

薬生機審発 0710 第 4 号
平成 29 年 7 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の
成果に基づき策定された試験方法の公表について

厚生労働省では、革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品の実用化を促進するため、平成 24 年度から、最先端の技術を研究・開発している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）及び国立医薬品食品衛生研究所の間で人材交流を実施する事業を実施しているところです。

今般、東北大学大学院医工学研究科における検討を踏まえて提案された試験方法案を元に、下記の試験方法を別添のとおり策定しましたので、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係事業者に対して周知方御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長、国立医薬品食品衛生研究所所長宛て送付することを申し添えます。

記

脳卒中片麻痺の機能回復リハビリテーション治療に用いるパルス磁場生体刺激装置の評価ガイドライン

1. これらの試験方法は、現時点で考えられる評価法の一例として示したものであり、製造販売承認申請において必ずしも当該試験方法による試験の実施を求めるものではないこと。試験方法の選択等については、必要に応じてPMDAの対面助言を活用すること。
2. 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業におけるロードマップ等においては PMDA のホームページ
(<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>) を参照されたい。

脳卒中片麻痺の機能回復リハビリテーション治療に用いるパルス磁場生体刺激装置の評価ガイドライン

1. はじめに

(1) 序言

神経機能修飾や活動機能回復を目的とする機能回復リハビリテーション治療機器が近年注目を集めている。対象となるのは、脳卒中、脊髄損傷、脳性麻痺、神経筋疾患、骨関節疾患等により、環境に適応した活動に支障をきたす多くの患者・障害者である。対象となる疾患・病態により治療原理は異なることから、治療機器に求められる性能も様々である。例えば完全麻痺では、麻痺肢から筋電信号を検出することができないため、筋電信号で駆動する機器を用いることはできない。また末梢神経障害による弛緩性麻痺と中枢神経障害による痙性麻痺では治療原理が異なり、前者では末梢神経の修復を阻害せずに麻痺筋を良好に保つ装置が求められるのに対して、後者では中枢神経系の可塑的变化を誘導することが求められる。本ガイドラインでは、中枢神経損傷による麻痺、その中でも脳卒中による片麻痺（後述）の治療機器を対象とすることとした。

(2) 臨床的および技術的背景

脳卒中は、人口100万人あたり約3000人が毎年発症¹⁾し、要介護状態の原因疾患の第一位を占める重大な疾患である。脳卒中による後遺症として一側上下肢の麻痺（片麻痺）は最も一般的にみられる運動障害である。この片麻痺に対して、近年の医工学技術の進歩により、様々な神経機能修飾（ニューロモジュレーション）技術が臨床に応用されるようになった。

その一つとしてパルス磁場生体刺激装置がある。本装置は、パルス電源と刺激コイルからなる。コイルの形状は平円形、8の字型、ダブルコーン（double cone）型等が市販されているが、独自のコイルデザインによる研究報告もある。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。

パルス磁場（現在神経機能修飾に用いられている0.2ms程度、ピーク磁束密度2T程度の短時間持続する磁場）はパルス誘導電流を生じ、その刺激強度が閾値を超えた場合に、神経・筋細胞膜に活動電位を生じる。この作用により、直接的に神経・筋活動を生じるだけでなく、反復刺激によって神経細胞間のシナプス伝達効率を変化させ、神経系に可塑的变化を起こすことができる。

電極による電気刺激ではなく、パルス磁場による誘導電流を用いる利点として、1）表在に大電流を流す必要がない、2）疼痛を殆ど生じない、3）電極を皮膚に貼付する必要がない、

4) 着衣の上から刺激できる、などが挙げられる。

反復磁気刺激装置の開発は1990年代前半から始まり、パルス電源の改良、空冷式・水冷式コイルの開発、制御回路の進歩により、現在では、50Hzを超える高頻度刺激、さらには、 θ バースト刺激、Quadripulse刺激などのパターン刺激による経頭蓋的な脳刺激が、健常者を対象とした研究あるいは臨床研究において用いられている。ここでは、パターン刺激を含めた複数回のパルス磁気刺激を反復磁気刺激と呼び、経頭蓋的に脳を刺激する場合に、経頭蓋磁気刺激(TMS)と呼ぶ。反復経頭蓋磁気刺激を大脳皮質に与えると、大脳皮質に可塑的变化が誘導される。一般に3Hz以上の刺激では、大脳皮質の興奮性が増大し、1Hz程度の刺激では逆に低下することが知られている。障害側運動野の興奮性を増大させて麻痺の回復を促進したい場合、障害側運動野に高頻度の刺激を行うか、非障害側運動野を低頻度の刺激で抑制する。

