

令和6年度

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
Brain Computer Interface 利用機器審査WG 調査研究班報告書

令和7年3月

令和6年度  
次世代医療機器・再生医療等製品  
評価指標作成事業

Brain Computer Interface 利用機器  
審査WG  
調査研究班報告書

令和7年3月

審査WG 座長 吉峰 俊樹  
医療法人医誠会

## 報告書目次

1. はしがき.....	1
2. 委員名簿.....	3
3. 調査報告	
(1) BCIWG での論点と BCI 製品の薬事規制について.....	5
(2) 医工連携イノベーション事業.....	7
(3) 開発ガイドライン事業.....	19
(4) TF 調査報告書.....	23
4. 参考資料	
(1) 会議議事概要.....	59
(2) 合同検討会報告資料.....	81
(3) FDA ガイダンス.....	83



## はしがき

ブレインコンピュータインターフェイス（BCI）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装置を制御したり脳に感覚情報などを入力したりして、障害された身体機能の回復や補完などを行う技術である。この技術は1970年代にその可能性を詳細に論じた論文が発表され、そこで初めてBCIという用語が用いられた（J Vidal, 1973）。その後ブレインマシンインターフェイス（BMI）と呼ばれることもあるが、両者はほぼ同義である。

多くの研究者の注目を浴びたBCIは1990年代になってデジタル脳波計と電子ファイリングシステムが普及することにより研究が活発となり、2000年代に人工知能が導入されて脳信号解読の精度が著しく向上すると実用化が視野に入ってきた。このような流れを受けて2008年、文部科学省は「脳科学研究戦略推進プログラム」を立ち上げ、「社会に貢献する脳科学」として臨床応用を目指したBCIの統合的研究開発が進められた。「次世代医療機器評価指標作成事業（ニューロモジュレーション分野）」においてはBCIに関する評価指標が策定され（薬食機発1215第1号、平成22年12月15日）、2010年代からはBCIシステムの製品化を目指したベンチャー企業がいくつか立ち上がり、2024年にはわが国で初めての医療用（リハビリテーション用）BCIシステムが医療機器として認証された。

このような進歩に合わせ、この度、BCIに関わる評価指標を大幅に改定することとなった。この領域は現在も多様性を増して拡大しつつあるため、調査研究班において、調査を進めると共に、改定評価指標案のたたき台を作成した。当該たたき台は総論においてはBCI技術全体を俯瞰した基本的な指標について考えをまとめることとし、各論においては植込み型BCI装置を対象を絞って具体的な項目を記載した。

BCIはこれまでの神経科学、情報工学、ロボット工学や人工知能などに加え、仮想現実の領域も含めたより広範囲で多様性に富んだ技術として発展し、医療に貢献することも期待される。今回の調査研究がさまざまな形の開発の一助となることを願ってやまない。

BCI利用機器審査WG座長  
吉峰 俊樹



令和6年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会(厚生労働省)／  
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会

## Brain Computer Interface 利用機器審査ワーキンググループ 委員名簿

座長：吉峰俊樹 医療法人医誠会 特別顧問

調査研究委員（五十音順）：

牛場潤一 慶應義塾大学工学部生命情報学科 教授/株式会社 LIFESCAPES  
金井良太 株式会社アラヤ 代表取締役  
國井尚人 自治医科大学 脳神経外科学講座 准教授  
小池康晴 東京科学大学総合研究院 未来産業技術研究所 知能化学研究コア 教授  
鈴木隆文 情報通信研究機構 室長  
平田雅之 (タスクフォース委員)  
大阪大学大学院医学系研究科脳機能診断再建学共同研究講座 特任教授  
株式会社 JiMed 取締役  
別宮豪一 (タスクフォース委員)  
大阪大学大学院医学系研究科脳機能診断再建学/神経内科学 特任准教授  
細見晃一 (タスクフォース委員)  
大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 特任講師  
柳澤琢史 大阪大学神経情報学 教授

厚生労働省：

高江慎一 医薬局 医療機器審査管理課 課長  
牧野友彦 医薬局 医療機器審査管理課 参与  
水谷玲子 医薬局 医療機器審査管理課 プログラム医療機器審査管理室長  
高橋彩来 医薬局 医療機器審査管理課 プログラム医療機器審査調整官  
甲斐晴稀 医薬局 医療機器審査管理課 係員

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：

矢花直幸 医療機器審査第一部 部長  
井田尚子 医療機器審査第一部 審査役

松井 豊 医療機器審査第二部 審査役補佐  
高木俊範 医薬品審査第三部 審査専門員  
木村俊成 プログラム医療機器審査部 審査役補佐  
弓場 充 プログラム医療機器審査部 審査専門員  
郭 宜 医療機器調査・基準部 医療機器基準課 課長

国立医薬品食品衛生研究所（審査WG事務局）：

山本栄一 医療機器部 部長  
野村祐介 医療機器部 第一室 室長  
加藤玲子 医療機器部 第二室 主任研究官  
岡本悠佑 医療機器部 第一室 研究員  
福井千恵 医療機器部 第一室 非常勤職員

オブザーバ：

松田岳彦 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
創薬事業部規制科学推進課主幹  
堀切陽介 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
創薬事業部規制科学推進課 主幹  
熊谷康顕 国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
医療機器・ヘルスケア事業部 医療機器研究開発課 主幹  
高山真澄 経済産業省 商務・サービスG ヘルスケア産業課  
医療・福祉機器産業室 室長補佐  
十河 友 経済産業省 商務・サービスG ヘルスケア産業課  
医療・福祉機器産業室 室長補佐  
鎮西清行 産業技術総合研究所 健康医工学研究部門 首席研究員

オブザーバ（開発ガイダンス）：

中村 仁 株式会社 JiMED 代表取締役  
太田和秀 株式会社 JiMED 品質保証部兼薬事部 品質保証部兼薬事部長  
島上正人 株式会社 JiMED 開発部 開発部長  
坂田哲年 株式会社 JiMED 開発部 開発担当部長  
一宮 泉 株式会社 JiMED 経営企画部 経営企画部長  
原田秀明 国立大学法人大阪大学 医学部附属病院 特任研究員（常勤）  
鈴木克佳 日本光電工業(株)荻野記念研究所 リーダー

# 調査報告書

BCIWG での論点と BCI 製品の薬事規制について



## BCI WGでの論点とBCI製品の薬事規制について

厚生労働省医薬局医療機器審査管理課

※WGでの議論のベースとなる情報を提供することを目的としているため、本資料には検討中の内容も含まれますことをご留意いただけますと幸いです。

1

### 次世代BCI WGでの主な論点

#### 次世代BCI WGでの論点

- 1. 議論対象：**
  - 脳波を読み取り、患者や物体へのフィードバックを行うBCI製品のうち、医療機器に該当するもの。（脳内への入力型は含めない。）
  - 頭部表面電極型（非侵襲型）、頭部植込み型（侵襲型）、それぞれ比較をしながら両方同じ土台で議論すべき。
  - 患者個人の能力を超える能力を付与させるような製品については、今回の対象からは外す。
- 2. 医療機器として承認等申請するにあたっての構成（非医療機器のコンポーネントと併用する場合の承認申請時の評価方法も含む）**
- 3. 倫理性：**
  - どのくらいの有効性があれば侵襲性が認められるのか。
  - 本人の意思と異なることが行われる可能性があり、何らかの問題が生じた際に、法的にどのような責任が生じるか。
- 4. 承認等申請にあたって必要な非臨床試験**
- 5. 承認等申請にあたって臨床試験の評価方法**

2

## (参考) 関連する法律

### ●医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

第二条第4項 この法律で「**医療機器**」とは、人若しくは動物の**疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること**、又は人若しくは動物の**身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等**（再生医療等製品を除く）であって、**政令で定めるもの**をいう。

### ●福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律

第二条 この法律において「**福祉用具**」とは、心身の機能が低下し日常生活を営むのに支障のある老人(以下単に「**老人**」という。)又は心身障害者の**日常生活上の便宜を図るための用具**及びこれらの者の**機能訓練のための用具並びに補装具**をいう。

### ●障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律

第五条 25 この法律において「**補装具**」とは、**障害者等の身体機能を補完し、又は代替し、かつ、長期間にわたり継続して使用されるものその他の主務省令で定める基準に該当するもの**として、義肢、装具、車椅子その他の主務大臣が定めるものをいう。

### ●障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律施行規則

(法第五条第二十五項に規定する主務省令で定める基準) 第六条の二十 法第五条第二十五項に規定する主務省令で定める基準は、次の各号のいずれにも該当することとする。

一 **障害者等の身体機能を補完し、又は代替し、かつ、その身体への適合を図るように製作されたもの**であること。

二 障害者等の身体に装着することにより、その日常生活において又は就労若しくは就学のために、**同一の製品につき長期間にわたり継続して使用されるもの**であること。

三 医師等による専門的な知識に基づく意見又は診断に基づき**使用されることが必要とされるもの**であること。

# 調査報告書

医工連携イノベーション事業





## 医工連携イノベーション推進事業の紹介

事業課題名：  
ワイヤレス植込み型ブレインマシンインターフェース  
システムの開発・事業化

株式会社JiMED  
令和6年度第1回調査研究委員会会議  
令和6年9月13日(金) @オフィス東京 3階 T3会議室

JiMED



1. JiMED社概要
2. 医工連携イノベーション推進事業
3. 本推進事業の成果と今後の計画

JiMED



## 1. JiMED社概要

**BCI テクノロジーによる身体の制約からの解放**

1. JiMED社概要

## COMPANY

当社は大阪大学平田雅之特任教授の研究シーズをもとに世界で初となるワイヤレス埋込型ブレイン・コンピューター・インターフェース（BCI）の実装化を目指すアカデミックスタートアップです

会社名 株式会社JiMED

設立 2020年3月26日

代表  
取締役  
取締役  
監査役  
資本金

中村仁  
平田雅之  
魚谷晃  
竹内茂隆  
90百万円

所在地

本社  
565-0871 大阪府吹田市山田丘2-8  
テクノアライアンス棟C棟

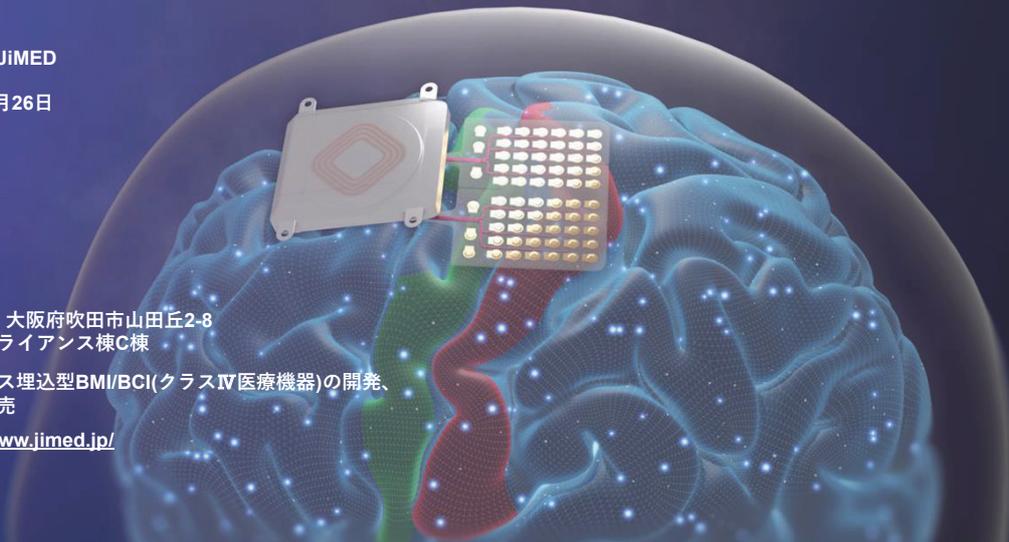
事業内容

ワイヤレス埋込型BMI/BCI(クラスIV医療機器)の開発、  
製造、販売

HP

<https://www.jimed.jp/>

JiMED



1. JiMED社概要

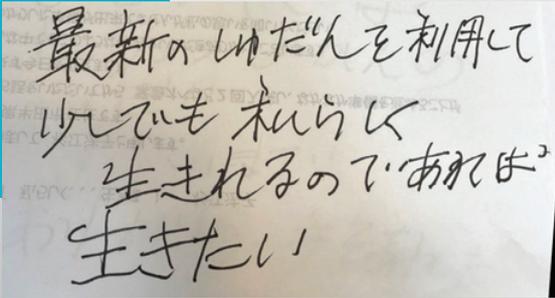
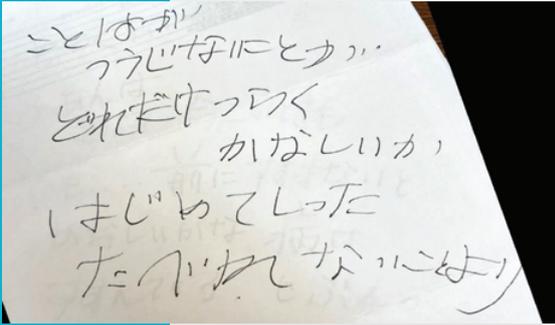
## PROBLEM

