

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器・再生医療等製品について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、評価指標を検討してきたところです。

今般、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業におけるワーキンググループ（座長：医療法人医誠会 特別顧問 吉峰俊樹）において、ブレインコンピュータインターフェースの評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を別紙のとおり評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に際して参考とするよう、貴管内関係業者に対して周知いただきますよう御配慮願います。本ワーキンググループの報告書は国立医薬品食品衛生研究所のホームページ（<https://dmd.nihs.go.jp/administrative/jisedai/bci.html>）にて公開されています。

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工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器・IVD委員会委員長宛て送付することを申し添えます。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器・再生医療等製品を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。
2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指

標に示す事項についてあらかじめ検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましいこと。

ブレインコンピュータインターフェースシステムの評価指標

1. はじめに

ブレインコンピュータインターフェース (Brain-Computer Interface、以下「BCI」という。ブレインマシンインターフェースと呼ばれることもある。) とは、脳及びコンピュータ間での情報のやり取りによる、対象装置の制御や脳への感覚情報の入力を通じて、身体機能の一部を補完、回復又は強化する技術であり、閉じ込め症候群をはじめとする手足の動きや発話での意思表出が不能の患者の日常生活支援、うつ病等の精神疾患や高度麻痺を有する患者等のリハビリテーション促進等に役立つと考えられ、早期応用が期待されている。1990 年代より研究が活発化し、最近では国内外で実用化を目指して臨床試験が行われつつある。

本邦において初めてまとめられた医療機器としての BCI に関する評価指標は、「次世代医療機器評価指標の公表について」(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) の別添 2 にて公表された「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ース」である。米国では米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration、以下「FDA」という。) により植込み型 BCI 技術を利用した医療機器に関するガイダンス (Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation - Non-clinical Testing and Clinical Considerations、May 2021) が策定されている。

このような背景を踏まえ、BCI 技術を利用した医療機器の有効性、安全性及び品質を、科学的根拠に基づいて適正かつ迅速に評価することを目的とし、「神経機能修飾装置に関する評価指標」を基に、当該機器の評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標では、運動・意思伝達などの身体機能を補完又は回復することを目的とする植込み型の出力型 BCI を対象とする。植込み型の BCI は、失った身体機能を BCI 技術により補完又は回復することにより患者が得るベネフィットと BCI 技術を適用することによるリスクを考慮し、開発設計する必要がある。例えば、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis、以下「ALS」という。) の閉じ込め状態の患者においては、意思伝達が可能となることは大きな利益と考えられ、機器植込みのリスクを考慮した場合にも、リスク・ベネフィットバランスを説明できる可能性がある。

出力型 BCI は、脳活動を計測し、計測した脳信号を解読することにより意図等を読み取り、その解読結果に基づいて制御信号が生成され、対象となる装置を制御する技術で

ある。したがって、BCI 技術を利用した医療機器全体をシステムとして考えた場合（以下、全体を「BCI システム」という。）、計測ユニット、解読ユニット、制御ユニット及び制御対象ユニットの4つのユニットから構成される（図1）。

計測ユニットは、脳活動を計測する方法により、植込み型と非植込み型に分けられる。植込み型とは計測ユニットの少なくとも一部が体内に埋植されているものを指す。植込み型は、さらに脳内刺入針電極型、硬膜下電極型、硬膜外電極型、血管内電極型等に分類される。非植込み型は計測ユニットの一部が身体に接触する場合もあるが、全てが体外にあるものを指す。

解読ユニットは、脳信号から特徴を抽出し、機械学習等を用いて脳信号を解読することにより、運動意図等の神経情報を読み取る。制御ユニットは、解読ユニットの解読結果に基づいて制御対象ユニットを制御するための信号を出力する。制御対象ユニットは、BCI システムにおいて最終的に患者に効能をもたらす装置であり、医療機器に限らず非医療機器に分類される汎用装置も含まれると想定される。

各ユニットが医療機器（プログラム医療機器を含む）に該当するか判断が困難な場合は、必要に応じて、所管の都道府県薬務主管課（プログラム医療機器の場合は厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課）に相談することが推奨される。また、各ユニットが本評価指標の対象であるかについて判断が困難な場合は、必要に応じて、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談することが推奨される。

なお、本評価指標の対象に含まれない脳深部刺激装置（Deep Brain Stimulation、以下「DBS」という。）や応答性神経刺激装置（Responsive Neurostimulation System、以下「RNS」という。）等の疾患の治療を目的とした神経刺激治療機器、非植込み型 BCI 及び入力型 BCI（脳への情報の入力）等の評価において本評価指標の適用が可能な場合、その適用を妨げるものではない。また、BCI は身体機能の一部を補完、回復又は強化する技術であるが、身体機能の強化（軍事利用等も含む）を意図した技術に関しては倫理的な課題もあるため対象とはせず、患者に対して標準的な機能を補完又は回復する技術に対象を限定する。