(3) 本評価ガイドラインの目的

中枢神経系の可塑的变化は、脳損傷による麻痺の回復又は新たな運動を学習するための基盤であり、可塑的变化を誘導する、あるいは増強する様々な手法が開発されてきた。それらには、TMS、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)等の非侵襲的脳刺激だけでなく、ブレイン・マシン・インターフェース、ロボット訓練、仮想現実(VR)装置などを用いた多感覚入力、トレッドミル免荷歩行、末梢神経電気刺激等が含まれる。近年では、非侵襲的脳刺激に他の介入手段を組合せることにより、より効率的に治療する研究が行われている。その基本的な原理は、運動出力と感覚入力のカップリング及び運動学習である。非侵襲的脳刺激単独に比べて、運動訓練を組合せた方が運動機能回復の持続が増強される。また、非侵襲的脳刺激に感覚入力を組合せることにより可塑的变化が増強される。したがって、磁気刺激を用いた機能回復リハビリテーション治療機器は、刺激単独の場合に加えて、対象者の運動の意図と連動したシステム又は感覚入力を組合せたシステムである場合もある。感覚入力の一つに末梢神経刺激があり、末梢神経刺激には電気刺激とパルス磁場刺激とがある。また、運動の意図と連動した刺激とする方法として、脳活動を含む身体情報をトリガーとすることが考えられる。

本評価ガイドラインは、基幹部分として、脳卒中片麻痺の機能回復リハビリテーション治療に用いるパルス磁気刺激装置について科学的根拠に基づいて有効性及び安全性を適正かつ迅速に評価するために留意すべき事項を示す。さらに特定部分として、身体情報(筋電、モーションセンサ等の情報)をトリガーとした片麻痺治療用パルス磁気刺激装置における身体情報のセンシングと刺激トリガーの装置について留意すべき事項を別紙に示す。

2. 用語の定義

(1) 増悪期

片麻痺が発症、増悪する時期をいう。臨床的な急性期と重なる部分である。

（２）回復期

片麻痺の進行が停止し、回復する時期をいう。臨床的な亜急性期又はリハビリテーションにおける回復期と重なる部分である。

（３）安定期

片麻痺症状がほぼ一定となった時期をいう。臨床的な慢性期、又はリハビリテーションにおける維持期と重なる部分である。

３．本評価ガイドラインの対象

本評価ガイドラインは、脳卒中による片麻痺に対して、神経・筋機能を修飾、代替又は補助するためのハードウェアとソフトウェアを含んだ磁気刺激装置に適用されるものである。

反復TMS一般については、先行する「神経機能修飾装置に関する評価指標」（平成22年12月15日付け薬食機発1215第1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別添2。以下「神経機能修飾装置評価指標」という。）²⁾と関連はあるが、本評価ガイドラインは、機能回復リハビリテーション治療の対象を脳機能障害全般ではなく、片麻痺に限定し、従来の評価ガイドラインで扱われなかった、身体情報をトリガーとして磁気刺激を行う装置を対象とする。それに加えて、磁気刺激の部位を脳に限定せず、末梢神経刺激を含める。また、トリガー入力系にロボット技術を用いる場合には、「活動機能回復装置に関する評価指標」（平成25年5月29日付け薬食機発0529第1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別添2。以下「活動機能回復装置評価指標」という。）³⁾と同時に使用することを考慮して作成した。なお、本評価ガイドラインは、「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」（平成26年11月20日付け薬食機参発1120第1号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知）と同時に使用することを前提として作成した。さらに臨床的な側面については、国際臨床神経生理学学会及び日本臨床神経生理学学会のガイドライン及び勧告に準拠した。