病気や交通事故等により意思伝達  
や運動に障害をきたす患者

207,461人/年間新規

頸髄損傷	脳性麻痺	四肢切断
脊髄小脳変性症	多系統萎縮症	
脳梗塞	ALS（筋萎縮性側索硬化症）	など

JiMED



実際の患者さんの筆談記録



## PROBLEM

生きたい  
だけど怖い  
周りにも迷惑をかけてしまう

多くの患者さんは延命を断り  
自然死を選択される現実..  
未だこの現状を解決する治療法は存在しない

## SOLUTION

脳波を利用して、身体を動かさずとも外部電子機器の操作を可能とする技術です



ロボットアームの操作



文字入力



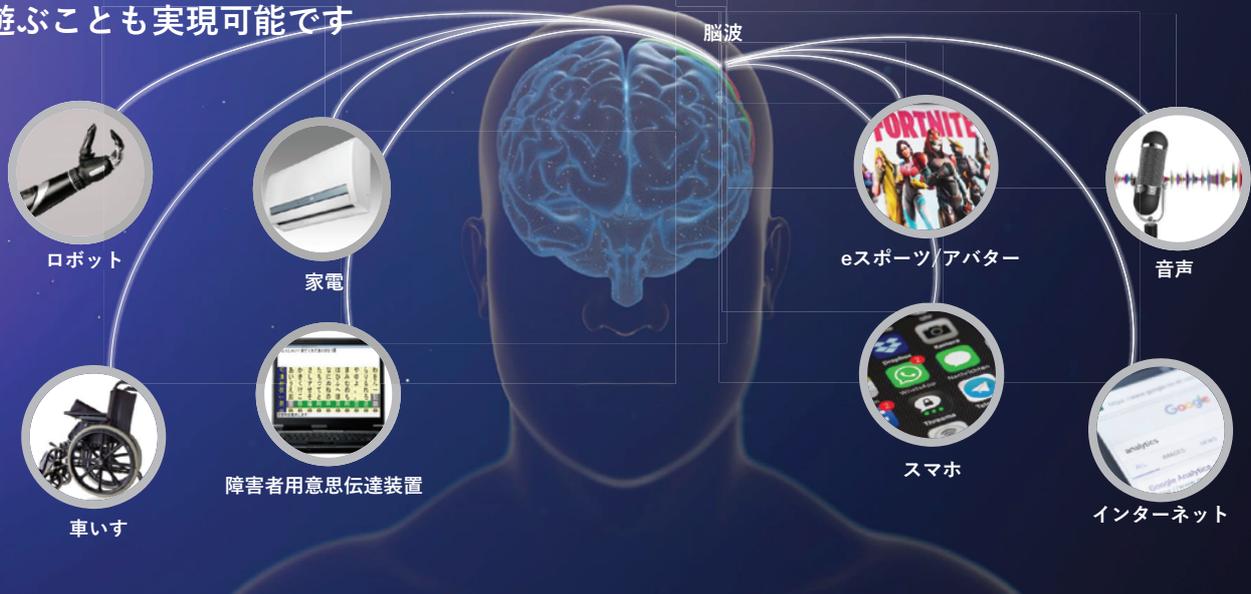
自立型ロボットの操作

## BCI (Brain-Computer Interface)

※大阪大学平田研究室により実施

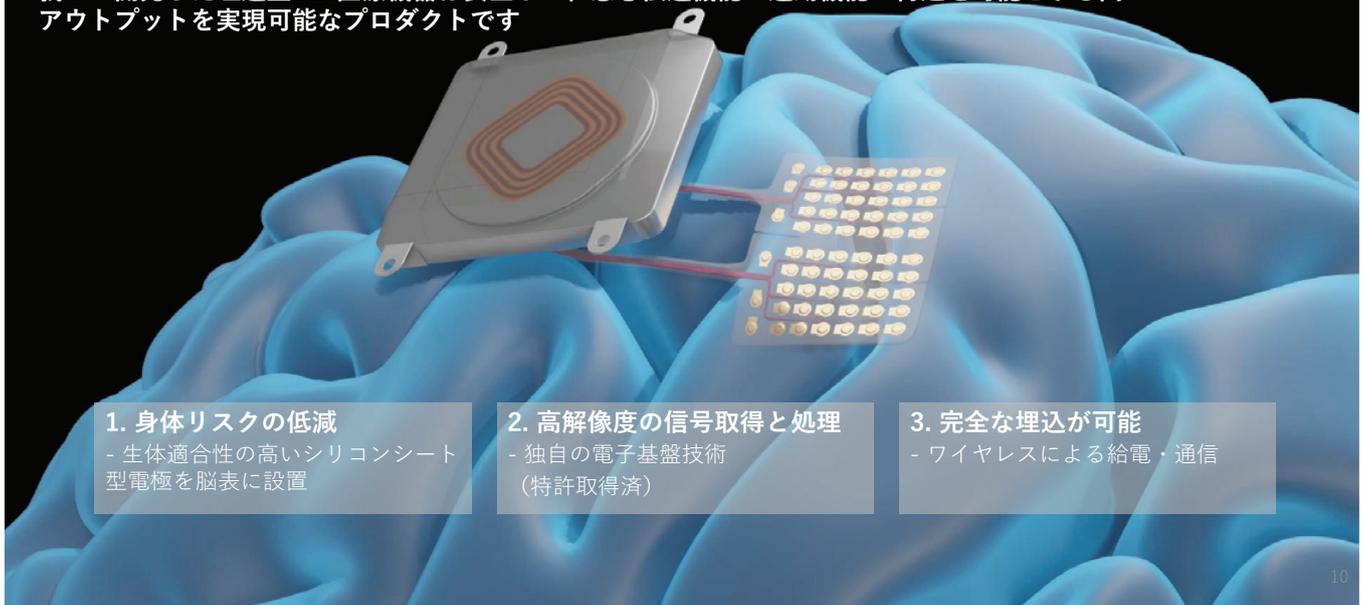
## SOLUTION

あらゆるアプリケーションの操作を通して、意思伝達だけでなく、働くことや遊ぶことも実現可能です



## PRODUCT

我々の開発した埋込型BCI医療機器は安全かつ、意思伝達機能・運動機能の再建を可能とする高いレベルのアウトプットを実現可能なプロダクトです



### 1. 身体リスクの低減

- 生体適合性の高いシリコンシート型電極を脳表に設置

### 2. 高解像度の信号取得と処理

- 独自の電子基盤技術 (特許取得済)

### 3. 完全な埋込が可能

- ワイヤレスによる給電・通信

# PRODUCT

頭蓋内に完全埋植可能な小型化、ワイヤレス化に成功（特許取得済）  
脳外科学的知見を踏襲、安全性と有効性を両立する唯一無二の埋込BCI



大阪大学脳機能診断再建学共同研究講座  
平田特任教授

2025年治験開始予定、治験期間2年

# PRODUCT

脳波計を頭蓋内に埋植、脳波をワイヤレスで送受信し、脳波解読装置（AI）にて運動意図を解読することで外部機器の操作を可能とします

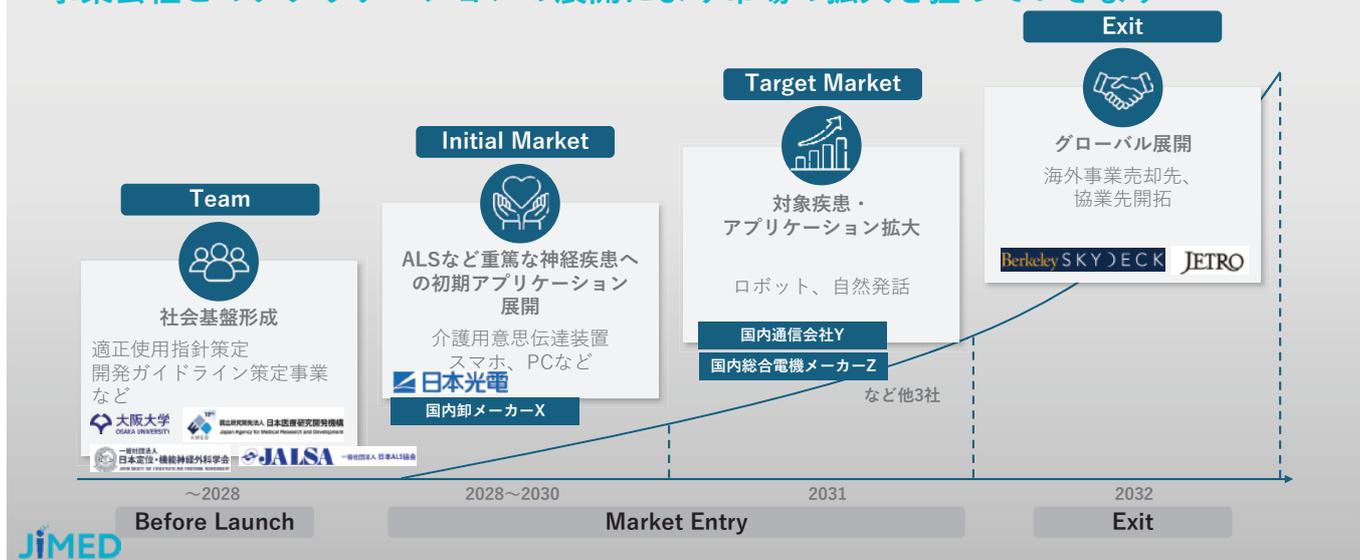


# BUSINESS MODEL



# GO TO MARKET STRATEGY

各団体、企業との連携による社会基盤形成により確実な初期市場参入を実現し、事業会社とのアプリケーションの展開により市場の拡大を狙っていきます



1. JiMEDの事業紹介

# TEAM

医療業界を中心とした様々な知見をもつ国内外メンバーでチーム、アドバイザーを編成しています

## JiMED

 中村仁 代表取締役	 平田雅之 取締役	 魚谷晃 取締役	 竹内茂隆 監査役
 井戸川透 統括部長	 一宮泉 経営企画部長	 太田和秀 薬事薬品質保証部長	 島上正人 開発部長
 坂田哲年 開発担当部長	 藏富壮留 技術担当主任	他契約・派遣社員5名	

## Strategic Advisor

 吉峰俊樹 特別顧問 医療法人医誠会	 三原雅史 主任教授 川崎医科大学神経内科	 吉田史章 教授 久留米大学生理学講座 脳・神経機能部門	 鈴木隆文 室長 NICT 脳情報通信融合 研究センター
 横井浩史 教授 電気通信大学 脳科学LSセンター	 浅野英司 教授 米国ウェイン州立大学 小児神経科	 小池康晴 教授 東京工業大学 科学技術創成研究院	 I-Chin Jan* Founder of Taiwan Global Angels / Advisor @ Berkeley SkyDeck / LP @ E14 Fund
 Mark Miller* Biotech and Semiconductor Senior Executive, CoFounder, Investor, and Startup Advisor			

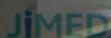
## Technical Advisor

 細谷達也 プリンシパルリサーチャー 株式会社村田製作所
 鈴木克佳 開発部 課長 日本光電工業株式会社



\* Voluntary advisor based on the SKYDECK program, planning to formally conclude an advisory contract this year in conjunction with the establishment of a U.S. corporation.

