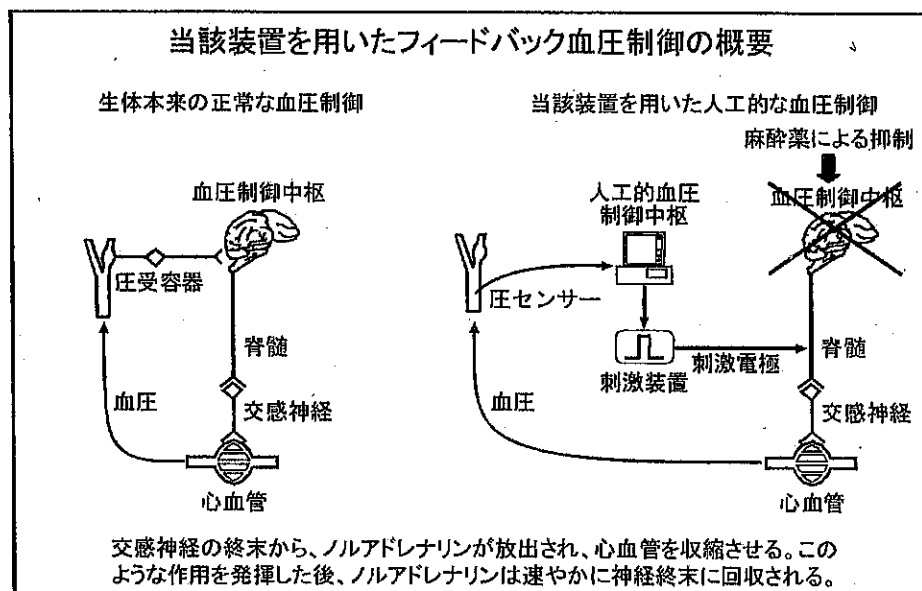
血圧低下後に急速輸液・輸血、又は昇圧薬を投与しても、血圧回復には一定の時間を要するため、その間に、脳や心臓等重要臓器の灌流障害が生ずる危険がある。また、従来の輸液・輸血・昇圧薬による血圧管理は、投与速度や量の判断に関するヒューマンファクタによりその成否が左右されることから、より迅速で精度の高い血圧管理技術が求められる。さらに、麻酔科医等のマンパワー不足を補うためにも、フィードバック制御技術を取り入れることにより、ある程度のオートメーション化を図ることが可能になり、臨床のニーズに応えられる。

以上のような臨床的背景に基づき、カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激による術中血圧制御装置に関する品質、安全性及び有効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、カテーテル型硬膜外電極を用いた脊髄電気刺激による術中血圧制御装置を対象とする。

基本的な装置の構成(図に例示)は、体外電気刺激装置とカテーテル型硬膜外電極である。体外電気刺激装置には、血圧モニターからの血圧信号が入力され、フィードバック制御論理にしたがって、刺激強度が決定され、カテーテル型硬膜外電極を通じて脊髄交感神経が刺激される。このようなフィードバック制御機構が動作中に、出血性低血圧が生じた場合には、自動的に脊髄電気刺激頻度が増加する。脊髄交感神経はその電気刺激の強度に応じて、神経終末からノルアドレナリンを放出し、速やかに血管を収縮させ、迅速な昇圧反応を導く。



3. 本各論の位置づけ

当該装置は、脊髄に電気刺激を加えるが、脊髄の機能を回復させることを目的としたものではない。脊髄交感神経機能が温存されている対象者が麻酔薬等により脊髄機能が抑制され、術中血圧が不安定になることを防止するために使用される。したがって、当該装置の評価にあたっては、「神経機能修飾装置に関する評価指標—総論」に加えて、循環機能に関する科学的な検討が必要になる。

4. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

総論の基本的事項の項に従い、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。

(2) リスクマネジメント

総論のリスクマネジメントの項に従い、(1) 過度の循環器応答（血圧の急上昇等）、(2) 神経損傷、(3) 誤作動への対応を含めて検討すること。

(3) 非臨床試験

総論の非臨床試験の項に従う。以下は対応する総論に対する特記事項である。

In vivo 評価

<短期>

- ① 当該装置は、術中の血圧制御を目的として使用されることから、短期試験として、1時間の連続した電気刺激を行い、神経に傷害を与えうる最小の刺激強度をあきらかにするため、種々の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。
- ② 使用時に想定される最大の刺激強度を用いた刺激試験を、想定される最長の総刺激持続時間の2倍の時間行い、安全性を検討する。

(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

原則的に総論に準じて行う。

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、脊髄刺激による血圧の制御が必要になる可能性のある患者を対象とする。ただし、その前提条件として、以下の患者要因と麻酔要因がともに満たされていること。