４．本評価ガイドラインの位置づけ

本評価ガイドラインは、技術開発の著しい医療機器を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示している。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。製品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、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。なお、本評価ガイドラインの他、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。たとえば、参考とするガイドラインとして、文献（Simone Rossi, Mark Hallett, Paolo M. Rossini, Alvaro Pascual-Leone and The Safety of TMS Consensus Group: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.*, 2009 Dec; 120(12): 2008-39.）、日本臨床神経生理学会磁気刺激法に関する委員会（現脳刺激法に関する委員会）の報告等がある。

5. 評価に当たって留意すべき事項

（1） 基本的事項

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項の他、以下の事項に留意すること。

刺激部位の形状、サイズ等の違いに対して、刺激コイルの位置決め方法及び固定方法が適切であることを説明すること。

（2） リスクマネジメント

神経機能修飾装置評価指標及び活動機能回復装置評価指標に記載された事項に基づき、リスクマネジメントを行うこと。

（3） 非臨床試験

神経機能修飾装置評価指標及び活動機能回復装置評価指標に記載された事項の他、以下の事項に留意すること。

① 性能に関する評価

（ア） 神経機能修飾方法の妥当性

a) 刺激部位の設定

（イ） パルス磁気刺激装置部分（コイルを含む）の性能

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物理量の定義と範囲

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

e) 生成される磁場及び誘導電流の刺激部位での、コンピュータシミュレーションによる 3次元分布

誘導電流については、ヒトの脳組織の条件を取り入れたシミュレーションが最も実臨床との相関性が強いが、生理的食塩水のモデルでもよい。

f) 生成される磁場の 3 次元空間分布の実測値およびその時間微分

さらに、耐久性試験等の磁場を発生させる試験において、生成される磁場の 3 次元分布の実測値を示すことが望ましい。

g) 患者の状態に応じた刺激調節機構

h) パルス制御のロジックの有無とその妥当性の確認

i) 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マによって変更可能であることが望ましい。

② 安全性

(ア) 刺激制御装置の性能、安全性

a) コイルインピーダンス異常時の刺激条件の変更機構・アラーム、異常な刺激条件の検出

コイルインピーダンスの異常とは、温度上昇による電気的特性の変化、断線等によるものを指す。アラームなどの必要性は合理的な根拠に基づいて検討すること。

b) 生体組織に火傷を与える発熱の有無

c) 安全性を確保するための具体的な対策

所定の刺激が行われ、予定しない部位への予定しない強度・頻度・回数の刺激が行われないための対策を検討すること。

d) 患者への負荷を計測または推定するシステムの付与

例としては、磁気刺激の刺激回数、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するシステム等が挙げられる。

e) コイル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

加熱および経年変化による変動への対策を検討すること。

(イ) エネルギー関連装置（電気コネクター、ケーブル等）の性能、安全性

本装置は消費電力が大きくなることが予想されるので、特に以下の項目に関して十分な対策と評価を行うこと。

a) 電源容量の妥当性

b) 充放電に関わる素子の寿命及び再充電回数の限界の妥当性

不十分な充電量にともなう不適切な刺激治療は適切な治療効果が得られない可能性があるため、適切な充電量を確保するための機能、充電量の低下に対するアラーム機能などを検討すること。

- c) 充放電素子の発熱
- d) 充放電素子の破裂や腐食による液漏れなどに対する安全対策
- e) 電気コネクタの耐衝撃性、ケーブルの耐屈曲耐久性
- f) 刺激用コイルの固定方法、位置ずれに対する対策
- g) 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。
- h) 高電圧使用における絶縁性等の安全対策

（ウ） その他、装置全体に求められる安全性、信頼性

- a) 電磁気の放射

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

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項に基づき、評価すること。

（４） 臨床試験（治験）

① 治験の要否について

医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績、既存の文献等によって評価できない場合には臨床試験（治験）の実施を検討すること。なお、既存の医療機器と適用対象、使用目的、期待する効果等が同じであり、刺激時に発生するコイル電流の変化率、磁束密度分布等の特性が、既承認品と同等であることを非臨床試験により示すことができる場合は、臨床試験の実施の必要性について、必要に応じ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談すること。