## 2. 医工連携イノベーション推進事業



## 推進事業概要

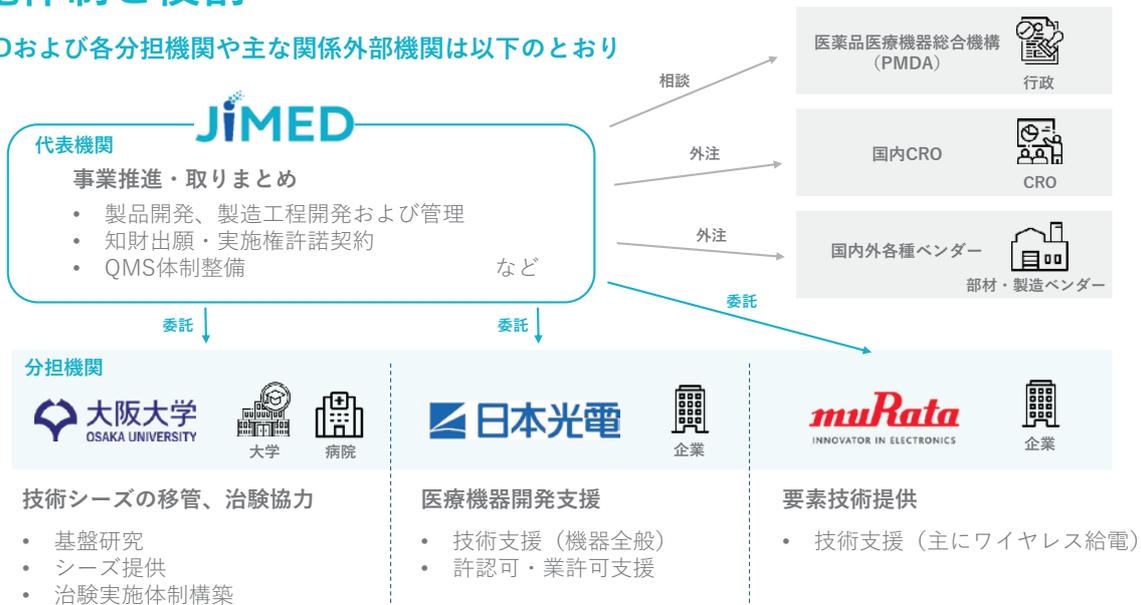
令和3年度～令和5年度にかけて医工連携イノベーション推進事業に採択・実施

補助事業名	医工連携イノベーション推進事業
事業課題名	ワイヤレス植込み型ブレインマシンインターフェースシステムの開発・事業化
目的	高度なものづくり技術を有する中小企業・ベンチャー企業等の医療機器分野への新規参入や医療機関との連携・共同事業を促進し、我が国の医療機器産業の活性化を目指すと共に、医療の質の向上の実現など医療現場のニーズに応える医療機器の開発・事業化を促進する
期間	令和3年11月～令和6年3月
実施内容	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療機器の製品・製造開発</li> <li>2. 治験準備</li> <li>3. 事業化に向けた体制構築（許認可、知財、事業開発）</li> </ol>



## 実施体制と役割

JiMEDおよび各分担機関や主な関係外部機関は以下のとおり



### 3. 本推進事業の成果と今後の計画

#### 3. 本推進事業の成果と今後の計画

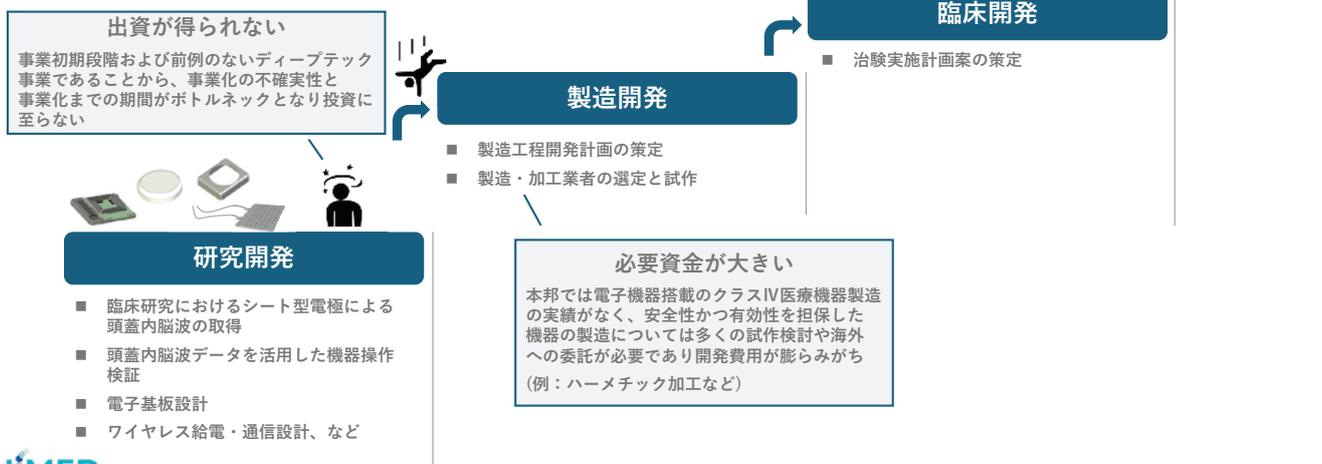
令和6年度 医療機器・ヘルスケアプロジェクト成果報告会資料より抜粋

### 開発課題と成果

クラスIV医療機器につき高度な技術と高い信頼性を担保する必要がある一方で、世界的にも前例のない製品開発であることからその不確実性から資金の獲得が難しく研究以降の開発が進められない現状があった

補助事業開始前（2021年10月時点）

承認申請・販売へ



JIMED

## 開発課題と成果

医工連携イノベーション補助事業による補助金により、製造開発の飛躍的な進捗、治験開始前の製造開発最終化の段階へ到達し、事業化に向けて大きく加速することとなった

補助事業終了後（2024年4月時点）

令和3年～令和5年度  
医工連携イノベーション補助事業



### 製造開発

- 製造工程開発計画の策定
- 製造・加工業者の選定と試作
- 米国埋込医療機器製造ベンダーとの（量産化も見据えた）製造委託契約
- 脳波計加工技術（ハーメチック加工、溶接バリデーション、ワイヤーボンディングなど）の確立
- 送電装置、受信装置の評価試験実施
- 脳波解読装置のアルゴリズムの構築とシステムテストのクリア
- 開発人材・品質保証・薬事人材の採用
- QMS体制の構築

### 研究開発

- 臨床研究におけるシート型電極による頭蓋内脳波の取得
- 頭蓋内脳波データを活用した機器操作検証
- 電子基板設計
- ワイヤレス給電・通信設計、など

### 臨床開発

- 治験実施計画書の策定
- 治験実施計画の当局との合意
- 治験CROとの委託契約
- 治験に向けた各種SOPの策定
- 手術マニュアルの策定
- 機器操作マニュアルの策定
- 適正使用指針策定に向けた委員会の立ち上げ

承認申請・販売へ

JIMED



# 調査報告書

開発ガイドライン事業

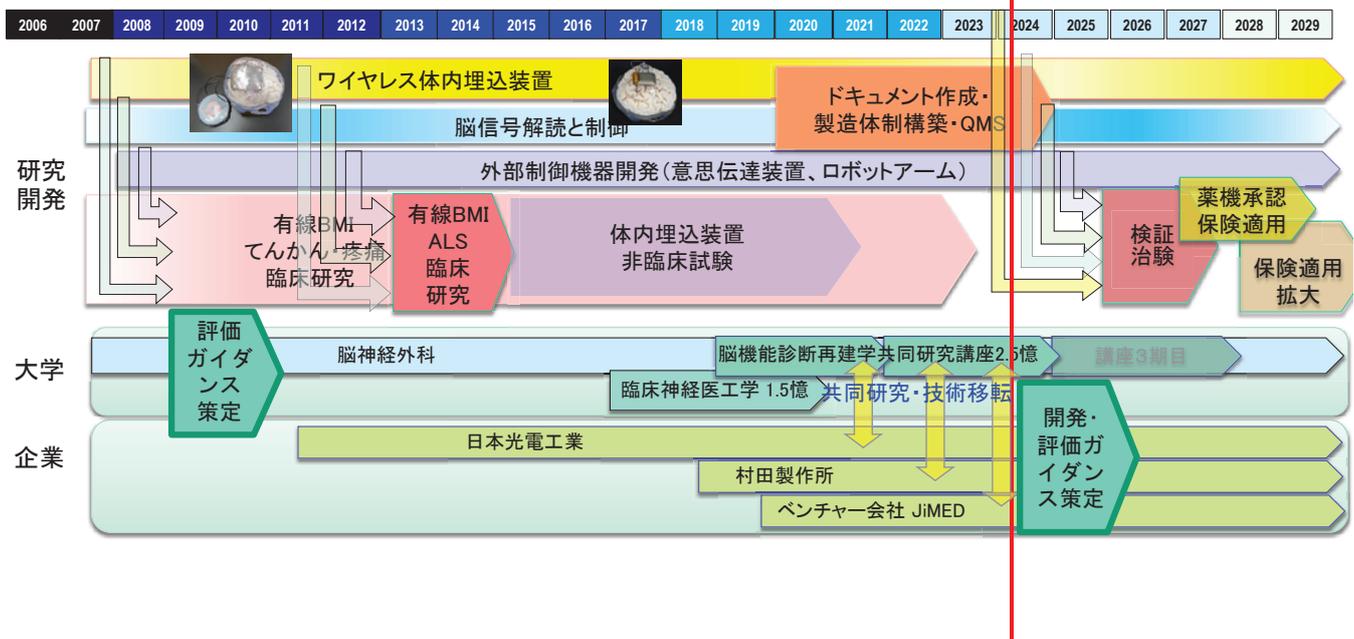


AMED 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業  
 医療機器等の開発・実用化のためのガイドライン策定事業  
 公募名「医療機器開発ガイダンスの作成および改訂」

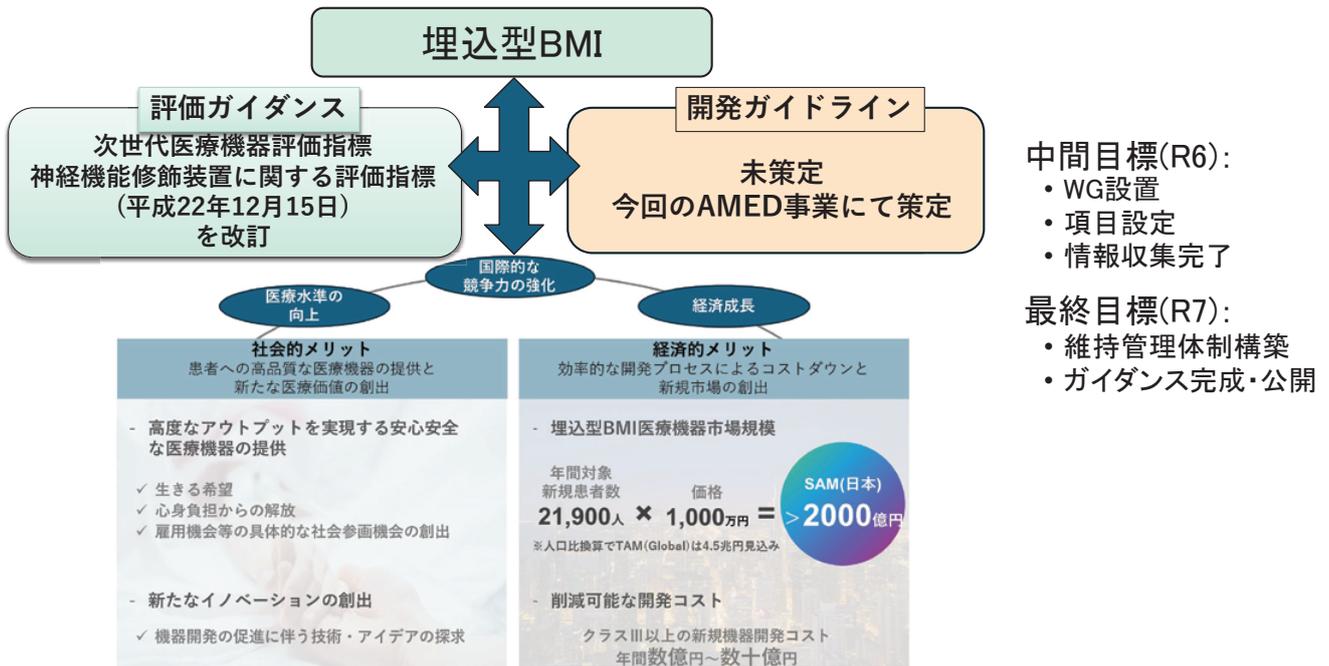
課題「埋込型ブレインマシンインターフェースに関する開発ガイダンス策定」  
 のご紹介