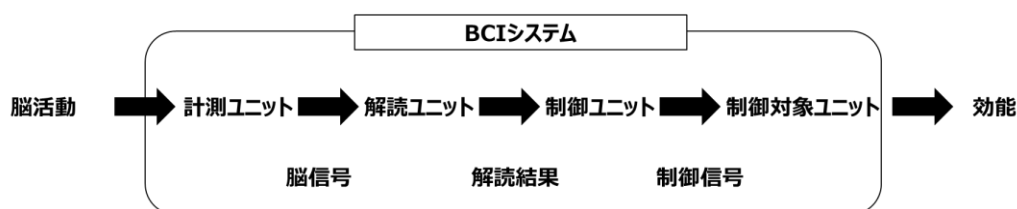


図1. BCI システムの構成

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、近年技術革新の著しい、植込み型の計測ユニットを含めた出力型 BCI システムを利用した医療機器を対象とし、当該医療機器の製造販売承認申請に向けた評価に際して、現時点で留意が必要と思われる事項を示したものである。したがって、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂が必要なものであり、個別製品の医療機器製造販売承認申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

BCI システムを利用した医療機器の評価に関しては、個別の製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を持って、柔軟に対応すること。また、本評価指標以外に現存する、国内外の関連ガイドライン等を参考にすること。在宅使用を意図した医療機器や人工知能技術を活用した医療機器の評価に関しては、FDA ガイダンス (Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation – Non-clinical Testing and Clinical Considerations, May 2021)、「次世代医療機器評価指標の公表について」(令和 2 年 9 月 25 日付け薬生機審発 0925 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)の別紙 1 にて公表された「在宅医療機器に関する評価指標」及び「次世代医療機器評価指標の公表について」(令和元年 5 月 23 日付け薬生機審発 0523 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)の別紙 4 にて公表された「人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標」も参考となる。

4. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

BCI システムの開発の経緯、臨床的位置づけ、開発品目の仕様、開発品目及び類似品の国内外での使用状況、装置の設計と BCI システムの原理 (アルゴリズムを含む)、標準的な使用方法等を明確に示すこと。

BCI システムの有効性及び安全性を評価するにあたっては、計測ユニットで得られた情報が解読ユニット及び制御ユニットにより適切に処理され、その結果として制御対象ユニットの出力が臨床的意義のある有効性を有すること、並びに BCI システム全体及び各ユニットの安全性を示す必要がある。ただし、医療機器としての製造販売承認を取得した BCI システムの製造販売後の製品改良に際し、例えば計測ユニットから制御ユニットへの入力情報までに変更がない場合には、制御ユニット及び制御対象ユニットの有効性及び安全性を評価することで、BCI システム全体の有効性及び安全性の説明が可能な場合がある。したがって、医療機器として既承認の BCI システムを利用し、個別のユニットを開発、評価する場合や、個別の製品において必要となる評価項目の選択や方法に懸念がある際には、必要に応じて PMDA の相談制度を利用することが推奨される。

以下の事項を参考として、BCI システムの説明をすることが望ましい。ここで、コンポーネントとはユニットを構成する部品で一定の機能を有するものを指す。

1) BCI システムの概要

各ユニットの BCI システム全体における位置づけ。BCI システム構成が複数ある場合にはそれぞれの概要を記載すること。

2) BCI システムを構成するユニットの概要

BCI システムを構成するユニットの例を以下に示す。以下は一例にすぎず、記載にあたっては、BCI システムを構成する全てのユニットに関する概要を記載すること。

①計測ユニット

リード線や電極、アンプ、無線通信、無線給電等のコンポーネントにより構成され、脳信号を計測する装置。主要な部分は体内に植え込まれる。

②解読ユニット

計測ユニットが計測した脳信号から意図を解読するためのソフトウェアと関連するハードウェアを含む、信号処理をおこなう装置。

③制御ユニット

解読ユニットが解読した結果に基づいて制御対象ユニットを制御するための信号を生成する装置。

④制御対象ユニット

制御ユニットから信号を受け、最終的に BCI システムとしての効能、効果をもたらす装置等。

3) ユニットの主要なコンポーネントに関する概要

ユニットを構成する主要なコンポーネントについて、機能、型番、材料、留置・装着位置、サイズ等の情報を示すこと。過去に医療機器として製造販売承認又は認証された装置を一部変更して利用する場合は、その承認又は認証番号を示し、承認又は認証された装置からの変更点を説明すること。また、特定の主要なコンポーネントについては、以下の点を踏まえて、概要についても説明することが推奨される。なお、以下は一例にすぎず、開発する BCI システムの形状、構造や原理により変わり得る。