② 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（医療機器 GCP）の遵守

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項に基づき、臨床試験を実施すること。

③ 評価

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項に基づき、評価を行うこと。

④ 治験計画書

（ア） 基本的な事項

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項の他、以下の事項に留意すること。

- a) 試験方法

有効性を示すためには、介入群のほかにシャム刺激（偽刺激）を用いるなどした比較対照群が必要である。シャム刺激を用いる場合には、その方法を記載すること。なお、脳卒中片麻痺には自然回復があり、症状増悪期の介入効果を増悪期から回復期にかけての機能変化で明らかにすることは困難であるため、安定期等の最終的なアウトカムが評価できる時期に評価を行う必要がある。また、回復期における介入効果の評価においても、相当の自然回復を見込んだ評価方法の設定が必要である。ほぼ症状が一定となった安定期における介入効果の評価においては、同一対象者への真の刺激とシャム刺激との比較が容認される可能性がある。その際、真の刺激とシャム刺激の違いにより盲検性が破綻しないよう考慮すること。また、評価に影響しない程度にクロスオーバー法などの順序効果を軽減するための評価デザインを考慮することが望ましい。ただし、他の治療方法と併用される場合に当該機器単独の有効性を証明するには、併用される治療にシャム刺激を加えた群との比較が必要である。また、経頭蓋磁気刺激の実施者の資格等については、現時点では日本臨床神経生理学会からは医師が rTMS を実施するように推奨されている。同学会の推奨が今後変更される可能性があることを含みつつ、本ガイドラインでは、日本臨床神経生理学会の基準に従うことを推奨する。

b) 対象患者で試験を予定する各種パラメータの試験条件

刺激条件として、以下の事項を明らかにすること。

- ・ 刺激強度とその設定方法：運動閾値を基準として、どの程度の強度で刺激を行うかを決めることが多い。この場合、閾値の決定方法も明らかにすること。また、閾値の測定は筋電図の測定を基本とすること。
- ・ 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、継続する週数など

c) 安全性を担保する方法について記載すること。

- ・ 対象者の身体に機器を装着する際に傷害を防ぐための配慮
- ・ 対象者の転落・転倒を予防するための配慮

- ・その他、対象者の疲労等を最小限にするための配慮

(イ) 治験対象

脳卒中片麻痺患者とすること。治療機器の有用性を示す手段の一つとして、代替治療法が存在しない、又は従来の治療法での有用性が十分とは言えない患者(アンメットニーズ)への治療効果を評価することが考えられる。

また、磁気刺激の禁忌とされている患者を除外すること⁴⁾。また、当該機器の治療効果を明らかにする上で対象者に必要な機能や参入基準を示すこと。

(ウ) 症例数と実施期間

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項に基づき、評価を行うこと。

(エ) エンドポイント設定

a) 安全性

安全性のエンドポイントについては、神経機能修飾装置評価指標に基づき設定すること。

磁気刺激装置における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⁴⁾。高頻度刺激や θ バースト刺激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、その一部を挙げると、運動閾値の90%又は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⁴⁾。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、「規則的な反復磁気刺激法においては、10 Hzまでの刺激頻度、刺激強度が運動野安静時閾値の1.2倍までであれば1週間に計15,000回の刺激までの刺激は安全と考える。不規則リズムの刺激法では、 θ バースト刺激に関しては、刺激強度が安静時閾値以下であれば、1週間に3,000発までは安全と考えられる。QPS (quadripulse stimulation) に関しては、刺激強度が安静時閾値以下であれば、1週間に2,880発までは安全と考える。」との提言がなされている⁵⁾。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こと。また、日本臨床神経生理学会の提言が今後変更・追加等がなされる可能性を考慮し、本ガイドラインでは、最新の日本臨床神経生理学会の基準に従うことを推奨する。

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などが知られている。詳細は文献⁴⁾を参照されたい。

上記以外では、抑制性刺激を用いる場合に、刺激部位に対応した機能低下の有無を評価する必要がある。さらに、健側への抑制刺激では、両手の協調動作が一過性に悪化することが知られている。運動機能に関しては、両手の協調動作の評価（手指の交互タッピングなど）を加えるなど、障害側の機能以外にも注意を払う必要がある。その他、刺激部位と刺激方法に応じて合理的に推論できる有害事象の発生に注意を払う必要がある。

b) 有効性

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項に基づき、評価を行うこと。なお、片麻痺の原因病巣が皮質であるか皮質下白質又は脳幹であるかは、有効性の機序や発現に影響すると思われることから、有効性を検討する際は病変部位によって分けることが望ましい。その他、必要に応じて感覚障害、小脳症状、不随意運動など麻痺以外の症状の種類や重症度による層別化を考慮することが望ましい。