株式会社JiMED 取締役  
 大阪大学大学院医学系研究科 脳機能診断再建学共同研究講座 招聘教授  
 平田雅之

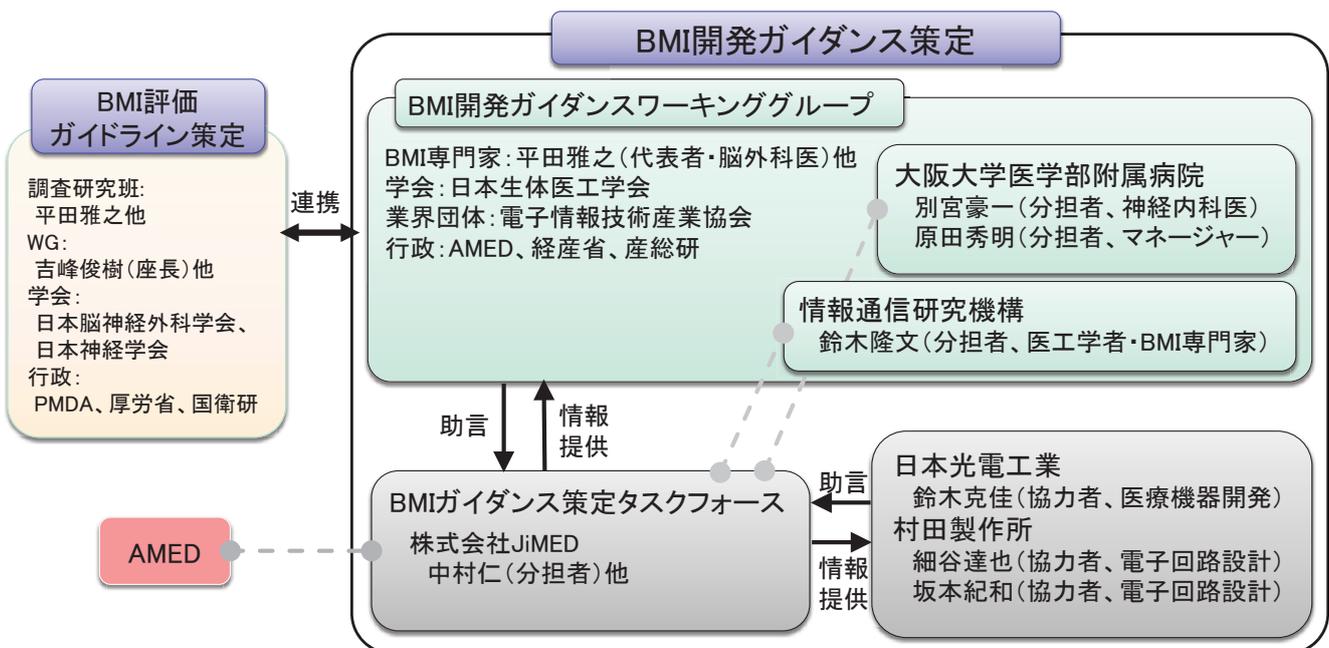
埋込型BMI開発の過程



## 開発ガイダンス策定の位置づけと目標



## 実施体制



# 研究開発のスケジュール・ロードマップ

研究開発項目	R6年度	R7年度
WG設置・運営	TF設置 ▼	▼WG設置
開発ガイダンスの項目設定		▼項目設定
生物学・工学的評価尺度策定	生物学・工学的評価まとめ ▼	▼評価尺度策定
未標準化評価尺度の検討	未標準化項目の抽出・基礎実験 ▼	▼評価尺度策定
国際標準の調査	調査結果の反映 ▼	
患者団体の意見・パブコメ収集	患者団体意見 ←	パブコメ ▼ 意見反映
整合性の確保	評価側指標 ←	国際標準 ▼ 整合性確保
とりまとめ	初年度報告 ▼	ガイダンス完成 ▼
研究開発促進と産業創出	維持管理 体制構築 ←	業界団体との連携体制構築活動 ▼ 連携体制確立 ▼
維持管理体制構築・普及活動	普及計画策定 ←	普及活動 ▼ ガイダンス公開 ▼

## 進捗状況

- 1) WG設置・運営: TFを設置し作業を開始。キックオフ会議を実施。
- 2) 項目設定: 米国ガイダンスと治験機器概要書案を比較
- 3) 評価尺度策定: これまでのPMDA薬機戦略で策定してきた評価尺度を確認
- 4) 未標準化評価尺度: 項目抽出、実験費用見積もり
- 5) 国際標準調査: 米国ガイダンス中心に概要を調査済
- 6) 患者団体・パブコメ: 未着手
- 7) 整合性確保: 評価側と統一、米国ガイダンスと治験機器概要書案を比較
- 8) とりまとめ: 未着手
- 9) 研究開発促進と産業創出: JEITAとの連携合意
- 10) 維持管理・普及: 日本生体医工学会で維持管理に承認



# 調査報告書

TF 調査報告書



# 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案

## 目次

1. 総論 ブレインコンピュータインターフェースシステム
  - 1.1 はじめに
  - 1.2 本評価指標の対象
  - 1.3 本評価指標の位置づけ
  - 1.4 評価にあたって留意すべき事項
  
- 2 ブレインコンピュータインターフェースはじめに
  - 2.2 本評価指標の対象
  - 2.3 本評価指標の位置づけ
  - 2.4 評価にあたって留意すべき事項
    - 2.4.1 システムの説明
    - 2.4.2 リスク管理
    - 2.4.3 ソフトウェア
    - 2.4.4 人的要因
    - 2.4.5 生体適合性
    - 2.4.6 無菌性
    - 2.4.7 発熱性
    - 2.4.8 保管期限と包装
    - 2.4.9 電気的安全性と電磁両立性
    - 2.4.10 無線通信
    - 2.4.11 無線給電
    - 2.4.12 磁気共鳴（MR）適合性
    - 2.4.13 非臨床試験（ベンチテスト）
      - 2.4.13.1 計測ユニット
      - 2.4.13.2 解読ユニット
      - 2.4.13.3 制御ユニット
      - 2.4.13.4 システムレベル試験
    - 2.4.14 非臨床試験（動物試験）
      - 2.4.14.1 動物試験に関する一般的考察
      - 2.4.14.2 動物試験プロトコル
    - 2.4.15 臨床試験

2.4.15.1 先行研究の要約

2.4.15.2 臨床試験

# 1. 総論 ブレインコンピュータインターフェースシステム

## 1.1 はじめに

ブレインコンピュータインターフェース（BCI）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、制御対象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、回復、ないし強化する技術である。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。脳活動の状態を誘導して、障害者のリハビリテーションを促進することにも利用が期待されている。ブレインマシンインターフェース（BMI）と呼ばれることもある。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。

BCIの評価指標は、薬食機発 1215 第 1 号（平成 22 年 12 月 15 日）で公表された神経機能修飾装置に関する評価指標の各論「ブレインマシンインターフェイス」が本邦で初めて策定された BCI に関する評価指標である。この評価指標が公表されてから 15 年あまりが経過した現在、技術的な進歩とともに臨床応用が現実味を増し、実情に即した評価指標が望まれており、今回この評価指標を全面的に改訂することとなった。

策定にあたっては、別途、今回新たに策定される開発ガイダンスと連携し、整合性を図った。また、米国では FDA により植込み型 BCI に関する開発・評価ガイダンスが策定されており、このガイダンスとも整合性を図ることにより、国際性の高いガイドラインとなるようにした。

## 1.2 本評価指標の対象

BCI システムは、システムの少なくとも一部を体内に埋植する植込み型と、システムの全てが体外にある非植込み型に分類される。植込み型は、埋植手術が必要となるが、電極を頭蓋内に留置することにより高い性能を実現し、機能補完に利用することが期待されている。電極を留置する位置により、脳内刺入針電極型、硬膜下電極型、硬膜外電極型、血管内電極型などに分かれる。非植込み型は、体内への植込み部分がなく、手術が不要であるが性能的には植込み型に比較すると劣り、さしあたっては主にリハビリテーションの促進などへの利用が期待されている。各論では、比較的近い将来臨床試験の実施が予定されている植込み型を対象とする。

BCI は身体機能の一部を補完ないし強化する技術であるが、身体機能の強化に関しては現時点では倫理的な課題もあるため対象とはせず、障害者に対して障害された機能を補完する技術に対象を限定する。

## 1.3 本評価指標の位置づけ

BCIシステムは、現在、医療機器として認可が得られているものは、植込み型、非植込み型いずれも国内外含めてまだない。また、今後、さらに技術的に発展すると期待されている分野でもある。そのため、比較対照機器の設定や、評価方法に関しては、対象とする疾病に応じて、個々の装置特性を十分に理解した上で、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重要である。

#### 1.4 評価にあたって留意すべき事項

BCIは脳信号を計測し、計測した脳信号を解読することにより意図を読み取り、その解読結果にもとづいて制御信号が生成され、制御対象となる機器を制御する。したがって、BCI全体をシステムとして考えた場合、計測ユニット、解読ユニット、制御ユニット、制御対象機器の4つのユニットから構成される（図1）。

計測ユニットは、脳信号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少なくとも一時的に体内に埋植されているものを指す。非植込み型は計測ユニットの一部が身体に接触していてもよいが、全てが体外にあるものを指す。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、血管内電極型に分類される。植込み型計測ユニットは体内に埋植されるため医療機器である。解読ユニットは、脳信号から特徴を抽出したり、機械学習等を用いて脳信号を解読することにより、運動意図など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もとづいて制御対象機器を制御するための制御信号を出力する。制御対象機器は、BCIシステムにおいて最終的に制御される機器で、医療機器、福祉機器、その他の一般機器など様々な機器が接続される。医療機器の例としては、医療認可を受けたロボットアームや生活支援ロボット、装着型のロボット、患者自身の身体を動かす植込み型機能的電気刺激装置などがあげられる。福祉機器の例としては、意思伝達装置や電動車いすなどがあげられる。その他の一般機器としては、電動ベッド、スマートデバイス、家庭電化製品などがあげられる。制御対象機器が医療機器、福祉機器、その他の一般機器のどれに該当するかは、その機器が利用される用途によっても変わりうるので、医療機器該当性については、個別に判断する必要がある。