① 計測ユニット

- ア) 体内に留置されるリード線と接続ケーブル
- イ) 電極
- ウ) 計測ユニット本体
- エ) 無線通信（該当する場合）
- オ) 無線給電（該当する場合）
- カ) バッテリー
- キ) 脳波の信号から、脳波の周波数帯域別のパワーを算出する等前処理（該当する場合）

② 解読ユニット

- ア) 医師等用、患者用の解読ユニットの仕様
- イ) 実使用時の患者や介護者への表示画面や操作方法等ユーザーインターフェース
- ウ) 調整時の医師等への表示画面や操作方法
- エ) 解読アルゴリズム（フローチャート等の明確な概要説明）
- オ) ハードウェアとソフトウェア（Operating system 及びアルゴリズムを含む）

BCI システムでは患者毎に脳波を解読し、最適化することを目的に機械学習等が利用されることがあるため、その際には学習データ取得方法を記載すること。機械学習に関しては、国内外のガイダンス等を参考にすること。

なお、特に以下の点について、詳細を記載すること。

- 学習データの詳細
- 学習時及び評価時に用いる正解ラベルの作成方法（教師あり学習の場合）
- 構築したモデルのバリデーション方法
- 構築したモデルが満たすべき達成基準の妥当性

③ 制御ユニット

- ア) 解読ユニットからの信号と制御アルゴリズム
- イ) 制御対象ユニットへ出力する制御信号
- ウ) センサ機能や自律制御機能を持たせて、BCI システムによる操作を補助する場合は、その計測制御アルゴリズム（フローチャート等の明確な概要説明）

④ 制御対象ユニット

制御対象となる装置は様々であるが、以下のような例が挙げられる。

- ア) 意思伝達装置のスイッチ制御
- イ) スマートデバイス等のフリック操作
- ウ) コンピュータのカーソル制御
- エ) 生活支援ロボットや仮想空間アバター等の操作
- オ) 神経や筋肉への電気刺激（機能的電気刺激）による身体の運動制御

⑤ その他共通事項（該当する場合）

他のユニットとの通信・接続方法（例えば、有線、無線）、リード線やコネクタ。電源、その他の設定。アラート通知等。

4) BCI システムのフローの全体像

BCI システムの各コンポーネントと医師、介護者及び患者との双方向の情報・作用の流れを示す全体像（図やフローチャート等）を示すこと。

5) 分解組立図

使用前に組み立てる必要がある、又は調整する必要がある BCI システムについては、個々のコンポーネントの分解組立図を示し、各コンポーネントの名称を明示する。

6) 出力刺激特性

筋肉又は末梢神経等に電流を印加するコンポーネントがある場合については、出力刺激特性を提示すること。

7) 付属品

BCI システムとともに使用することが想定される全てのコンポーネント（例：開頭用テンプレート等の植込み手術に用いる専用用具、植込まれるコンポーネントを固定するネジ等）の情報及び当該コンポーネントが BCI システムの構成品として含まれるのか、他社から供給されるのかを記載すること。

8) 騒音・振動（大型装置の場合）

9) 保守点検とその内容

10) トレーニング計画の必要性とその内容

在宅環境での安全な使用のために、被験者や患者へのトレーニングが必要である。

参考：「次世代医療機器評価指標の公表について」（令和2年9月25日付け薬生機審発0925第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）の別紙1にて公表された「在宅医療機器に関する評価指標」

11) 使用者向け操作マニュアル等の文書化とその内容

12) ソフトウェアライフサイクルプロセス

BCIシステムを構成するユニットが主に情報処理装置となる点を踏まえて、医療機器のソフトウェアライフサイクルを通じて、アップデートやバグフィクス等に対応した各ユニットの変更管理や維持管理等も検討しておく必要がある。

参考：JIS T 2304

13) サイバーセキュリティ

患者の行動や意思決定を第三者が介入操作するリスクを踏まえた上で、サイバーセキュリティの対策を講ずる。

参考：「医療機器の基本要件基準第12条第3項の適用について」（令和5年3月31日付け薬生機審発0331第8号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）、等

14) リスクマネジメント

装置に限らず、臨床現場における事故等、ワーストケースを想定した場合の対応について検討する必要がある。

参考：JIS T 14971

15) 最終製品と被験機器との同等性

最終製品とは異なる被験機器を用いて非臨床及び臨床試験を実施する場合は、最終製品との同等性を評価すること。

16) 性能限界と責任

患者の意図を解釈し意思表示や身体機能として出力する上で、一定の誤動作のリスク等が存在することから、製品の原理や性能限界、どのような情報が出力されるか等について事前に患者に説明、同意取得を行う必要がある。またBCIシステムにおいては、不適切な意思表示や動作が患者意図によるものか機器の誤動作によるものか判定が困難