- ・患者要因：脊髄交感神経の機能が温存されていること。
- ・麻酔要因：脊髄交感神経刺激に対する反応性を低下させる作用のある α 遮断薬等が使用されていないこと。

③ 使用目的と適応条件

当該装置は、全身麻酔下手術において、大量出血や一過性血圧低下が予想される場合に使用される。

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) 実施期間

当該装置は、術中使用に限定されているため、実施期間は特に設けない。

ただし、使用後の長期有害事象の有無についての評価は、一般的神経学的診断法を用いて、1か月間行うことが望ましい。

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脊髄機能を評価し安全性について評価する。

b) 有効性

当該装置は、術中血圧の安全管理のために用いられるため、有効性の評価においては、当該装置を用いることによって、術中血圧がいかに安全管理されたかを評価しうる測定基準として、次のような項目を設ける。

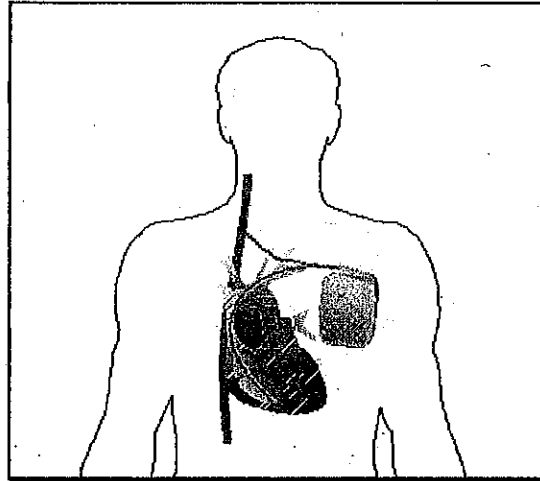
- ・ 血圧値の安全域外値の時間積分量
- ・ 輸血量
- ・ 昇圧薬の使用量及び使用頻度

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

(5) 迷走神経刺激による心不全治療



1. はじめに

脳機能、神経機能の修飾のために神経の電気磁気刺激が用いられている。その中で自律神経を刺激することで種々の臓器に対する効果器応答をもたらすことができる。代表的な応答としては循環器系への応答を惹起した制御するものであり、循環器系の応答はダイナミックな応答を治療上必要とすることも多くニューロモジュレーションによるアプローチが有効である。

心不全では、交感神経過活動と迷走神経活動消退の生体応答が長期に続き、心機能をさらに悪化させ高い死亡率に結びついている。従来 of 心不全治療に加えて、人為的に迷走神経を刺激する治療法が開発され臨床応用に向けて研究が進んでいる。そのため、迷走神経に対する神経刺激装置に対する品質、安全性及び有効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、迷走神経系を賦活化することにより、その求心性及び遠心性情報を修飾し、交感神経過活動と迷走神経活動消退を是正して心不全の長期予後を改善するための装置（神経機能修飾装置）を対象とする。

基本的には迷走神経を直接電気刺激するものを指すが、場合によっては、他の神経系や他の部位を電気刺激することによって間接的に迷走神経活動を増加させるものも対象に含む。

迷走神経電気刺激による心不全治療には長期の常時的な治療が必要なために、通常、神経刺激装置はジェネレータ、リード、電極をすべて体内に植え込まれ

るものであり、体外のプログラマにより無線等で動作条件を変更できるものが望ましい。また装置の小型化や長寿命化のために体外より定期的に電力を伝送できるものも対象に含む。迷走神経以外の部位を間接的に刺激する装置としては、体表や体表に近い皮下や筋内の部位を刺激する装置が対象に含まれ、そのような装置は体外に置かれ、電気刺激は時間設定により定期的に行われる。

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

原則的に総論に準じて行う。ただし、迷走神経の直接電気刺激装置は、体内完全植込みのハイリスク機器であること、オンデマンドや時間設定による定期的な刺激でなく常時的に刺激を行うこと、刺激条件によっては過度の循環器系の応答をもたらすこと等からシステムの原理、装置の仕様、使用方法等を詳細に説明すること。体外に置かれる装置についてはこの限りではない。

(2) リスクマネジメント

原則的に総論に準じて行う。その中で、重要なハザードとして(1) 過度の循環器応答(徐脈、不整脈、低血圧等)(2) 連続刺激による神経損傷(3) ソフトウェア誤作動への対応を含めて検討すること。

本装置は患者に継続的に使用される装置であるため、日常の行動、移動環境、皮膚・臓器・器官の圧迫、装置の騒音、振動、荷重負担、アラーム、電磁波・低温等の環境等の与える影響についても検討すること。体外に置かれる装置については、日常の行動、移動環境、皮膚・臓器・器官の圧迫、荷重負担、アラーム、電磁波・低温の項は、この限りにない。