なお、BCIシステムにはフィードバック機能を含むものも研究開発されているが、今回の評価指標では扱わないこととした。

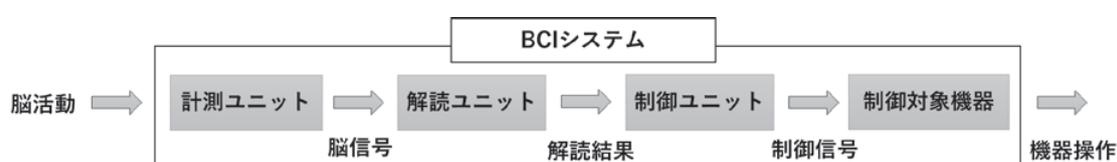


図 1. BCI システムのシステム構成

計測ユニット、解読ユニット、制御ユニット、制御対象機器は、必要とする開発期間、進歩のスピード、機器の種類が多さがそれぞれ異なる。計測ユニットは進歩のスピードは遅く、植込み型では埋植医療機器としての安全性や信頼性を確保するために開発期間が長い。解読ユニットは人工知能技術を用いる場合が多く、進歩のスピードが速く、ソフトウェアの特性として開発期間も短い。制御対象機器は、意思伝達装置、電動車いす、ロボットアーム、生活支援ロボット、装着型ロボット、機能的電気刺激装置、電動ベッド、スマートデバイス、家庭電化製品など、医療機器、福祉機器、一般機器と多岐にわたる。制御ユニットは、解読ユニットの解読結果にもとづいて制御対象機器を制御するため、各々の制御対象機器に対して固有の制御ユニットが必要となる。また解読ユニットの進歩にも対応する必要がある。これらのユニットはそれぞれ、専門とする、異なる企業が製造・販売する場合が多いと想定される。

BCI システムの評価にあたっては、保険適用や医療機器承認としての観点において、BCI システムを最初に医療機器承認申請する際には、BCI システム全体として制御対象機器の操作に関する安全性・有効性の評価は必須である。しかし、その後、ユニットを個別に更新する際には、そのユニットが果たすべき性能と安全性が保たれていれば、必ずしも全体としての評価を再度行う必要はなく、それぞれのユニットを個別に評価しうる（図 2）。それぞれのユニットを個別に独立して評価できる方法を確立することにより、様々な企業が参入して、得意分野を効率的に開発することにより、BCI 技術の効率的発展が期待できる。

そこで、各論では計測ユニット、解読ユニット、制御ユニット、制御対象機器の各ユニットの個別評価ができるような評価ガイドラインとなるよう留意した。

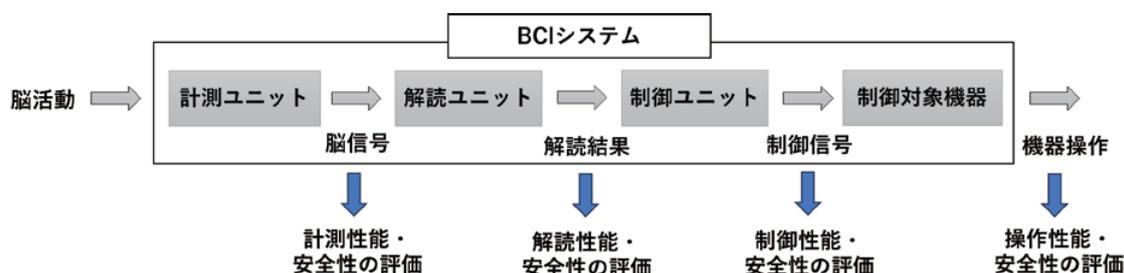


図 2. BCI システム全体の評価と各ユニットの評価

## 2. ブレインコンピュータインターフェースはじめに

この各論では、総論にもとづいて、特に植込み型のブレインコンピュータインターフェースシステム（以下、植込み BCI システム）について述べる。本ガイドラインにて植込み BCI システムとは、BCI 技術を利用した医療機器のうち、システムの少なくとも一部が体内に留置されるものを指す。植込み BCI システムは、侵襲性はあるものの、重症の身体障害者に対して日常生活において実用的な機能再建を実現するレベルの性能が期待されている。

BCI システムに関する評価ガイドラインとしては、本邦では世界に先駆けて薬食機発 1215 第 1 号（平成 22 年 12 月 15 日）にて神経機能修飾装置に関する評価指標の各論にて「ブレインマシンインターフェイス」が公表された。米国では 2021 年 5 月に Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation - Non-clinical Testing and Clinical Considerations が公表され、海外ではいくつかの臨床試験が開始されているが、まだ医療機器として承認されたものはない。本邦でも、現在、臨床試験が準備されており、今回、薬食機発 1215 第 1 号にて公表したガイドラインを技術進歩に合わせて大幅に改定したガイドラインを策定した。策定にあたっては、別途、今回新たに策定されるブレインコンピュータインターフェースシステム開発ガイダンスと連携し、整合性を図った。また、米国では FDA により植込み BCI システムに関する開発・評価ガイダンスが策定されており、このガイダンスとも整合性を図ることにより、国際展開も考慮した国際性の高いガイドラインとなるようにした。

### 2.2 本評価指標の対象

この各論における評価指標の対象は、運動麻痺とそれに起因した意思伝達障害のある患者の運動機能と意思伝達機能を再建するために、脳神経と機器をインターフェースする植込み BCI システムに限定する。

非植込み型の BCI システムについては、技術的特性、使用適応、患者集団など様々な側面において、本各論で推奨する規制上の考慮事項とは異なる可能性があるため、本各論の対象外である。

### 2.3 本評価指標の位置づけ

植込み BCI システムは、現在、医療機器として認可が得られているものは国内外含めてまだない。また、今後、さらに技術的に発展すると期待されている分野でもある。そのため、比較対照機器の設定や、評価方法に関しては、対象とする疾病に応じて、個々の装置特性を十分に理解した上で、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重要である。

本評価指標は、植込み BCI システムに関するガイドライン・ガイダンスのうち、評価に関するガイドラインである。開発に関しては別途策定する「ブレインコンピュータインターフェースシステムの開発ガイダンス」を参照することを推奨する。

## 2.4 評価にあたって留意すべき事項

### 2.4.1 BCI システムの説明

以下のシステムの説明をすることを推奨する。開発ガイドラインにも準拠すること。ここで、コンポーネントとはシステムを構成する部品で一定の機能を有するものを指す。ユニットとは複数のコンポーネントの構成により、BCI システムにおいて重要な機能を有する機器を指す。BCI システムとは、複数のユニットコンポーネントから構成され、BCI として機能する医療機器を指す。

#### 1) BCI システムを構成するユニットの概略

BCI システムを構成するユニットの例を以下に示す。以下は例にすぎず、記載にあたっては、BCI システムを構成するすべてのユニットに関する概略を記載する。

- ① 計測ユニット：リード線や電極、アンプ、無線通信、無線給電などのコンポーネントにより構成され、脳信号を計測する機器。主要な部分は体内に植え込まれる。
- ② 解読ユニット：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機器。
- ③ 制御ユニット：解読結果にもとづいて制御対象機器を制御するための制御信号を生成するユニット。
- ④ 制御対象機器：例えば、意思伝達装置、コンピュータ、アバター、電動義肢、電動車椅子、患者の身体を電気刺激により制御する機能的電気刺激装置、外骨格またはロボットシステム

#### 2) システム全体としての BCI システムの概要の説明

それぞれのユニットのシステム全体における位置づけ。システム構成が複数ある場合にはそれぞれの説明。

#### 3) システムの主要なコンポーネントに関する概略

総論で述べたように、植込み BCI システムは、通常、計測ユニット、解読ユニット、制御ユニット、制御対象機器の4つのユニットで構成される。それぞれのユニットはさらに複数のコンポーネントから成り立つ場合があり、植込み BCI システムの主要なコンポーネントについて概略を説明することが推奨される。

コンポーネントの機能、型番、材料、留置/装着位置（植込み型または非植込み型）、寸法やサイズなど。過去に承認または認証されている機器の場合は、その番号と承認または認証された機器に対する変更点の説明を記載する。特定のキーコンポーネントについては、以下の情報を提供することが推奨される。ユニット毎の評価を希望する場合には、ユニット別に記載すること。

#### ① 計測ユニット

- (1) 体内に留置されるリード線と接続ケーブル
- (2) 電極
- (3) 計測ユニット本体
- (4) 無線通信
- (5) 無線給電
- (6) バッテリー
- (7) 前処理（該当する場合）

#### ② 解読ユニット

医師用のシステムと患者用のシステムが異なる場合には、双方の解読ユニットについて記載すること。患者や介護者への表示画面や操作方法などユーザーインターフェースに関する説明。

医師への表示画面や操作方法。教師データ取得方法、解読ソフトウェアのトレーニング方法、オフラインデータ解析の方法等、の概要。

解読アルゴリズムは、フローチャート等の分かりやすい視覚的方法により、概略を説明すること。

ハードウェアとソフトウェアのプラットフォームの説明、他のユニットとの通信・接続方法（例えば、有線、無線）、電源、その他の設定、アラート通知。

刺激機能がある場合には、刺激装置出力

#### ③ 制御ユニット

入力する解読データ、制御アルゴリズム、制御対象機器へ出力する制御信号に関する概略を記載すること。

制御対象機器にセンサ機能や自律制御機能を持たせて、BCI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に関する詳細な情報を記載すること。

#### ④ 制御対象機器

意思伝達装置、コンピュータ、スマートデバイス、アバター、電動義手、ロボットアーム、生活支援ロボット、神経や筋肉への電気刺激にて患者の身体を直接運動制御する機能的電気刺激装置などの説明。

制御方法の説明（意思伝達装置のスイッチ制御、スマートデバイスのフリック操作、コンピュータのカーソル制御、アバターの会話操作、ロボットアーム制

御、神経や筋肉への電気刺激による身体の運動制御方法など)。

⑤ **体外のリード線とコネクタ** (該当する場合)

各ユニット間もしくはユニット内でデータの通信等に利用されるリード線やコネクタ。

- 4) システムの各コンポーネント、ユーザーや患者、環境間の相互作用に関する全体的な説明 (図面やフローチャートなど)。
- 5) 利用前に組み立てる必要がある、または調整する必要があるシステムについては、個々のコンポーネントの相対的な「分解」図を示すこと。様々なコンポーネントには明確にラベルを貼ること。
- 6) ソフトウェアを含むシステムについては、有する機能、表示画面、ユーザー入力などを含むソフトウェアの簡単な説明。
- 7) システムに組み込まれている安全機能の説明。
- 9) 筋肉または神経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、付録 A に記載されている出力刺激特性を提示すること。
- 10) 植込み BCI システムとともに使用することを意図したすべてのコンポーネント (例：開頭用テンプレートなど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など)、およびそのコンポーネントが植込み BCI システムとともに包装されているのか、それとも別に販売されているのかを記載すること。

## 2.4.2 リスク管理

ISO 14971 の最新版「医療機器-医療機器へのリスクマネジメントの適用」に記載されているような、一般的なリスクマネジメントの原則を適用し、BCI システムの開発中には、令和 3 年厚生労働省令第 60 号 (以降、改正 QMS 省令) で要求されている設計管理の一環としてリスク分析を実施することを推奨する。

リスク分析では、ユーザーの視点から、システムの潜在的なハザード (ハードウェア、ソフトウェア、非臨床関連ハザード、臨床関連ハザードなど) の定性的な検討を詳細に行うことを推奨する。また、植込み BCI システムの単一部品の故障が使用中に許容できないリスクを引き起こさないよう、単一故障状態によるハザードを特定する

ことを推奨する。

リスク分析は表形式で提供されるべきであり、特定されたリスクのすべての潜在的原因を分析すべきである。また、すべての緩和策または是正措置を特定し、その是正措置がどのように臨床リスクを許容レベルまで低減させるかについて詳細な分析を行うべきである。なぜそのレベルが許容できるのかの根拠を示すべきである。

BCIシステムを構成するユニットで、個別評価を希望する場合は、そのユニットのリスク管理を本項目に準拠して明確に記載すること。

### 2.4.3 ソフトウェア

意義：植込み BCI システムのソフトウェアは、解読ユニット、制御ユニット、制御対象機器など、植込み BCI システムのさまざまなコンポーネントが意図したとおりに動作することを保証する。十分なソフトウェア・パフォーマンス・テストにより、デバイスが安全なパラメータ内で動作していることが保証される。

推奨：ソフトウェアは IEC 62304 あるいは JIS T 2304 の規格に従って開発、保守されなければならない。また、ソフトウェアがプログラム医療機器に該当し、そのリスクレベルが軽度と判断できると考えられる場合には「プログラム医療機器の特性を踏まえた適切かつ迅速な承認及び開発のためのガイダンス（令和5年5月29日 事務連絡）」を踏まえ、リバランス通知に基づく2段階承認制度の活用を考慮してもよい。