である。これを踏まえた免責事項等について、法務部門等と協議の上で、明確に定めておくことが望ましい。リスクマネジメントとして、誤動作が重大な転帰を招くことがないよう、重要な意思表示や身体リスクのある動作等については複数回確認等のフェイルセーフを考慮する必要がある。また、誤作動等の場合に患者自身がシステムを物理的に遮断できる仕組みを設ける等の工夫を行うことも考えられる。このようなリスクマネジメントの実効性について、臨床試験の中で確認する必要がある。

17) ユーザビリティエンジニアリングプロセス

IEC 62633-1 あるいは JIS T 62366-1 に従い、ユーザビリティを考慮すること。なおユーザビリティエンジニアリングに関しては、薬生機審発 0930 第 1 号「医療機器のユーザビリティエンジニアリングに係る要求事項に関する日本産業規格の改正の取扱いについて」も参照すること。

18) 患者の嗜好情報

BCI システムの設計やリスクベネフィット評価において重要な因子となりうる。BCI システムの利便性、信頼性が高く、制御対象ユニットが着脱容易で審美的にも妥当である場合、患者に BCI システム使用を推奨できる。一方で、日々の較正、使用による疲労、性能不安定等の因子は、治療法の選択肢を決定する際に影響を与える可能性がある。治療選択肢に影響を与える可能性がある患者の嗜好情報については、早期に検討しておくことが望ましい。患者の嗜好情報は、臨床試験とは別に検討することでも差し支えない。

(2) 非臨床試験に関する事項

非臨床試験の目的は、臨床試験実施のための倫理的・科学的に妥当な判断根拠を取得すること、及び許容できないリスクを否定することである。以下の項目を参考に、非臨床ベンチテストや動物試験等を通して、BCI システム全体及び各ユニットの有効性及び安全性の評価を、必要に応じて関連するガイドラインや認証基準等に準じて適切に行うこと。また、予想される BCI システムの使用環境条件下や使用方法において、BCI システムの性能及び安全性が維持されることを検証すること。

なお、後述するように、BCI システムの特性を踏まえると、非臨床試験での性能評価には限界がある項目も想定されることから、臨床試験実施のための判断に際しては、既存文献や他社の実績等も踏まえた総合的な評価も考慮できる場合がある。

臨床試験実施の妥当性説明及び今後得られる臨床試験成績の裏付けの観点から、非臨床試験で用いる機器は、最終製品と同一または同等の BCI システムを用いることが原則である。ただし、早期のフィージビリティ試験実施の妥当性説明に際し、適切な説明が

可能な場合には、最終製品ではない被験機器を使用した非臨床試験成績を用いることが許容される場合がある。

医療機器の製造販売承認申請の作成にあたっては、「「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し 留意すべき事項について」の一部改正について」（平成 30 年 2 月 28 日付け薬生機審発 0228 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）に従って非臨床試験に関する情報を記載することが望ましい。

1) in vitro 評価

①安全性に関する評価

ア) 電気的安全性及び電磁両立性

参考：ISO 14708-1, ISO 14117, IEC 60601-1, IEC 60601-1-2, JIS T 0601-1, JIS T 0601-1-2 等

＊刺激機能がある場合：ISO14708-3

イ) 機械的安全性

参考：ISO 10218-1 等

ウ) 品質マネジメント、リスクマネジメント

参考：ISO 13485, ISO 14971, JISQ 13485, JIS T 14971 等

エ) 安全機構の種類、構造及び妥当性

- ・アラーム（種類、表示）（参考：IEC 60601-1-8, JIS T 60601-1-8 等）
- ・緊急停止対策（参考：ISO 10218-1, ISO 13850, IEC 60204, IEC 80601-2-78 等）
- ・緊急停止装置及びその構造
- ・緊急停止する条件（医師等の意に反する誤動作、安全機構作動時等）
- ・停止中の患者及び医師等への安全性の確保（装置姿勢保持等）
- ・緊急停止後装置の再稼働の容易性
- ・誤動作予防対策（ユーザーインターフェースを含む）

オ) 生物学的安全性

ISO 10993-1 に従う。評価及び試験の考え方については「「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」の全部改正について」（令和 7 年 3 月 11 日付け医薬機審発 0311 第 1 号厚生労働省医薬局医療機器審査管理課長通知）、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和 7 年 3 月 11 付け厚生労働省医薬局医療機器審査管理課事務連絡）、PMDA が提供している「生物学的安全性評価の審査ポイント」を参照すること。BCI システムはコンポーネント毎に生体への接触部位が