(3) 非臨床試験

原則的に総論に準じて行う。以下は対応する総論に対する特記事項である。

1) *In vitro* 評価

① 神経機能修飾方法の妥当性

- ・作用部位の設定：刺激部位の差異は主作用を得るために必要な刺激条件と副作用の出現頻度や程度と関係するため、迷走神経刺激の詳細な部位を特定することが望ましい。

② 神経系に作用する装置部分の性能、安全性、信頼性

- ・ 刺激方向の設定（バイポーラであるかモノポーラであるか、モノフェイジックかバイフェイジックか）：神経束に3つ以上の電極を接触させ、2つの電極で刺激を行い、他の電極を用いて陽極ブロック等の方法を用いて求心性又は遠心性のみの刺激を行う設定をする場合がある。その場合には、刺激が意図する方向と意図しない方向にそれぞれどの程度伝達されるのかを見積もることが望ましい。
- ・ パルスの各フェーズにおける注入密度、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）：神経束に3つ以上の電極を接触させた場合の同時刺激時の安全性評価を行うことが望ましい。

③ 刺激制御装置の性能、安全性、信頼性

- ・ 患者の状態に応じた刺激制御機構：迷走神経刺激に伴う過度の循環器系応答を把握した際の神経刺激条件の変更機構・アラーム、徐脈に対するペーシング等のバックアップ、不整脈時のアラームを備えること。電極インピーダンス異常時の神経刺激条件の変更機構・アラーム、異常な神経刺激条件の検出・アラーム等の必要性は合理的な根拠に基づいて検討すること。
- ・ 患者への負荷を計測又は推定出来るシステムの付与：心拍数測定等による過度の循環器系応答の把握ができるモニターを備えること。定期的電極インピーダンス測定等の必要性は合理的な根拠に基づいて検討すること。
- ・ 目的に応じて設定した装置制御プログラムの妥当性：患者の状態に応じて制御プログラムを外部プログラムによって変更可能であることが望ましい。

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

- ・ 体内電池を含めた電池容量、電池寿命及び再充電回数の限界の妥当性：電池容量低下にともなう不適切な迷走神経刺激治療は心不全の悪化につながる可能性があるために、電池容量の低下に対するアラーム機能、バックアップ電源機能、定期受信時のモニター機能・緊急充電機能等を検討すること。

- ・ペーシングや除細動等の他の電気刺激装置との併用時（同一装置が多機能である場合を含む。）における他機能との残存電池容量の合理的分配についても検討することが望ましい。
- ・ペーシングや除細動等の他の電気刺激装置との併用時（同一装置が多機能である場合を含む。）において、ある機能が他機能に影響しないこと。またある機能の電極破損（短絡、断線）時にも他の機能に影響しない機構を検討することが望ましい。

⑤ その他、装置全体に求められる性能、安全性、信頼性
原則的に総論に準じて行う。

2) *In vivo* 評価

- ・刺激効果確認試験：迷走神経刺激による心不全治療の真の刺激効果は生存率の改善であるが、生存率との改善との関連がすでに知られている種々の代理エンドポイントの改善によって効果の確認とすることも検討する。その場合、複数の比較的独立した代理エンドポイントがいずれも改善することを示すことが望ましい。代理エンドポイントとしては、左室機能（左室駆出率、左室径、左室重量等）、血行動態（心拍出量、左室拡張末期圧等）、神経体液性因子（ノルエピネフリン、エピネフリン、アンジオテンシン、BNP、TNF- α 等）、自律神経機能（心拍変動、圧反射感受性等）から選択し組み合わせて用いることができる。代理エンドポイントの選択に当たってはその指標を選択した合理的理由を記載すること。
- ・植え込み前後での神経機能評価：迷走神経機能は主としてその効果器応答で評価される。しかし効果器応答の評価方法が十分に確立していない場合には、電極装着部位より上流よりの電気刺激による下流への刺激伝達の程度によって評価することも検討する。これらの評価では植え込み前の同種の評価結果をもとに比較検討を行う。

(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

原則的に総論に準じて行う。

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

本装置は、原因にかかわらず、重症化した心不全患者を対象とする。重症心不全の治療においては一般に複数の治療法を併用し、個々の既存治療法はそれぞれ有効性が認められているものの予後は不良である。本装置に対する治験対象は他の心不全治療との併用を排除しない。対象者は NYHA 機能クラスや左室駆出率等の重症度によって選択する。(選択基準は一律に定めない。)