探索治験を行う場合は、システムが安全なパラメータ内で動作することを保証するために、十分なソフトウェアの性能テストを行うことを推奨する。全体として、ソフトウェアに関連する文書には、システムに含まれるソフトウェアの役割、システムに関連するリスク、およびソフトウェアが意図したとおりに機能することを実証する性能試験を説明するための十分な証拠を提供する必要がある。様々な制御対象機器（電動車椅子、コンピュータ・ソフトウェア、上肢義肢など）を制御するソフトウェアの場合、リスク分析計画において、ソフトウェアに関連するハザード、およびアルゴリズムの更新による関連する変更を考慮することを推奨する。

必要に応じて、システムのサイバーセキュリティ面に関する情報も提供する必要があります。このトピックの詳細については、医療機器のサイバーセキュリティの確保に関するガイダンスについて（平成30年7月24日 薬生機審発0724第1号）を参照のこと。

全体として、医療機器に含まれるソフトウェアに関連する文書は、ソフトウェアが設計通りに機能することを証明する性能試験の結果を提供する必要がある。

BCIシステムにおいて、解読ユニットなどのソフトウェアが中心となるユニットで、そのユニットの個別評価を希望する場合は、そのユニットのソフトウェアに関す

る説明を本項目に準拠して明確に記載すること。

#### 2.4.4 人的要因

推奨：植込み BCI システムでは、探索治験を行う場合も多いと想定される。しかし、人的要因のデータは、将来、販売許可を申請する際に必要となる可能性がある。申請しようとするシステムがまだ開発中であり、探索治験を実施する予定である場合、人的要因（例えば、手順ステップを理解することの困難さ、不十分な訓練）に関する初期の知見を得るために探索治験を実施することもできる。植込み BCI システムの探索治験を実施する前に、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を推奨する。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」、ならびに、対応する規格 IEC 62633-1（国内同等規格 JIS T 62366-1）も参照すること。

探索治験の過程で、ユーザビリティ情報を収集するための計画を治験実施計画書に明記することを推奨する。この情報は、必要に応じて手順やシステムを修正するために利用できる。最終的なシステム設計において、使用関連のハザードに対処、軽減するために、システム設計の初期段階において、また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）を実施することを推奨する。

BCI システムにおいて、人的要因が関与するユニットで、そのユニットの個別評価を希望する場合は、そのユニットの人的要因に関して本項目に準拠して明確に記載すること。

#### 2.4.5 生体適合性

意義：植込み BCI システムには患者に接触する物質が含まれており、それが意図した目的（すなわち、接触の種類と時間）で使用された場合に、有害な生物学的反応を誘発する可能性がある。

推奨：患者に接触するすべての材料の生体適合性を判断する必要がある。BCI システムにおいて、患者に接触するユニットで、そのユニットの個別評価を希望する場合は、そのユニットの生体適合性を本項目に準拠して明確に記載すること。BCI システムのコンポーネントが、同一または類似の解剖学的部位で問題なく使用された実績のあるコンポーネントと、組成や加工方法が同一である場合は、過去の試験結果や文献を参照してもよい。機器材料によっては、公認のコンセンサス規格、または原薬等登録原簿のいずれかを参照することが適切な場合がある。原薬等登録原簿の利用については、「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」（薬食審査発 1 1 1 7 第 3 号

平成26年11月17日)を参照のこと。

接触部位／接触時間及び使用目的が類似し、申請しようとするシステムに使用されているのと同じ材料を使用している市販医療機器を特定できない場合、生体適合性リスク評価を実施し、提供することを推奨する。リスク評価では、特定された生体適合性リスク、特定されたリスクを軽減するために利用可能な情報、および残された知識ギャップの関係を説明する必要がある。その上で、残存するリスクを軽減するために実施した生体適合性試験またはその他の評価を特定する必要がある。

生物学的安全性評価については国際規格 ISO-10993-1『医療機器の生物学的評価-第1部：リスクマネジメントプロセスにおける評価と試験』に従うことを推奨する。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（令和2年1月6日 薬生機審発0106第1号）を参照すること。このガイダンスにより、考慮すべき生体適合性評価の種類と、関連する試験の実施方法に関する勧告を特定できる。電極が中枢神経系と末梢神経系のどちらに接するかによって、システムに適用される検査の種類が異なる場合がある。

**カテゴリ1：神経組織／骨、脳脊髄液、血液と永続的（30日以上）に接触するインプラント（脳脊髄液が静脈系に再吸収されるため、脳脊髄液を介して血液と間接的に接触する）。**

脳内刺入電極、硬膜下電極、血管内電極は、このカテゴリに属する植込みBCIシステムのコンポーネントの例である。生体適合性評価では、以下のエンドポイントを評価すべきである。

細胞毒性、感作性、刺激性または皮内反応性、急性全身毒性、発熱性物質、亜急性/亜慢性毒性、遺伝毒性、埋植、血液適合性、慢性毒性、発がん性

ただし脳脊髄液にのみ接触し、血液に直接接触しないシステムに関しては、血液適合性試験のうち抽出溶血試験のみでよい。薬生機審発0106第1号「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」によると、血液適合性試験では「血液と間接的に接触する医療機器については、材料起因の溶血性試験を実施して、溶出される化学物質の血球（赤血球）への傷害の有無を確認する。」とある。脳脊髄液は静脈系に吸収されることで間接的に血液に接触するので、脳表に置かれた電極など脳脊髄液のみに接触するコンポーネントに対しては材料起因の溶血性試験を実施する。

**カテゴリ2：神経と非神経組織／骨と永続的（30日以上）に接触するインプラント（筋肉、脳脊髄液または血液と直接もしくは間接的に接触することを意図していないもの）**

末梢神経や筋肉組織に植込む電極、または頭蓋骨に経皮的に取り付けるコネクタ（ペDESTALなど）は、このカテゴリーに属する植込み BCI システムのコンポーネントの例である。生体適合性評価では、以下のエンドポイントを評価すべきである。細胞毒性、感作性、刺激性または皮内反応性、急性全身毒性、発熱性物質、亜急性/亜慢性毒性、遺伝毒性、埋植、慢性毒性、発がん性

### **カテゴリー3：組織/骨との接触が限定的（24 時間以下）な体外との接続機器**

リード線用の通路を体内に形成するために使用されるパッサーは、このカテゴリーに属する植込み BCI システムのツールの一例である。生体適合性評価では、以下のエンドポイントを評価すべきである。細胞毒性、感作性、刺激性または皮内反応性、性全身毒性、発熱性物質

### **カテゴリー4：傷のない皮膚と限定的（24 時間以下）／長期的（24 時間超～30 日間）／恒久的（30 日間超）に接触する表面機器**

解読ユニット／制御ユニットとして使用される外部トランスミッタおよび制御対象機器（電動義肢など）は、このカテゴリーに分類される植込み BCI システムのコンポーネントの例である。生体適合性評価では、以下のエンドポイントを評価すべきである。

細胞毒性、感作性、刺激性または皮内反応性

#### **2.4.6 無菌性**

意義：植込み BCI システムは、感染症や関連合併症を最小限に抑えるために、十分に滅菌するべきである。

推奨：「滅菌済み」と表示された植込み BCI システムのコンポーネントおよび手術器具については、以下に概説する情報を記載することを推奨する。

滅菌法については、以下に記載すべきである。

- ① 滅菌方法／プロセスの包括的な説明
- ② 滅菌チャンバーが硬質でなく、固定されている場合（例えば、フレキシブルバッグ）、その説明
- ③ 滅菌部位
- ④ 放射線滅菌の場合、放射線量
- ⑤ 化学的滅菌剤（例えば、エチレンオキシドガス（EOG）、 $H_2O_2$ ）については、システム上に残留する滅菌剤の最大レベル、およびそのレベルがシステムのタイプおよび予想される患者との接触期間に対して許容可能である理由の説明。

EOG 滅菌の場合、ISO 10993-7「医療機器の生物学的評価-第 7 部：エチレンオキシド滅菌残留物」に基づく EOG 残留物の試験結果を記載すること。

各無菌構成で検証された滅菌プロセスを記載することを推奨する。探索治験の目的で EOG を使用して滅菌する器具の数が限られている場合は、単一ロット滅菌プロセスを検討するとよい。単一ロット滅菌プロセスの仕様については、以下を参照のこと。

Annex E: Single Lot Release in ISO-11135: 2014 : Sterilization of health care products - Ethylene Ox 探索 - Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.

#### 2.4.7 発熱性

意義：発熱性試験は、グラム陰性細菌内毒素および/または医療機器から溶出しうる化学物質（例えば、材料媒介性発熱性物質）による発熱反応のリスクから患者を保護するために用いられる。

推奨：細菌性内毒素の存在に関連するリスクに対処するため、植込み BCI システムはエンドトキシンに関する上限仕様を満たすべきである。エンドトキシン試験法は日本薬局方に収載されているエンドトキシン試験法を参照すること。

BCI システムにおいて、計測ユニットなどの発熱性に関与するユニットで、そのユニットの個別評価を希望する場合は、そのユニットの発熱性に関して本項目に準拠して明確に記載すること。

#### 2.4.8 保管期限と包装

意義：使用期限試験は、システムの無菌性を維持するための包装の完全性の評価、および/又はシステムの性能又は機能に対するあらゆる変化の評価を通じて、提案された使用期限を裏付けるために実施する。

推奨：システムの無菌性を維持するための包装の完全性に関しては、包装がどのようにシステムの無菌性を維持するのか、包装の完全性試験に使用したプロトコル、試験結果、およびその結果から導き出された結論を記載に含めるべきである。包装のバリデーション試験では、包装の完全性及び使用期限の妥当性を検証するために、流通シミュレーション及び関連する包装の完全性試験、並びにエイジングプロセス（加速及び/又はリアルタイム）及び関連するシール強度試験を実施することを推奨する。以下に記載されている方法に従うことを推奨する。ISO 11607-1：最終滅菌医療機器用包装-第1部（Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1 : ISO 11607-1：末端滅菌医療機器の包装-第1部：材料、滅菌バリアシステムおよび包装システムに対する要求事項、および ISO 11607-2：末端滅菌医療機器の包装-第2部：成形、密封および組立工程に対するバリデーション要求事項。

システムの性能又は機能性に対する経時変化の影響の評価に関しては、提案する使用期限中に適切かつ一貫した性能を発揮することを保証するために、使用期限試験は

クリティカルなシステム特性を評価すべきである。システムの機能性を評価するために、セクション 2.4.13.1.1 1)、2.4.13.1.1 2)、2.4.13.1.2 1-7)、2.4.13.1.3 1-4)に記載されている各ベンチテストを評価し、経年劣化により影響を受ける可能性のある設計部品又は特性を評価するすべてのテストを経年劣化したシステムを用いて繰り返すことを推奨する。

使用期限試験に使用したプロトコル、試験結果、およびその結果から導き出された結論を提出することを推奨する。探索試験の初回承認後、植込み BCI システムの使用期限期間を延長する場合は、治験届の補足資料として、延長を裏付けるプロトコルと結果を提出することを推奨する。無菌性の維持およびシステムの性能に対するエイジングの影響を決定的に判断するため、すべての試験サンプルをリアルタイムエイジングさせることを推奨する。加速エイジングを行ったシステムを使用する場合、システムのエイジングの方法を明記し、加速エイジングに基づく使用期限試験の結果が、システムをリアルタイムでエイジングした場合の結果をどのように代表するものであるかを合理的に説明することを推奨する。ASTM F1980 に従ってエイジング試験を行い、有効期限を達成するために設定された環境パラメータを指定することを推奨する。ASTM F1980 : Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices (医療機器用無菌バリアシステムの加速エイジングに関する標準ガイド) 加速エイジング使用期限試験プロトコルには、経時サンプルの使用期限試験で得られた結果を確認するためのリアルタイム経時試験プロトコルも同時に含めることを推奨する。