異なることから、それぞれにおいて評価項目を検討すること。

カ) 安定性

キ) 耐久性

ク) 無菌性

参考：「滅菌バリデーション基準の制定について」（令和4年10月17日付け薬生監麻発1017第1号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知）等

ケ) 発熱性、エンドトキシン試験

必要に応じ、適用部位に合わせて ISO 10993-11, 11737-3 を参照し、評価すること。

コ) 保管期限と包装

ISO 11607-1、ISO 11607-2、ASTM F1980 を参照すること。

サ) 無線通信（該当する場合）

必要な無線機能が組み込まれている場合は、AAMI TIR69：「技術情報報告書医療機器及びシステムのための無線周波数無線共存のリスク管理」が参考となる。

シ) 無線給電（該当する場合）

エネルギー伝送中の加熱及び電離放射線からの保護を適切に実証するために、ISO 14708-1 に記載されている、安全性、表示及び製造業者によって提供される情報に関する一般要求事項を参照することが望ましい。

また、植込み型医療機器への非接触給電システムに関する評価ガイドラインとして「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」（平成29年8月9日付け薬生機審発0809第7号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）の「植え込み型医療機器への非接触給電システムに関する評価ガイドライン」が参考となる。

ス) 磁気共鳴（MR）適合性

「植込み型医療機器等の MR 安全性にかかる対応について」（令和元年8月1日付け薬生機審発0801第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）、（令和元年8月1日付け薬生安発0801第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）が MR 環境における BCI システムの安全性と適合性を評価するのに参考となる。

②計測ユニットの性能評価

ア) 電極

- ・寸法確認と目視検査
- ・インピーダンス
- ・加速エイジング試験

イ) リード及びコネクタ（該当する場合）

- ・寸法確認と目視検査
- ・漏れ電流
- ・リード本体及びコネクタの疲労試験（該当する場合）
- ・リードの引張強さ
- ・コネクタ挿抜力（該当する場合）
- ・粒子状物質の危険性

参考：ISO 14708-1 等

- ・耐食性
- ・経皮リード線又はその他のケーブル（該当する場合）

参考：JIS T 0601-1 等

ウ) ケーシング、フィードスルー、内部の電子回路

- ・密閉性テスト
- ・環境試験

温度変化（温度サイクルを含む）、気圧の変化、機械的な力の影響評価。

参考：ISO 14708-1 等

- ・ヘッダー接続試験（該当する場合）
- ・リードとフィードスルーの接着・導通試験（該当する場合）
- ・バッテリー（該当する場合）

参考：IEC 62133-2 等

エ) 無線給電（該当する場合）

ISO 14708-1, ISO 14117, IEC 60601-1, IEC 60601-1-2, JIS T 0601-1, JIS T 0601-1-2 等が参考となる。

オ) データ通信（有線/無線）

試験には、解読ユニット／制御ユニットについて概説された情報を含める。無線送受信機の試験は、無線技術に関する試験勧告を考慮する必要がある。データ通信に対して以下を参考に評価することが望ましい。

- ・機械的試験
- ・漏れ電流等の電気テスト
- ・外部放射アンテナと受信機内部のアンテナ間の伝送距離と方向（無線の場合）

③解読ユニットの性能評価

BCI システムが仕様に従って動作することを検証するべきである。以下を参考に、計測ユニットと通信し、脳信号を適切に処理する能力があることを実証すること。

- ・ 模擬信号での評価の限界

精度、感度・特異度、処理安定性、処理時間、ノイズ干渉、ログ出力等を評価するとともに、その限界を示す。

- ・ バリデーションテスト（人工知能技術を活用する製品の場合）

特に販売後に機械学習等を行う場合は、学習データの取得方法、学習手順、学習後に実施するバリデーションテストやその達成基準等を含めた適切な使用方法を規定する必要がある。

・ 概念実証（Proof Of Concept、以下「POC」という。）の確認は非臨床試験のみでは難しい可能性があることに留意すること。

④制御ユニット／制御対象ユニットの性能評価

制御ユニットに関しては、解読ユニットと通信し、解読結果に基づいて制御対象ユニットを適切に制御できることを実証すること。意思伝達装置やロボットアームの操作等の目的に応じた評価項目を設定し、試験を実施すること。テストケースを網羅した模擬信号を利用した動作確認試験により、意図した応答精度、反応時間、繰り返し精度、出力強度、長時間安定性、フェイルセーフ等を評価する。