③ 使用目的と適応条件

本装置は重症化した心不全患者において悪化している自律神経バランスを改善し、心不全の進行を防止してその予後を改善することを目的として使用する。

④ 症例数と実施期間

原則的に総論に準じて行う。フィージビリティ試験を各症例について 6～12 か月行った後に、次の段階の試験に進むことが望ましい。

⑤ エンドポイント設定

a) 安全性

迷走神経の刺激による心臓以外への臓器の作用として起こる可能性のある有害事象としては、嘔声、咳、息苦しさ、嚥下障害、のどや首の違和感、のどの痛み、吐き気、嘔吐等が知られている。これらのうち、咳、のどの痛み、嘔声、嚥下障害等は迷走神経刺激によるてんかんの治療においても見られている。これらのうち呼吸困難、嚥下障害や吐き気、嘔吐にともなう摂食量の低下が生じる場合は、迷走神経刺激治療を行うべきではない。

b) 有効性

迷走神経刺激による心不全治療では、総論記載の「神経機能」を「心機能（関連する神経体液性因子の濃度を含む。）」と読み替える。本装置による治療は基本的に既存治療法に追加するものであるため、対照は既存治療法とすることが望ましい。

主要エンドポイント

迷走神経刺激による心不全治療では真のエンドポイントは生存率（全死亡率、心血管死亡率、突然死の率）、入院回避率（全入院、心不全による入院）、心移植や補助人工心臓装着率、心移植候補への登録率やこれらの組合せとすることが多いが、治験の相によっては代理エンドポイントを用いた解析を検討することができる。代理エンドポイントとしては、左室機能（左室駆出率、左室径、左室重量等）、血行動態（心拍出量、左室拡張末期圧等）、運動機能（最大酸素摂取、最大運動負荷、6分間歩行等）、呼吸機能（換気／代謝比、酸素摂取／負荷比、運動時や睡眠時の周期性呼吸）、神経体液性因子（ノルエピネフリン、エピネフリン、アンジオテンシン、BNP、TNF- α 等）、自律神経機能（心拍変動、圧反射感受性等）より適宜選択して用いることができる。これらの中で対象とする心不全患者の重症度に応じて、真のエンドポイントとの相関や因果関係の大きさを勘案し、なるべく独立した複数の機能を選択して代理エンドポイントとして用いることが望ましい。代理エンドポイントの選択に当たってはその指標を選択した合理的理由を記載すること。代理エンドポイントによる解析の場合でも、有害事象に関する検討と組み合わせて評価することが望ましい。

副次エンドポイント

心不全患者における質問紙法による QOL 評価方法（CHQ、MLHQ、QUAL-E、MacNew）は種々開発されており、迷走神経刺激による心不全治療においてもそれらを適宜組み合わせて使うことができる。また副次エンドポイントに加えて、サブグループ解析を行うことが望ましい。特に他の治療法との組合せに関するサブグループ解析は有用な情報を与える。

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

(6) ブレインマシンインターフェイス

1. はじめに

(1) 背景

ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) とは脳とコンピュータとの間で情報をやり取りすることにより、外部機器を制御したり脳に感覚情報を入力したりして、身体機能の一部を補完ないし強化する技術である。近年、その実現性が明らかになりつつあり、高齢者や障害者の日常生活を支援し、自立に役立つと考えられているものである。ブレイン・コンピュータ・インターフェイス (BCI) と呼ばれることもある。BMI は計算機脳科学や多チャンネル神経活動計測・解析を中心とする神経科学の進歩により、約 10 年前より注目が高まり、現実味がでてきたものであり、今後、開発が急速に加速すると考えられる重要な分野である。

(2) 目的

BMI は様々な要素技術が有機的に統合されて初めて完成するものである。その発展は人類や社会に革命的影響を与えると予想される重要な技術であるが、特に医療分野は BMI が最初に実用化される分野の一つと考えられる。そこで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。作成にあたっては、最も早期に実用化が期待される BMI 装置として環境制御や運動・コミュニケーション機能補填に用いられるものを主な対象とした。さらに侵襲性の観点からは、開発・臨床試験（治験）に時間を要し、早期より対応が必要な体内植込み型の BMI を主な対象とした。

本各論では体内植込み型の BMI による環境制御や運動・コミュニケーション機能補填装置について、総論で記述されていない装置特有の事項を記述する。

2. 本各論の対象

このガイドラインは、神経系（中枢神経又は末梢神経）の信号を計測して、その信号を解読し、患者の意図にそって外部機器やコンピュータを制御することにより、環境制御や運動・コミュニケーション機能を補助・代行する装置のうち、体内植込み部分を有する装置に適用される。装置としては、筋電信号計測を併用するものや、神経系をはじめとした人体への刺激によりフィードバックを行い、代行・補填機能を補助する機能を有するものも含まれる。