BCI システムにおいて、保管期限と包装が関与するユニットで、そのユニットの個別評価を希望する場合は、そのユニットの保管期限と包装に関して、本項目に準拠して明確に記載すること。

#### 2.4.9 電気的安全性と電磁両立性

意義：植込み BCI システムは医療用電気機器であるため、操作者や患者が電気エネルギーの使用に関連する危険にさらされたり、電磁妨害の存在下で適切に動作しなかったりする可能性がある。

推奨：植込み BCI システムは、意図された使用環境において予期されたとおりの性能を発揮することを実証するために試験をするべきである。この試験は、医療用電気機器の安全性と電磁両立性に関する以下の規格の記載に準拠して実施することを推奨する。

- JIS T 60601-1 : 医療用電気機器-第 1 部 : 基本的安全性及び基本性能に関する一般要求事項
- JIS T 60601-1-2 : 医療用電気機器-第 1-2 部 : 医療用電気機器-第 1-2 部 : 基本安

全及び基本性能に関する一般要求事項-附属規格：電磁妨害-要求事項及び試験。

- ISO 14708-1：手術用インプラント-能動植込み型医療機器-第 1 部：安全性、マーキング及び製造者が提供すべき情報に関する一般要求事項  
刺激機能がある場合には以下にも準拠すること
- ISO14708-3：手術用インプラント-能動植込み型医療機器-第 3 部：植込み型神経刺激装置。

BCI システムにおいて、電気的安全性と電磁両立性が関与するユニットで、そのユニットの個別評価を希望する場合は、そのユニットの電気的安全性と電磁両立性に関して、本項目に準拠して明確に記載すること。

#### 2.4.10 無線通信

意義：無線医療機器の設計、試験、使用において、医療データと情報を正しく、タイムリーに、安全に伝送することは、医療機器とシステムを安全かつ効果的に使用するために不可欠である。BCI システムは、神経信号の伝達、支援技術の制御、電気刺激の駆動に無線接続を利用することがある。

推奨：植込み BCI システムに Bluetooth、IEEE 802.11 (Wi-Fi™)、RFID (無線自動識別) 技術など、システムの臨床機能遂行に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およびシステムのための無線周波数無線共存のリスク管理」に記載されているリスク評価を行うことを推奨する。

RF 無線の動作周波数及び変調の選択は、無線医療機器システムの近傍に存在すると予想される他の RF 無線技術及びユーザーを考慮に入れるべきである。このような他の無線システムは、リスク管理プロセスにおいて考慮されるべき医療機器信号の損失又は遅延をもたらすリスクをもたらす可能性がある。無線機能のリスク管理評価が機器の臨床機能にとって重要であることが判明した場合、IEEE C63.27 に概説されているように、機器の環境仕様とニーズに対処することを推奨する。

BCI システムにおいて、無線通信が関与するユニットで、そのユニットの個別評価を希望する場合は、そのユニットの無線通信に関して、本項目に準拠して明確に記載すること。

#### 2.4.11 無線給電

意義：システムもしくはユニットの動作に必要な電力の確保・供給を保証することはシステムもしくはユニットが常に正常動作するために必須である。

推奨：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として薬生機審発 0809 第 7 号 (平成 29 年 8 月 9 日発出) を参考にすることを推奨する。

BCI システムにおいて、無線給電が関与するユニットで、そのユニットの個別評価

を希望する場合は、そのユニットの無線給電に関して、本項目に準拠して明確に記載すること。

#### 2.4.12 磁気共鳴（MR）適合性

意義：BCI システムを植え込んだ患者の MR 画像には以下のような潜在的危険性がある。

- 勾配磁場と RF 磁場によって生じる植込みシステムに隣接する組織の加熱
- 傾斜磁場によって生じるシステムの振動による組織損傷
- 静磁場からの変位力によるシステムの移動によって引き起こされる組織の損傷
- 静磁場によって生じるシステムのトルクによる組織の損傷
- 勾配磁場誘起リード電圧によって生じる外因性電位による意図しない刺激と組織損傷
- 高周波磁場誘起リード電圧による整流による組織損傷、および/または
- B0、RF、勾配磁場によって誘発される MR 環境に特異的なシステムの誤作動。

推奨：「植込み型医療機器等の MR 安全性にかかる対応について」（薬生機審発 0801 第 1 号 令和元年 8 月 1 日）に沿って MR 環境における植込み BCI システムの安全性と適合性を評価することを推奨する。

BCI システムにおいて、MR 適合性が関与するユニットで、そのユニットの個別評価を希望する場合は、そのユニットの MR 適合性に関して、本項目に準拠して明確に記載すること。

#### 2.4.13 非臨床試験（ベンチテスト）

以下に概説する非臨床ベンチ試験を治験届で扱うことを推奨する。一般的に、コンポーネントの耐久性（例えば、機械的および電氣的）を評価するための適切な試験方法を決定する際には、一般的な埋植期間を考慮すべきである。

試験は、システムが、システムの埋植中および予想される耐用期間中に、臨床的に関連する最悪のケースの生体内条件を表す適切な仕様に適合していることを保証するものでなければならない。該当する場合には、体液と接触するシステムコンポーネントに対する体液の影響（例えば、生理食塩水に浸した後、乾燥する前）をシミュレートする試験を行うことを推奨する。また、臨床的に妥当な試験合格基準を明記することを推奨する。

「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 薬生機審発 0228 第 7 号）に従って非臨床試験に関する情報を記載することを推奨する。

## 2.4.13.1 計測ユニット

### 2.4.13.1.1 電極

電極は、生理的な信号を測定したり、脳、脊髄、末梢神経、筋肉に刺激を与え、運動や感覚を誘発するために使用することができる。植込み BCI システムに電極が含まれている場合は、以下の特性を評価することを推奨する。

#### 1) 寸法確認と目視検査

意義：正確な寸法は、電極が計測ユニットの使用目的に関連する仕様に適合していることを、正当な理由とともに保証するために重要である。さらに、刺激が目的の場合、電極の寸法は電荷と電流密度に影響し、刺激パラメータの安全性と有効性に影響する可能性がある。

推奨：製造された電極の寸法仕様と公差を提供することを推奨する。指定された公差は、リスク分析と電極の使用目的(例：刺激または記録)にもとづくことを推奨する。正確で一貫性のある測定を行うために、校正されたツールの使用を推奨します。

#### 2) インピーダンス

意義：インピーダンス測定は、電極が計測ユニットの使用目的に適した導電特性を持つことを確認するために重要である。

推奨：製造時の電極のインピーダンスの仕様と公差を記録し、提供することを推奨する。指定された公差は、リスク分析と電極の使用目的（例えば、感覚や運動機能回復のための刺激や生理的信号の記録）にもとづくことを推奨する。

#### 3) 加速エイジング試験

意義：計測ユニットの長期的な性能を保証するために、電極材料は安定したものであるべきであり、想定される期間、意図された植込み位置で物理的および化学的な破壊に耐えるものでなければならない。

推奨：記録と刺激の両方において、シミュレートされた生理学的環境とさまざまな環境条件下で、エイジングプロトコルへの曝露後、電極の機能性評価（例：インピーダンス分光法、サイクリックボルタメトリー、電圧過渡）または電極の精密画像検査（例：走査型電子顕微鏡）を行うことを推奨する。

### 2.4.13.1.2 リードおよび（該当する場合）コネクタ

リードは、通常、電極を計測ユニットのケーシングのフィードスルーやコネクタを介してケーシング内部の電子回路に接続するために使用されるが、これらに限定されるものではない。計測ユニットにおいて、リードが適切に機能することが重要である。以下の特性を評価するための試験を推奨する。リードの端にコネクタが接続されている場合にはコネクタも含めて評価する。

#### 1) 寸法確認と目視検査

意義：正確な寸法は、リードが仕様に適合していることを保証するために重要である。

推奨：製造時のリード線および（該当する場合）コネクタの寸法仕様および公差を提示することを推奨する。目視検査と電気的評価は、非臨床試験後に行うべきである。指定された公差は、リスク分析およびリード接続の使用目的（刺激または記録など）にもとづくことを推奨する。正確で一貫性のある測定を行うために、校正されたツールの使用を推奨する。

#### 2) 漏れ電流

意義：計測ユニットの使用中に、計測ユニットの内部から漏れ電流が発生し、意図しない電気ショックや潜在的な組織損傷、記録された神経信号の喪失につながる可能性がある。

推奨：体液がリード本体に及ぼす影響をシミュレートするため、浸漬後および乾燥前に漏れ電流を測定することを推奨する。また、完全動作時（刺激電極の場合は電圧印加時）、スタンバイ時の漏れ電流を測定することを推奨する。漏れ電流は許容範囲内であればならない（ISO14708- 1:2014 外科用インプラント－能動埋込み医療機器－第1部：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、第16項参照）。II

#### 3) リード本体および（該当する場合）コネクタの疲労試験

意義：リードが頸部皮下など動きが多い部位に留置され、リードに屈曲伸展が頻回に加わる場合、屈曲疲労によるリードの故障は、意図しない電気ショックや潜在的な組織損傷、あるいは記録された神経信号の消失につながる可能性がある。

推奨：リードが頸部皮下など動きが多い部位に留置され、リードに屈曲伸展が頻回に加わる場合、リード本体とコネクタの屈曲疲労試験を推奨する。また、疲労試験プロトコルに、疲労試験中にリードの異なる部位に異なる応力（例えば、コネクタの接合部付近やリードのアンカーポイント）を与えることを含めることを推奨する。リードやコネクタが頭部皮下で計測ユニット近傍にあり、屈曲がほとんど発生しない場合は、それがわかるような合理的説明があれば疲労試験を必ずしも行う必要はない。

#### 4) リードの引張強さ

意義：引張力によるリードの故障は、意図しない電気ショックや潜在的な組織損傷、あるいは神経信号計測不良を引き起こす可能性がある。

推奨：植込み手順中および植込み後にリードに加わりうる最大の引張力をシミュレートする引張試験を実施することを推奨する。

#### 5) コネクタ挿抜力（該当する場合）

意義：リードコネクタは、必要な電気接点を形成し、シールが正しい位置にあり、設計通りに機能することを保証するために、ケーシング側コネクタに適切に適合していなければならない。コネクタは、挿入と引き抜きに伴う力に耐えられるべきである。

推奨：リードおよび延長コネクタが、適切な最小および最大引き出し力を含む、計測ユニットに加わりうる生理学的条件を反映する適切な仕様に適合していることを確認することを推奨する。試験中、リード線または延長線が完全に挿入され、電気的接続が行われ、挿抜を繰り返した後も計測ユニット本体とリード線／延長線間のシールが無傷であることを評価すべきである。接続と取り外しが繰り返されることが予想される場合は、挿入と引き抜きを繰り返した後に、計測ユニット本体とリード／延長部の間のシールが無傷であるかどうかを評価することを推奨する。

#### 6) 粒子状物質の危険性

意義：通常の使用中に体液と接触することが意図されている計測ユニット本体のあらゆる部分からの粒子状物質の放出はハザードとなる。

推奨：ISO 14708-1:「外科用インプラント－能動埋込み医療機器－第1部：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」に記載されている試験方法を使用することを推奨する。

#### 7) 耐食性

意義：リード線の材料は、リード線が人体の環境に耐え、長期間の性能を確保できることを示すために、安定し、物理的・化学的分解に耐えるものでなければならない。

推奨：リード線と、コネクタがある場合はコネクタと一体での、耐食性を評価することを推奨する。計測ユニットの生理的環境をシミュレートする腐食性環境に暴露された後のリードと計測ユニットの機能性を評価するために、適切な信号と刺激パラメータ（例えば、信号対ノイズ比、パルスレート、振幅、パルス幅）を選択すべきである。これには、最小の電極表面積を用いた生理食塩水中でのリード線の試験も含めるべきである。

#### 8) JIS T 0601-1 への準拠

意義：患者に接触する経皮的リード線（該当する場合）やその他のケーブルからアクセス可能なコネクタが、誤って誤ったコンポーネントや主電源に接続されることがあり、その結果、意図しない感電や患者への危害が生じることがある。