⑤BCI システム全体の性能評価

BCI システムの全てのユニット及びコンポーネントが BCI システムの仕様書通りに動作することを評価すること。電氣的安全性、電磁両立性及び無線共存試験等は、実使用条件を考慮して実施すること。さらに、ユニット間の互換性を示す具体的な基準を特定し、その基準に対する科学的又は臨床的な正当性を示す必要がある。

全体性能評価が実行不可能な評価項目においては、全体性能評価を除外する根拠と、リスク軽減方法について説明する必要がある。BCI システム動作における誤動作等において、原因となったユニット及びコンポーネントの特定及び解決方法を示すとともに、リスク軽減の根拠を示すこと。

一つの計測ユニットに対して、複数の解読ユニット、制御ユニット又は／及び制御対象ユニットが設定される場合は、互換性保証が必要である。互換性がない場合、BCI システムの損傷やその他の臨床上の有害事象を引き起こす可能性がある。したがって、試験プロトコル、及び操作者／臨床試験責任医師に提供される説明書等において、BCI システムに含まれる全てのコンポーネント間の互換性を確保するために必要な情報を説明することが望ましい。

2) in vivo 評価

BCI システムの動物試験は、長期安全性や耐久性等、ベンチテストでは評価できない要因を扱うべきである。試験デザインと評価項目は、BCI システムの作用機序とリスクの軽減に基づくべきである。

BCI システムの特徴、性質及び作用機序、解剖学的標的並びに機器の植込み手術等に関してリスク評価が必要である。例えば、電極のタイプ（貫通性、非貫通性等）、電極の位置による電極への生物学的・機械的ストレス、機器の作用機序の頑健性、予想される機器の寿命等も含まれる。十分な根拠がある既存の科学的情報（臨床試験における BCI システム、ユニット及びコンポーネントの評価結果、BCI システム又は BCI システムプロトタイプを用いた先行動物試験及び性能のベンチテスト結果、及び BCI システムの特徴や性質に直接関連する公開文献等）を活用することにより、動物試験の実施に伴う負担を軽減し（例：動物数を少なくする、実験期間を短くする）、追加の動物試験が不要である理由を合理的に説明できる場合がある。

動物試験評価には、組織に対する影響の巨視的及び顕微鏡的所見と、摘出された植込みユニット及び／又はコンポーネントの評価を含めることが望ましい。動物試験プロトコルについて考慮すべき一般的な事項を以下に示す。

- ・研究目的

- ・動物種、系統（該当する場合）、動物の数、試験期間、根拠を含む試験デザイン

- ・被験機器に関する詳細、被験機器と対照機器との違いに関する根拠、記録位置、電極表面積、及び材料

- ・刺激機能（筋肉や末梢神経等）がある場合には、刺激位置、刺激強度、刺激タイプ（電圧又は電流）、振幅、パルスモード（単相性、二相性）、持続時間、周波数、電荷密度、相あたりの電荷、電極表面積、及び材料

- ・誘発反応検査（該当する場合）

体性感覚誘発電位、聴覚誘発電位、視覚誘発電位等を用いることにより、感覚刺激に対して誘発される脳活動を脳信号解読のデータとして利用及び評価できる。

- ・実信号での解読精度、感度・特異度、処理安定性、処理時間、ノイズ干渉等を評価するとともに、生体変動性（個体差、経時的変動、環境、覚醒度、疲労等）の評価

- ・急性期と慢性期の両方のタイムポイントにおける信号品質の記録（該当する場合）

- ・周辺組織の病理組織学的検査

- ・対照

試験によっては、刺激していない対側組織（筋肉や末梢神経等）が対照となる。

- ・安全性評価

- ・製品性能の信頼性試験

- ・刺激試験（筋肉や末梢神経等に電気刺激する場合等）

急性期と慢性期の両方のタイムポイントにおける影響を評価すること。

- ・外科的アプローチ

性能評価においては、人と動物の脳のサイズや認知機能が大きく異なることを考慮すると、臨床試験と比較して動物試験で取得できるエビデンスが限定的な場合もある。例えば、動物の脳は小さいため、その脳内に留置できる電極のサイズ等が限定され、取得できる情報も限られる。また、意思伝達の評価は動物試験では困難であることにも留意すること。

(3)臨床試験（治験）に関する事項

1) 人的要因及びユーザビリティ

BCIシステムでは、機器の誤作動や故障によらず、患者が機器を正しく使用できないことに起因するハザード（使用関連ハザード）に留意する必要がある。このためBCIシステムの臨床開発に際しては、可能な限り早期から人的要因（例えば、機器使用の手順を理解することの困難さ、機器使用前の不十分な訓練）に関する知見を得て、ユーザーインターフェースの最適化を図ることが重要である。