3. 本各論の位置づけ

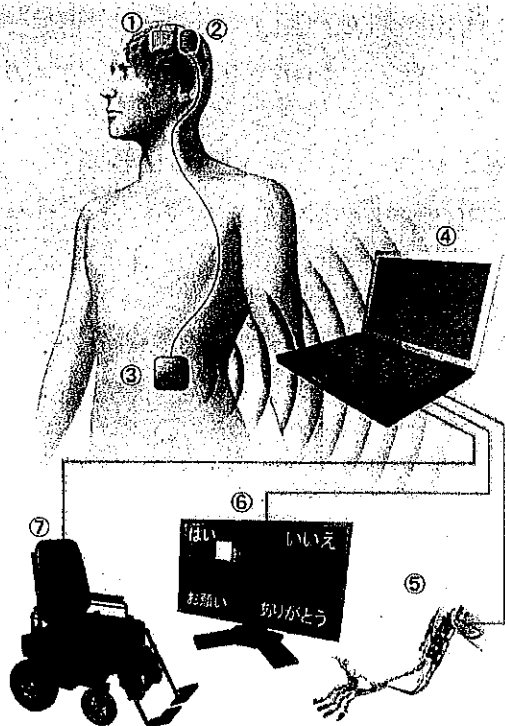
ブレインマシンインターフェイスは神経機能修飾装置の中でも特に今後の研究・技術開発によるその著しい進歩が予想される分野である。したがって、評価にあたっては、対象とする疾病に応じた個別の装置特性を十分理解した上で、審査時点での研究

開発の進展状況を勘案し、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。

4. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

装置についての説明は総論に準じて行う。体内植込み型 BMI 装置は体内植込み部分と体外部分に大きく2つに分けられるが、そのそれぞれについて総論の記述に準ずるものとする。基本的な装置構成の例を図示する。



- ①植込み電極
- ②頭部ケーシング
脳信号計測装置
- ③腹部ケーシング
非接触充電装置
バッテリー
ワイヤレスデータ通信装置
- ④体外処理用コンピュータ
- ⑤ロボットアーム
- ⑥意志伝達補助・代行装置
- ⑦電動車いす

1) 体内植込み部分

- ・植込み電極
- ・脳信号計測装置
- ・ワイヤレスデータ通信装置
- ・非接触充電装置
- ・バッテリー
- ・ケーブル
- ・ケーシング

2) 体外部分

治験で使用を想定する体外装置の全てについて記述すること。

- ・ワイヤレスデータ通信装置
- ・体外処理用コンピュータ（神経信号解析や外部機器制御等を行う。）
- ・運動機能補助・代行装置
ロボットアーム、電動車いす、嚥下・咀嚼補助装置等
- ・意志伝達補助・代行装置

カーソル制御や文字や画像を表示することで意志伝達を補助・代行する装置等

・環境制御装置

家庭電化機器等を操作する装置

(2) リスクマネジメント

原則的に総論に準じて、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。ただし、これらの規格に従うことができない可能性がある部分については、これらに準じた形でのリスクマネジメントを行うこととする。

本装置を利用する対象患者の特性をよく考慮してリスクマネジメントを行うこと。例えば本装置の対象患者は重度四肢麻痺や意志伝達困難な状態であることが想定され、重大なハザードが発生した場合に患者自身では応急対応が困難な場合があるので、リスク回避の方法やハザード発生時の復旧方法等対応可能な方法を考慮すること。また臥位や座位で利用される場合が多いことに留意し、皮膚・臓器・器官への圧迫による影響の可能性を考慮すること。

(3) 非臨床試験

原則的に総論に準じて行う。

申請書には、以下の *in vitro* 評価、*in vivo* 評価を含めることとする。含めない場合には、その理由を記載することとする。

1) *In vitro* 評価

原則的に総論に準じて行う。

本装置は体内埋植部分の消費電力が大きくなることが予想される。消費電力が大きい場合には、特に以下の項目に関して十分な対策と評価を行うこと。

④ エネルギー関連装置の性能、安全性、信頼性

- a) 体内電池を含めた電池容量、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

対象患者の特性を考慮し、特に総論の以下の項目に関して十分な対策と評価を行うこと。

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) 可視光及び電磁気の放射、MRI 適合性

MRI に対する適合性については、植込み部分に関してのみ適用され、体外部分には適用されない。

植込み電極を利用した刺激を行わない場合、*in vitro* 評価に特に総論の以下の項目を含める必要はない。

- ② 神経系に作用する装置部分の性能、安全性、信頼性
 - b) 治験において計画している刺激値の範囲
 - c) 刺激方向の設定
 - d) パルスの各フェーズにおける注入密度、注入量、周波数、波形と duration 等
- 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制御機構
 - 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
 - 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