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。いずれのエンドポイントも当該機器適用前の片麻痺の残存機能を示し、機器適用後のその変化を明確に示すこと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。

効果には即時効果と遅延効果があり、それぞれを区別した上で有効性の指標としてよい。また、従来の治療方法との比較における効果持続時間の延長も有効性の指標となる。

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 (activities of daily living)、手段的 ADL (IADL, instrumental ADL) 又は QOL (quality of life) についての改善を証明するものが適切であると考ええる。ADL の指標として、Barthel 指数又は FIM (Functional independence measure) が一般的である。QOL の指標としては SF-36 (Short Form 36) 日本語版 R、日本語版 EuroQOL、VAS (visual analog scale) 等がある。治療目標や対象患者の重症度によって、難易度が妥当で、関連の深い下位尺度を選択してもよい。また、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てもよい。

また、広く用いられている客観性のある評価方法が望ましい。上下肢機能評価であれば、遠位部と近位部の機能を区別できることが望ましい。現時点で使用されることが多いものを以下に挙げる。特に信頼性及び妥当性が評価された機器による動作計測が最もエビデンスレベルが高い。（他の評価方法の使用を制限するものではない。）

➤ 運動機能評価

- 上下肢機能評価
 - ・ Stroke Impairment Assessment Set (SIAS)
 - ・ Brunnstrom recovery stage
 - ・ Fugl-Meyer Assessment (FMA)
- 上肢機能評価
 - ・ 簡易上肢運動機能検査 (simple test for evaluating hand function: STEF)
 - ・ 上肢機能評価 (manual function test: MFT)
 - ・ Action Arm Research Test (AART)
 - ・ Wolf Motor Function Test (WMFT)
- 痙縮評価
 - ・ Modified Ashworth Scale (MAS)
- バランス機能検査
 - ・ Berg Balance Scale (BBS)
 - ・ functional reach test (FRT)
 - ・ timed up and go test (TUG)
- 歩行能力検査
 - ・ 10 m 最大歩行速度
 - ・ 6 分間歩行テスト
 - ・ physiological cost index (PCI)
- 三次元動作解析装置、床反力計、重心動揺計、加速度計等による評価
 - ・ 上下肢機能、バランス、歩行能力等の評価

➤ 臨床神経生理学的評価

● 電気生理学的指標

- ・ 運動誘発電位に関連する諸指標：振幅、静止期、短潜時皮質内抑制、半球間促進・抑制
- ・ 脳波に関連する指標：Event-related desynchronization、event-related synchronization

● 神経画像に関連する指標

- ・ 拡散強調画像による神経伝導路の評価
- ・ 機能イメージングによる評価

主要エンドポイントは、重症度と治療目標に応じて適切に選択すること。

i) 重度の痙性麻痺：痙縮の軽減あるいは随意的運動の発現を目標とする

- ・ 上肢であれば MFT と MAS⁶⁾
- ・ 下肢であれば MAS
- ・ 上肢の痙縮改善が歩行機能を改善する場合もあるので、下肢の治療だけでなく上肢の治療でも、バランス機能検査、歩行機能検査を行ってもよい。
- ・ 動作解析装置やゴニオメータなどによる自動運動の関節可動域
- ・ 臨床神経生理学的評価により運動発現に至る前の閾値下の変化を評価する⁷⁾。

ii) 重度の弛緩性麻痺：随意的運動の発現を目標とすること

- ・ 臨床神経生理学的評価により運動発現に至る前の閾値下の変化を評価する。

iii) 中等度（分離運動がある程度可能）から軽度（分離運動が十分に可能）の麻痺：随意運動の改善（スピードと運動範囲の増大、連合運動の抑制、正確性の改善）

- ・ 上記の上下肢機能評価
- ・ 上肢機能評価としては、STEF、MFT、ARAT、WMFT
- ・ 上記のバランス機能検査、歩行機能検査、動作解析、臨床神経生理学的評価