臨床試験に際しては、ユーザビリティ情報を収集するための計画を試験実施計画書等に明記することが望ましい。臨床開発中に得られたユーザビリティ情報は、必要に応じてBCIシステムの使用手順や機器の改良へ活用されることも想定される。最終的なBCIシステムにおける使用関連ハザードを軽減できるよう、当該システムの設計の初期段階から、当該システムの開発及び評価過程を通じて反復的に、ユーザビリティ評価（例えば、模擬使用試験、満足度調査）を実施することが望ましい。

2) 臨床試験実施の妥当性説明に際しての先行研究の要約

BCIシステムの特性上、模擬信号等の非臨床試験のみで臨床試験実施の妥当性を説明するには限界がある。したがって、臨床試験の実施に際して、開発品のヒト適用蓋然性を説明するために、関連又は類似するBCIシステムの先行臨床研究及び臨床試験等の情報を体系的に整理することも重要である。当該情報は、開発品のPOCの根拠や安全対策の検討にも重要である。

3) 臨床試験

臨床試験計画の策定においては、一般的な臨床試験のガイダンス等を参考にするとともに、以下の点に留意すること。また、個人情報の取扱いについては、個人情報の保護

に関する法律その他の関連法令・ガイドラインに基づき、別途適切に対応すること。

① 試験デザイン

神経難病、脊髄損傷、脳卒中、その他の状態等、複数の患者集団を登録対象とした臨床試験を計画する場合、異なる患者集団を統合して評価できる合理的な理由を示すことが求められる。一つの試験に複数の被験者集団を効果的に組み入れ、解析する方法の詳細については、ICH-E9 臨床試験のための統計的原則が参考となる。

② 試験期間及び追跡スケジュール

臨床試験においては、適切な有効性及び十分な安全性の評価が可能なデータを取得すべきである。長期的な安全性のシグナルを特定するために、FDA ガイダンス等を参考にし、評価に十分な長期追跡期間が推奨される。長期的な臨床耐久性及び信頼性は、長期的な有効性にとっても重要な要素である。例えば、植え込まれた電極は時間の経過とともに、信号検出能力が低下する可能性がある。電極の耐久性及び信頼性については、動物試験から得られる情報もあるが、動物試験ではヒトにおける長期的な臨床性能を正確に予測できない可能性がある。製造販売承認後には、さらに適切な期間の製造販売後調査を行うことが推奨される。

③ 適用基準、除外基準

BCI システムの臨床試験への組入れ基準は、提案する治療法の対象となる集団や疾患の種類によって異なる。なお組入れ基準は、臨床的位置づけのみならず開発製品の性能評価の適切性の観点からも設定され、必ずしも製造販売後の適用対象を限定するものではない。臨床試験の成績から製造販売後の適用対象における有効性及び安全性を説明する際には、適用基準、除外基準に基づき臨床試験成績の一般化可能性（外的妥当性）について説明するとともに、製造販売後のリスクマネジメントについても説明すること。

<適用基準>

以下の一般的な適用基準を考慮すべきである。

- ・ 患者年齢
- ・ 臨床状態の種類（診断名）及び障害部位と程度（例：脊髄損傷では C2-C7、L2-S1 等）
- ・ 患者登録のための臨床条件（例：術前機能スコア、術前神経学的スコア）
- ・ 患者自身がインフォームド・コンセントを理解し、臨床試験への参加に同意する能力（同意書への署名自体は代筆可）
- ・ 口頭、透明文字盤、コンピュータ入力等、何らかの意思疎通方法

- ・上記以外に合理的に説明できる基準

<除外基準>

以下の患者等は臨床試験の目的に応じて除外を検討すること。

- ・重度の認知機能・記憶障害
- ・重度の精神病又は慢性精神疾患
- ・全身麻酔、開頭手術に対する医学的禁忌
- ・磁気共鳴画像法（MRI）等にて重篤な脳の器質的疾患を認める患者
- ・脳波もしくは脳磁図で脳に重篤な機能的異常所見を認める患者
- ・心臓除細動器、ペースメーカー、迷走神経刺激装置、脊髄刺激装置、その他の能動植込み型装置を使用している患者
- ・視覚・聴覚及び体性感覚に重篤な障害がある患者
- ・心・肺・肝・腎・消化管・血液系・代謝系・精神機能等に重篤な障害を認める患者
- ・出血傾向を有する、又は抗凝固剤を内服中で中止困難な患者
- ・その他、臨床試験責任医師等が本試験への参加が不相当と判断した患者