但し、項目③に関しては、計測装置・体内外のデータ通信装置としての性能、安全性、信頼性を確保するため以下の項目を新たに設定する。

- ③' 計測装置・体内外のデータ通信装置の性能、安全性、信頼性
 - a) 生体組織に火傷を与える発熱の有無
 - b) 信頼性及び安全性を確保するための具体的な対策
 - c) 計測精度の妥当性
 - d) データ通信の信頼性と通信エラーが生じた際の対策

2) *In vivo* 評価

原則的に総論に準じて行う。

植込み電極を利用した刺激を行わない場合、動物試験のレポートに特に以下の項目を含める必要はない。

- ・ 刺激レベルとレート
- ・ 刺激効果確認試験

① 短期試験

電極に対して刺激を行わない場合、短期の電極テストを省略できる。

② 長期試験

原則的に総論に準じて行う。

(4) 臨床試験 (治験)

原則的に総論に準じて行う。

治験計画書について

① 基本的な事項

- ・対象患者に対する他の治療法との違い

現時点での代替治療法とその問題点、BMI装置の必要性は、適応疾患と症状によって異なる。運動機能を補助・代行するための器具としては車いす・杖や義手・義足・装具等は広く普及しているが、全て運動機能の一部が失われた場合の補助・代行機器であり、運動機能が完全に廃絶した場合には活用できず、またその補助・代行機能も本来の身体機能と比較すると十分でない面がある。意志伝達を補助・代行するための機器はいまだスタンダードなものではなく、筋電信号、簡易脳波、脳血流、呼吸を利用したもの等種々のものが存在するが、精度や性能面で不十分である。総じて言えることは現在の代替治療法は患者のトレーニングを必要とし、本来の身体機能と比較すると劣る。

治験計画書には以上の点を踏まえて、対象患者に対する他の治療法との違いを明確に説明することが望まれる。

② 治験対象、及び、③ 使用目的と適応条件

環境制御や運動・意志伝達機能の補助・代行が必要とされる主な適応疾患を以下に列挙する。

- a) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋ジストロフィー等の神経筋難病
- b) 脊髄損傷
- c) 切断肢
- d) 腕神経叢損傷等の重度末梢神経障害
- e) 脳卒中

基本的には大脳皮質機能は大部分残存しているが、それより末梢の基底核、脊髄、末梢神経、身体の障害により大脳皮質の情報が身体に伝達されない状態が治療の対象となりうる。体内植込み型BMIの技術が初期段階では、筋萎縮性側索硬化症や脊髄損傷等により運動機能が廃絶し、身体が完全麻痺で発話もできない閉じこめ症候群の状態もしくはそれに近い状態にある患者が対象となる。技術が進歩して性能が向上すれば、障害のより軽い患者も対象となり、脊髄損傷、切断肢、腕神経叢損傷、脳卒中も漸次治療対象となると考えられる。

治験計画書には以上の点を踏まえて、目標とする装置の性能(エンドポイント)と適応基準の関係を明確に記述することが望ましい。

対象患者は意思疎通が困難な場合もある。そのような場合には治験に関する説明や治験への参加意志の確認は慎重に行うこと。(医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令第4章第4節 被験者の同意を参照すること。)

④ 症例数と実施期間

原則として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が、希少疾患で十分な症例数が確保できない場合には、適応患者数と他の代替治療法に比較

して有用性が優れているという根拠を示すことが望ましい。
計測安定性、習熟・訓練効果等長期留置による変化についても評価すること。

⑤ エンドポイント設定

原則的に総論に準じて行うが、今後急速な進歩が予想される分野であること、適応疾患により装置構成も異なること等を考慮すると、審査時点で必要に応じて、より詳細かつ具体的なエンドポイントを設定し、その根拠を説明することが望ましい。

a) 安全性

原則的に総論に準じて行う。

- ・外部装置の安全性については個々の装置の特性を考慮して個別に評価することが望ましい。
- ・神経倫理学的問題の評価
脳の可塑性に基づく予期せぬ脳活動の変調、及びそれに伴う副作用の有無個人の脳活動が外部に出力されることに起因する個人情報への影響や不利益

b) 有効性

有効性に関する諸要因（対象疾患、年齢、重症度、罹患期間等）についても検討することが望ましい。

主要エンドポイント

外部制御機器の操作性能を客観的に示す評価項目を外部制御機器毎に設定し、装置を利用しなかった場合、装置の各種パラメータをランダムに設定した場合等と比較する。また代替治療法がある場合にはそれと比較することが望ましい。

- ・ロボットアーム：操作精度、操作速度、一定の作業の所要時間・精度等
- ・電動車いす：停止・移動の正解率、方向変換の正解率等
- ・意志伝達補助・代行：カーソル移動の精度・速度、文字表示の正解率・速度等
- ・環境制御：機能選択の正解率、速度等