副次的エンドポイントの選択について

副次エンドポイントには2つの意味がある。一つは、麻痺の改善に伴う実質的な生活機能の改善の評価であり、もう一つは、実質的な生活機能の改善をもたらすほどの麻痺の改善がなくとも患者報告アウトカム（PRO, patient-reported outcome）に改善がみられるかどうかの評価である。

i) 重度の麻痺：PRO 評価を中心とする。

- ii) 中等度～軽度の麻痺：麻痺の改善と生活機能の改善の対応関係を示すことのできる副次的エンドポイントを選択する。

(オ) 実施医療機関

けいれん発作など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し、試験数を考慮した適切な施設数を設定する。なお、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。

(カ) 治験データの取得方法

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項に基づき、取得すること。

(キ) 治験中の有害事象が生じた時の対応

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項を参考とすること。

(ク) 安全性評価

神経機能修飾装置評価指標に記載された事項を参考とすること。

(ケ) 最終評価（有用性の評価）

片麻痺の改善に伴って、ADL や QOL の改善がみられる必要がある。当該機器による機能回復リハビリテーション治療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などを考慮して、最終的な有用性を判断しなければならない。

別紙 【身体情報の検出と刺激印加トリガーの評価にあたって留意すべき事項】

前述の留意事項に加え、以下の事項に留意すること。

(1) 基本事項

- ① 刺激印加トリガー検出のための装置、または、ビデオカメラなどのセンサーに関し、解像度、センサーの形状、センサーの位置、その他のトリガー情報取り込み能力などを説明する必要がある。
- ② 刺激印加トリガー検出のための装置、または、ビデオカメラなどのセンサーと、信号処理装置とを接続する方法などを説明する必要がある。
- ③ センサーで取り込んだ信号情報の処理機構及び装置の説明をする必要がある。

(2) 非臨床試験

① 性能に関する評価

(ア) 神経機能修飾方法の妥当性

- a) 刺激のトリガーに用いる身体情報の設定

(イ) トリガーに用いる身体情報の計測装置・データ通信装置の性能

- a) センサーの構造と機能
- b) センサー精度の妥当性：S/N比、ドリフトなど
- c) データ通信装置の性能
- d) 刺激装置の動作精度：磁気刺激印加までの遅れ時間など

② 安全性

(ア) トリガーに用いる身体情報の計測装置・データ通信装置の安全性、信頼性

- a) 信頼性及び安全性を確保するための具体的な対策：誤検出による刺激が行われないための対策。
- b) トリガー装置と刺激装置の間のデータ通信の信頼性と通信エラーが生じた際の対策
- c) 装着装置の皮膚および、筋骨格系への影響

(3) 臨床試験（治験）（治験計画書）

① 基本的な事項

- a) 身体情報によるトリガー入力の条件として、以下の事項を明らかにすること。
 - ・身体情報検出から刺激までの遅延時間

- 身体情報検出の空間分解能とトリガー閾値
- 検出する身体情報の種類（位置、速度、加速度、脳波信号等）
- 身体情報検出装置に対する刺激の電磁的影響
- 身体情報検出マーカーあるいは電極が、刺激時に動くことによる生体への影響
- 刺激で誘発される身体運動等の検出精度

【関連規格、参考資料等】

- 1) Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, Yatsuya H, Iso H, Sawada N, Inoue M, Tsugane S: Association between mortality and incidence rates of coronary heart disease and stroke: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Int J Cardiol* 2016; 222; 281-286
- 2) 「神経機能修飾装置に関する評価指標」(平成 22 年 12 月 15 日付け薬食機発 1215 第 1 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別添 2)
- 3) 「活動機能回復装置に関する評価指標」(平成 25 年 5 月 29 日付け薬食機発 0529 第 1 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別添 2)
- 4) Simone Rossi, Mark Hallett, Paolo M. Rossini, Alvaro Pascual-Leone and The Safety of TMS Consensus Group: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.*, 2009 Dec; 120(12): 2008-39.
- 5) 臨床神経生理学 39 : 34-45, 2011 ; 同 40:58, 2012; 同 41:511, 2013
- 6) Izumi S, Kondo T, Shindo K: Transcranial magnetic stimulation synchronized with maximal movement effort of the hemiplegic hand after stroke: a double- blinded controlled pilot study. *J Rehabil Med.* 40: 49-54, 2008
- 7) 出江紳一、: 脳血管障害. 眞野行生、辻 貞俊 (編) : 磁気刺激法の基礎と応用. 医歯薬出版株式会社、2005, pp198-205