

ブ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。従来の報告では 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 (たとえば麻痺の改善) 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（案）－各論

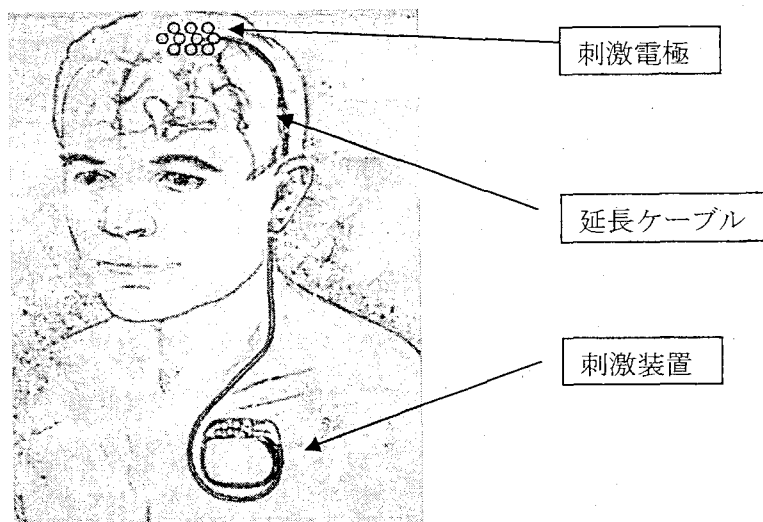
（２）運動機能回復のための大脳皮質刺激装置

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を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、コントロール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。

神経機能修飾装置に関する評価指標（案）－各論

（3）人工視覚装置

1. はじめに

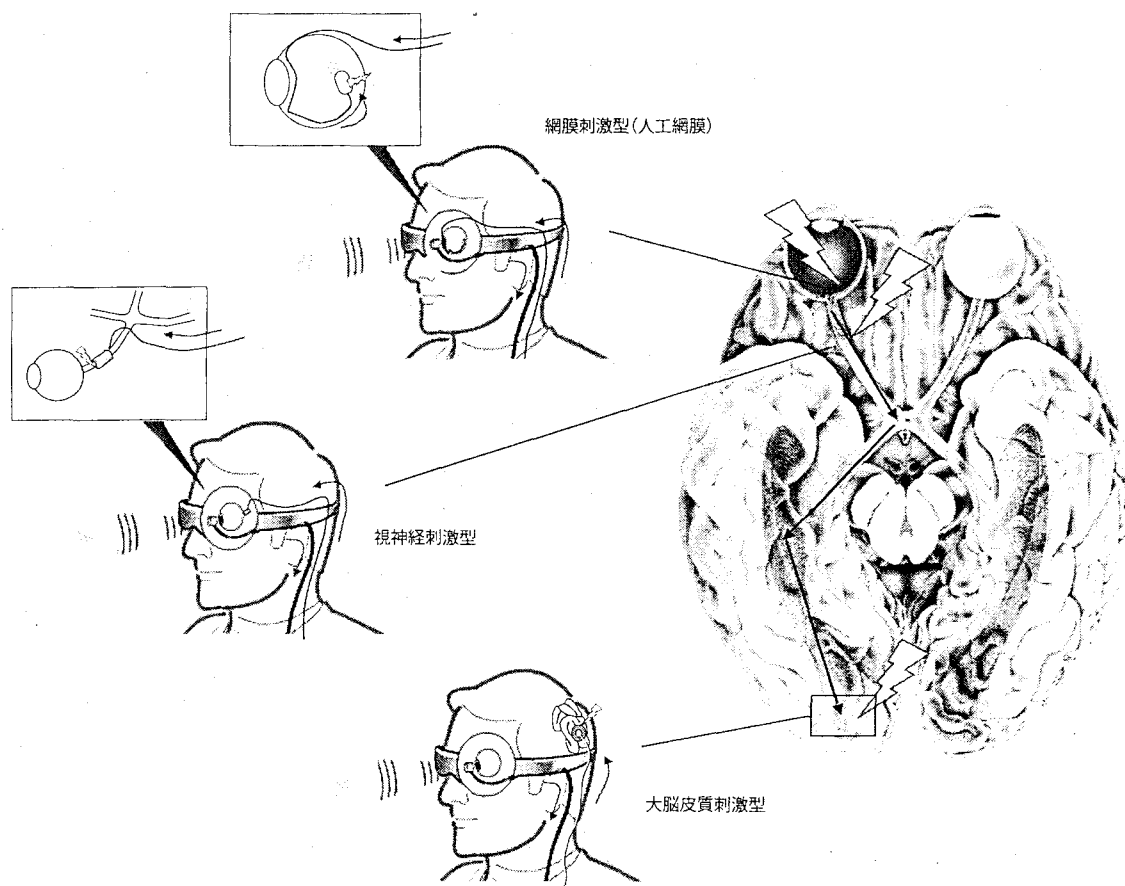
近年の眼科学における診断技術と治療法の進歩は目覚ましく、かつて難治と言われた眼疾患の多くが治療可能となってきた。しかし、視細胞の機能が喪失した網膜色素変性や瘢痕期加齢黄斑変性等をはじめとする網膜変性疾患に対しては有効な治療法がないのが現状であり、我が国での失明原因の上位を占めている。最近、このような疾患に対して視覚回復の一つとして、人工視覚システムの開発が行なわれている。その様な情勢において、人工視覚システムの品質、安全性および有効性の評価を、適正かつ迅速に進められるよう、本各論を評価指標に含める。

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 巻 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、およ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 (たとえば、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。