副次エンドポイント

生活の質（QOL）に関するアンケート調査や QOL 尺度等にて、QOL の改善を証明することが望ましい。QOL 尺度としては SEIQoL DW (Schedule for the Evaluation of Individual QoL-Direct Weighting) や ALSSQOL 等が挙げられる。

5. 試験結果の報告（構成内容）

原則的に総論に準じて行う。

整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標

1. はじめに

整形外科領域においては、生体植え込み型のインプラントは、薬事法上の医療機器として一定の幅、長さ、厚さ等が規定され、力学的安全性や生物学的安全性が確認された既製品として広く臨床応用され、我が国の医療及び国民の生活の質の向上に貢献している。しかし、患者の骨格及び骨形状には個体差があり、また患者個々の骨格構造及び症状等によっては既製品のインプラントでは対応できない場合がある。このような場合において、優れた個体適応性を有するインプラント、いわゆるカスタムメイドインプラントが必要とされる。カスタムメイドインプラントを臨床応用することは、優れた固定性、機能再建が可能となり手術成績の向上、低侵襲手術の実現、再手術の減少、早期リハビリテーションの実現、早期社会復帰等患者や医療関係者にとって有益である。

骨接合材料カスタムメイドインプラントが求められている背景には、インプラント製品の用途の多様化、開発コンセプトの複合化、製品の構造、表面処理等技術の高度化等から生体親和性の高いインプラントの開発が可能となってきたことがある。また臨床的にも通常のインプラントより医学的に優れた生体適合性を有するインプラントが求められている。特に、症例に応じて個別の要求を満足するインプラント、すなわち症例に必要とされた加工を加えた個体適応性に優れたカスタムメイドインプラントの臨床応用を通じて、患者、医療関係者の必要性を満たすことで、長期にわたり優れた臨床成績を獲得することは、患者及び医療関係者のみならず医療経済上も有益であると考えられる。

カスタムメイドインプラントの対象としては、骨接合材料、人工関節等が考えられるが、本評価指標におけるカスタムメイドインプラントの範囲は、臨床的必要性が高い骨接合材料を中心に、基本的なカスタムメイドインプラントの必要事項を定めた。

また、人工股関節、人工骨頭、人工膝関節、人工肩関節、人工肘関節といった人工関節において様々な関節の骨形状に適応し、重大な骨欠損及び変形骨等に対して最適に成形されたインプラントが必要とされているため、これらの適応範囲、構造学的、力学的観点及び三次元構造等未解決の諸問題について今後さらなる検討が必要であると考えられた。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、整形外科用インプラントのうち、金属製骨接合材料（骨プレート、骨端プレート、髄内釘、Compression Hip Screw (CHS)、ショートフェモラルネイル及び骨ねじ等）を対象とする。

本評価指標においてカスタムメイドインプラントとは、患者個々の骨形状にあわせて基礎となる既製品の形状の一部変更したインプラントであって、承認書にその旨が記載されたものを対象とする。したがって、特定保険医療材料として、悪性腫瘍や再置換用等に用いられるカスタムメイド人工関節、カスタムメイド人工骨とは異なるものである。

なお、製造方法が基礎となる既製品と異なる場合については、本評価指標の対象としない。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい整形外科用インプラントを対象とするものであることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点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定されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

カスタムメイドインプラントの評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を持って柔軟に対応することが必要である。

また、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. カスタムメイドインプラントの承認申請書の記載事項

(1) 形状、構造及び原理

「形状、構造及び原理」に、カスタムメイドインプラントを作成し得る範囲を基礎となる既製品と区別し、明確に記載すること。

(2) 使用目的、効能又は効果

カスタムメイドインプラントは、次の場合に使用することができることとする旨を「使用目的、効能又は効果」に記載しておくこと。

- ① 医師が、既製品では十分な治療効果が得られないと判断した場合
- ② 医師が、既製品を使用した場合に比べ、大きな治療効果が得られると判断した場合

(3) その他

備考欄に「カスタムメイドインプラントを含む」と記載すること。

5. カスタムメイドインプラントの評価

(1) 製造技術の評価

基礎となる既製品での製造方法により製造可能であることを示すこと。

(2) 安全性の評価

カスタムメイドインプラントに必要な素材の基礎的な安全性（生物学的安全性等）を示すこと。既承認品のデータを用いることで省略する場合はその旨を説明すること。

(3) 力学的安全性の評価

力学的安全性は、基礎となる既製品に比べて劣らないことを示すこと。その方法として、以下に事例を示す。

- ① 各製品のガイドライン等に従い、力学試験又は Finite Element Analysis (FEA) により力学的安全性を示す。
- ② カスタムメイドインプラントの寸法が基礎となる既製品の範囲内である場合は、その旨を説明することにより、力学的安全性に関する資料は省略できる。
- ③ カスタムメイドインプラントが基礎となる既製品より、力学的に安全側への変更であることが明らかである場合は、その旨を以下の事例を参考に説明することにより、力学的安全性に関する資料は省略できる。