その他の基準を提案する場合は、その妥当性を示すことが望ましい。

④治療パラメータ／プロトコル（術後レジメンを含む）

植込み手技、術後の回復期間とレジメン、治療期間、器具の除去等、予期されるその他の外科的手技に関する十分な情報が含まれていなければならない。

⑤有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目（該当する場合）

有効性に関する主要及び副次評価項目の設定においては、少なくとも、BCI システム全体としての臨床的有效性を評価可能な項目を設定すること。臨床試験の位置づけ及び目的を踏まえて主要有効性評価項目を設定するとともに、対象となる患者集団に対して各有効性評価項目の合理的理由、評価時期の適切性及び臨床的意義を記載すること。必要に応じて、各ユニットの有効性を評価可能な項目についても設定すること。

例えば、BCI システムの意思伝達機能の有効性を評価する場合、意思伝達の正確性、伝達速度等が評価項目として設定できる。必要に応じて各ユニットの評価項目を設定する。例えば、計測ユニットの個別評価を実施する場合には、脳信号の計測性能を反映する項目が有効性評価項目となりうる。また、有効性評価にあたっては、患者の生活の質（Quality of Life、以下「QOL」という。）等を副次的に評価することも重要である。

⑥安全性に関する主要評価項目及び副次評価項目（該当する場合）：

開発製品のリスクベネフィットバランスの判断に重要と考えられる有害事象及び重症度に基づき、主要及び副次評価項目を設定すること。安全性評価項目として、全被験者における BCI システム全体に関連した有害事象及び不具合を収集、評価すること。有害事象として、植込み手術手技及び BCI システムに関連する有害事象が考えられるが、これに限るものではない。安全性の評価項目を特定することに加え、有害事象が発生した場合の対応計画、植込み型 BCI システムの抜去手法、及び個々の被験者の試験中止を判断する安全性基準を試験実施計画書等を含めることが望ましい。

さらに、各ユニットに関して、安全性評価項目を設定するとともに、有害事象と不具合の原因がどのユニットに起因するのかを同定できる必要がある。

⑦患者からの意見（患者・市民参画）

臨床試験デザインに対する患者や介護者等の意見は、BCI システムの評価に重要であるため、患者・市民参画（Patient and Public Involvement、以下「PPI」という。）を考慮すること。患者からの意見を反映することにより、臨床試験の実施に係る負担の軽減及び効率性の向上が期待されるとともに、試験結果の有用性向上に資すると考えられる。

⑧患者報告によるアウトカム測定

患者報告アウトカム測定法（Patient-Reported Outcome Measure、以下「PROM」という。）は QOL 評価等の観点から重要であり、臨床試験の中において適宜利用することが望ましい。

特にアウトカムを患者視点で評価することが最適である場合や使用目的の内容によっては、PROM によるアウトカム（例えば、疼痛軽減）を主要評価項目として設定することも考えられる。このような場合には、臨床試験計画段階での PMDA との早期の協議が重要である。これらの尺度は、他の臨床転帰評価（Clinical Outcome Assessment、以下「COA」という。）と併用されることが多い。国際共同試験で PROM により測定されるアウトカムを主要評価項目として設定する際には、文化や言語を超えて同じ病態・状態を評価できる妥当性が確認されていることが望ましく、最低でも言語バリデーションが完了している必要がある。

PROM の設定に関しては、以下のガイダンスが参考になる。

参考：

・患者報告アウトカム（Patient-Reported Outcome、以下「PRO」という。）使用についてのガイダンス集（厚生労働省科学研究事業「関連学会の取組と連携した PRO ガイド

ラインの作成」、2023 年 6 月 13 日公開)

・独立行政法人医薬品医療機器総合機構 患者参画ガイダンス（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、患者参画検討ワーキンググループ、令和 3 年 9 月 7 日）

⑨在宅使用

＜施設の差異による留意点＞

在宅環境にて使用される BCI システムの場合、臨床試験を実施する医療施設では、在宅環境において BCI システムを使用した際のリスクやベネフィットを適切に評価できない可能性があるため、臨床試験の中で、BCI システムが使用される在宅環境を模擬した環境での評価や、在宅環境における評価を実施することが重要である。

＜介護者の留意点＞

在宅環境にて使用される BCI システムの場合、介護者が以下に示す BCI システムに関連する重要な作業を行う意思と能力を必要とする場合がある。

- ・ BCI システムの初期設定と定期的なメンテナンス
- ・ 患者の経過観察
- ・ 必要に応じた医師への連絡

在宅環境における BCI システムの安全性を担保するため、被験者及び介護者に対する BCI システムの使用に関するトレーニングプログラムを試験実施計画書等に具体的に定めることが望ましい。また、被験者及び介護者に対するトレーニングプログラムの実効性をどのように評価する予定であるかを記載することが望ましい。在宅環境を模擬した環境でのトレーニング又は在宅環境におけるトレーニングも重要である。