a) 骨プレート

- イ 幅の増加
- ロ 厚さの増加
- ハ 長さの変更
- ニ 穴数の減少
- ホ 穴位置の変更（長軸方向の変更は、両端方向。短軸方向は、中心へよせる。穴間距離は変更しない。）

b) 骨端プレート

- イ 幅の増加
- ロ 厚さの増加
- ハ 長さの変更
- ニ 穴数の減少
- ホ 穴位置の変更（長軸方向の変更は、両端方向。短軸方向は、中心へよせる。穴間距離は変更しない。）

c) 髓内釘

- イ 長さの減少
- ロ 直径の増加
- ハ 湾曲の曲率の減少
- ニ 回旋防止横止めスクリュー穴の減少

d) CHS

- イ 幅の増加
- ロ 厚さの増加
- ハ 長さの変更
- ニ 穴数の減少
- ホ 穴位置の変更（長軸方向の変更は、両端方向。短軸方向は、中心へよせる。穴間距離は変更しない。）

e) ショートフェモラルネイル

- イ 長さの減少

- ロ 直径の増加
- ハ ネイル部の曲率の減少（最大適合）
- ニ 回旋防止横止めスクリー穴の減少

6. 製造販売業者による準備と対応

製造販売業者は、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の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号、QMS 省令）、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 136 号、GQP 省令）、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 135 号、GVP 省令）又は医療機器の製造販売後の調査及び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 38 号、GPSP 省令）に基づく文書に、以下の事項を適切に記載し、これを遵守すること。

(1) カスタムメイドインプラントの設計

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づいて承認の範囲内でカスタムメイドインプラントの設計を行うこと。

(2) 製造販売業者が保管すべき資料

製造販売業者は、カスタムメイドインプラントを製造し、仕様を作成した医師に販売・授与するに当たり以下の資料を保管しておくこと。

- ① 仕様を作成した医師名
- ② 医師が作成した仕様書（患者の骨形状のデータを含む。）
- ③ 骨形状のデータに適合した設計になっていることを確認できる資料
- ④ 設計段階又は最終製品において、製品の形状が仕様書を満たすことを医師が確認したことを示す資料

(3) 有効性の評価

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づきカスタムメイドインプラントを臨床応用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得て設計したカスタムメイドインプラントと患者の骨形状を比較検討し、臨床的有効性について評価すること。

(4) 市販後調査

製造販売業者は、医師の協力を得てカスタムメイドインプラントの臨床使用後、その適応性の評価及び不具合情報等を収集し、必要に応じて承認事項一部変更承認申請や安全対策措置等を行うこと。

7. 使用上の注意

製造販売業者は、使用上の注意等に以下のことを記載すること。

- ① カスタムメイドインプラントは、既製品では十分な治療効果が得られない又は既製品を使用した場合に比べ、大きな治療効果が得られると医師が判断した場合のみに使用できること。

- ② カスタムメイドインプラントを使用する際にはあらかじめ担当医が仕様書を作成すること。
- ③ 医師は、仕様書を作成する際には、承認の範囲内で骨形状に適合させることで、カスタムメイドインプラントが軟部組織（神経、血管、筋肉等）と干渉しないよう及び関節周囲では関節の可動域制限の原因とならないよう考慮すること。
- ④ 医師は、仕様書を製造販売業者に提供すること。
- ⑤ 医師は、カスタムメイドインプラントを使用する前に、設計段階及び最終段階において、当該カスタムメイドインプラントが仕様書の内容を満たしていることを確認すること。
- ⑥ 医師は、製品の不具合や術中の臨床上の問題等により、カスタムメイドインプラントが使用できない事態に備え、既製品での対応を考慮した手術計画を準備する等あらかじめ対策を施すこと。
- ⑦ カスタムメイドインプラントは、患者個々に適合するよう設計されているため、使用しなかった場合でも他の患者に流用しないこと。
- ⑧ 医師は、カスタムメイドインプラントを使用するにあたり、使用の前後において、設計したカスタムメイドインプラントと患者の骨形状を比較検討し、臨床的有効性について評価すること。
- ⑨ 医師は、カスタムメイドインプラントの臨床使用後、その適合性の評価及び不具合情報等を収集し、製造販売業者に速やかに報告すること。
- ⑩ 医師は、仕様書を診療録等の患者記録とともに適切に保管すること。