要件：患者との導電接続を有する経皮リード線（該当する場合）またはその他のケーブルは、JIS T 0601-1 の性能基準に準拠しなければならない。

### 2.4.13.1.3 ケーシング、フィードスルー、内部の電子回路

計測ユニットの電子回路は通常、ケーシングで密閉された状態で植込まれ、リード線からフィードスルーやコネクタを介して受信した信号を処理したり、リード線に電気刺激信号を与えたりする役割を果たす。以下の検査を行うことを推奨する。

#### 1) 密閉性テスト

意義：密閉ケーシング内に封入された高レベルの水分は、デバイスの故障につながる可能性がある。

提言：植込みケーシングに漏れがないことを確認するため、すべての接合部、結合部について密閉性試験を実施することを推奨する。

#### 2) 環境試験

意義：植込みケーシングと内部の電子回路は、取り扱い、輸送、保管、手術、臨床使用において最悪を想定した条件において計測ユニットが受けるストレスを適切に反映した条件に暴露した後、計測ユニットがその仕様を満たすことを保証するために、一連の機械的試験と環境試験に暴露するべきである。

推奨：以下を評価する試験を実施することを推奨する。

- ① 温度変化（温度サイクルを含む）
- ② 気圧の変化
- ③ 機械的な力

ISO 14708-1：外科用インプラント－能動埋込み医療機器－第1部：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に記載されている方法、または同等の方法を使用することを推奨する。

#### 3) ヘッダー接着試験（該当する場合）

意義：リードをケーシングに接続する目的でヘッダーをケーシングに取り付ける場合、ヘッダーがケーシングから分離しないことを確認し、刺激、記録、通電のための電流経路の連続性を確保するために、ヘッダーの接着試験を実施すべきである。

推奨：ヘッダーキャビティは、必要な電気接点を形成し、シールが正しい位置にあり、設計通りに機能することを保証するために、リードおよび延長コネクタと適切に適合していなければならない。リードがコネクタブロックから引き抜かれることなく、適切な力に耐えられることを確認するため、リードポートとヘッダーの接続を試験することを推奨する。

#### 4) リードとフィードスルーの接着・導通試験（該当する場合）

意義：電極からの配線をケーシング内の電子回路に接続する目的でリード内の各配線をフィードスルーに接着する場合、リード線とリード線内の各配線がケーシングから分離しないことを確認し、計測、（該当する場合）刺激、通電のための電流経路の連続性を確保するために、リードとフィードスルーの接着・導通試験を実施すべきである。

推奨：リード線内の各配線がフィードスルーと必要な導通を形成し、シーリングが適切にされており、設計通りに機能することを保証するために、導通試験を行う必要がある。リードがフィードスルーから引きはがされることなく、適切な力に耐えられることを確認するため、リードとフィードスルーの接続を試験することを推奨する。

#### 4) バッテリー（該当する場合）

意義：計測ユニット本体に電池がある場合、使用する電池の植込みへの適合性と性能を評価する試験を実施し、電池が意図されたとおりに動作し、電池の故障（例えば、ショート）に関連するリスク（例えば、過熱）が適切に軽減され、患者への危害が最小限に抑えられることを確認する必要がある。

推奨：試験は、通常の使用で予想されるストレスおよび臨床的に妥当な最悪の条件下のストレスにさらされた場合のバッテリーの特性と一般的信頼性を評価すべきである。また、過放電や過充電から電池がどのように保護されているかを試験で実証し、電池が短絡した場合の電池と計測ユニット本体の表面温度を測定すべきである。バッテリー関連のその他の安全情報については、以下の規格を参照すること。

- ・ IEC 62133-2

#### 2.4.13.1.4 出力刺激

意義：電気刺激機能を有する計測ユニットでは、システムによって供給される出力刺激と刺激出力の限界を適切に特徴付けることが重要である。

推奨：ISO 14708-3: 手術用インプラント-能動植込み型医療機器-第3部：植込み型神経刺激装置 に記載されている方法を使用することを推奨する。各出力モードについて、遭遇する可能性のある生理的負荷下での個々のパルス出力波形の電気的出力波形を記述したオシロスコープトレースを提供することを推奨する。さらに、500Ω 負荷で一連のパルスを示すトレースも提供すること。各トレースには以下の情報を記載することを推奨する。

- ・ 出力モードの名称
- ・ 振幅軸と時間軸を明確に表示
- ・ 振幅ベースラインの特定
- ・ すべての出力パラメータ設定のリスト（振幅、パルス幅、周波数など）

トレースは、各トレースで最大の刺激設定を達成し、仕様内にとどまる能力を示すべきである。結果は Appendix A で推奨されている形式で記録することができる。

意義：神経系や筋肉に電気刺激を与えるシステムでは、組織に与えられる出力刺激が、意図された用途や刺激時間に対して安全であることが重要である。過度の刺激

は、刺激部位によっては重傷または死亡につながる組織損傷を生じる可能性がある。

推奨：刺激出力パラメータ（例えば、最大電流、電荷密度、電流密度、相あたりの電荷、周波数、および持続時間）の安全性を裏付ける科学的根拠（例えば、2.4.14 の 1) および 2.4.14 の 2)) に概説した文献および／または動物試験によるもの）を提供することを推奨する。出力刺激パラメータの安全性の分析は、計測ユニットの使用中に組織損傷のリスクが最小化されることを保証する。

#### **2.4.13.1.5 無線通信・無線給電の送信機と受信機**

意義：送信機と受信機（誘導結合など）を介した高周波（RF）通信は、植込み部品のプログラミング／制御や植込み電池の充電に使用されることがある。RF 送受信機は、意図したとおりに作動しない場合、患者にリスクをもたらす可能性がある。例えば、誘導結合は組織加熱や組織損傷につながる可能性がある。

推奨：RF トランスミッタの試験には、上記セクション 2.4.13.2 に記載されている解読ユニット／制御ユニットについて概説された情報を含めること。さらに、RF トランスミッタに対して以下の試験を実施することを推奨する：

1. 機械的試験
2. 電気テスト
3. 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。

送受信機の試験は、上記セクション 2.4.10 および 2.4.11 に概説された無線技術に関する試験勧告を考慮する必要がある。

無線給電に関しては、エネルギー伝送中の加熱およ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：外科用インプラント－能動埋込み医療機器－第 1 部：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を推奨する。

#### **2.4.13.2 解読ユニット／制御ユニット**

意義：計測ユニットが計測した脳信号を解読して意図を読み取るユニットを解読ユニットと呼び、解読ユニットの解読結果を用いて制御対象機器に制御信号を送るユニットを制御ユニットと呼ぶ。これらのユニットは、意図したとおりに作動しなければ患者に危険をもたらす可能性がある。

推奨：電気安全、機能、環境、EMC、ソフトウェア、信頼性の性能を評価するために、解読ユニット／制御ユニットを検証テストにかけることを推奨する。この試験は、システムレベルの動作が仕様に従って検証されることを保証するように設計されるべきである。また、この試験は、指定された予想される環境条件下、および保

管、輸送、取り扱いにおいて、システム性能が維持されることを検証するものでなければならない。計測ユニットと通信する解読ユニットについては、解読ユニットが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試験を実施すること。制御ユニットに関しては、解読ユニットと通信し、解読結果にもとづいて制御対象機器を適切に制御できることを実証する試験を実施すること。

#### 2.4.13.3 システムレベル試験

総論でも述べたが、BCI技術の開発においては、様々な臨床用途を実現するために、部分的に交換可能な様々なユニットを開発できる（モジュラーアプローチ）。例えば、あるBCIシステムでは、硬膜下電極を用いた計測ユニットが採用される。そこで計測された脳信号は、周波数解析を用いた解読ユニットに送られ、そこで解読される。解読結果は制御ユニットに送られ、制御信号が生成され、制御対象機器として意思伝達装置が制御される。さらに、別の解読ユニットと制御ユニットを使用して、ロボットアームを制御することもできる。

患者は意思伝達、ロボットアーム制御、車いす制御、など様々な機能が得られることを希望し、個々の患者のニーズも多様であることから、メーカーは、様々なメーカーが製造する、様々なユニットを用いて、様々な機能を持つBCIシステムを開発できる。このような個々のユニットは、異なる製造業者によって製造され、その後組み合わせることでBCIシステムを作ることができる。例えば、A社によって開発製造された計測ユニットを用いて脳信号を計測し、B社によって開発製造された解読ユニットを用いて脳信号を解読し、その解読結果にもとづいてC社によって開発製造された制御ユニットとロボットアームで制御する。

意義：様々なユニットが互いに、ユーザーや患者と、そして環境とどのように相互作用するかを十分に理解することは、植込みBCIシステムの安全性と有効性を実証するために不可欠である。システムを構成する各コンポーネントには、個々にリスクをもたらす特性があるが、コンポーネントが相互に作用してシステムとして機能する場合には、新たなリスクが生じる可能性がある。

推奨：BCIシステムのすべてのユニット、コンポーネントがシステム仕様書通りに動作することを確認するために、PMDAはシステム全体と関連するシステムの性能試験を評価する。電気的安全性、EMC、無線共存試験は、提案された使用目的の完全なシステムに対して実施されるべきである。さらに、そのユニットと他のユニットと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または臨床的な正当性を示す必要がある。ただしシステムレベルテストが実行不可能な場合、システムレベルテストを除外する根拠と、どのようにリスクを軽減するかについての説明を提供する必要がある。この場合、システム動作における誤動作を、誤動作が

発生したユニット・コンポーネントにどのように遡ることができるか、また、その誤動作がどのように解決され、軽減されたかについての根拠を示すことも推奨する。特に一つの計測ユニットに対して、複数の解読ユニットや複数の制御ユニット・制御対象機器が設定される場合は、互換性のあるものでなければならない。互換性がない場合、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。従って、プロトコル、および操作者／治験責任医師に提供されるラベリングにおいて、システムのすべてのモジュールコンポーネント間の互換性を確保するために必要な仕様を特定し、提供することを推奨する。

#### 2.4.14 非臨床試験（動物試験）

意義：非臨床動物試験は一般的に、特に新しいデザイン、大幅なデバイスの変更、新しい適用症について、植込み BCI システムの in vivo での安全性を評価するために推奨される。

推奨：植込み BCI システムの動物試験は、ベンチテストや臨床試験で評価できない要因を扱うべきである。試験デザインとエンドポイントは、BCI システムの作用機序とリスクの軽減にもとづくべきである。

PMDA は、試験における動物使用を減らし、改良し、代替する"3R"の原則の遵守を推奨する。この動物に対するケアと利用方針を取り入れながら、最良の動物試験の実施計画を策定する必要がある。動物試験によらない方法で、適切、妥当で、実行可能な方法があり、それを希望する場合には、PMDA に相談することを推奨する。そのような代替法が動物試験法との同等性を評価できるかどうか検討する。

動物試験計画書が安全性の懸念に対応し、適切な要素を含んでいることを確認するため（例えば、試験は適切な免許と認定を有する動物試験施設において、GLP（Good Laboratory Practice）規制の下で実施されるべきである）、PMDA に相談すること。ほとんどの場合、ヒト臨床試験において、被験者に対するリスクが、予期される被験者への利益及び得られる知識の重要性を上回らないという評価を裏付けるために、最終完成品の BCI システムを用いた動物試験を実施することを推奨する。探索治験で評価された BCI システムについては、適切な根拠が示されれば、最終完成品の BCI システムを用いた動物試験は必ずしも必要ない。

##### 2.4.14.1 動物試験に関する一般的考察

植込み BCI システムには、様々なシステム設計、対象とする神経、作用機序が含まれる。例えば、計測や刺激、刺入電極や硬膜下電極あるいは血管内電極、市販されている他の医療機器のユニット（すなわち、モジュール設計、2.4.13.2 参照）、意思伝達やロボット制御をターゲットにしたものなどがある。これらはまた、患者に

様々な治療上および回復上のベネフィットを提供する。これらはそれぞれ、患者にもたらされるリスクとベネフィットの種類、ひいてはヒトを対象とした使用をサポートするために必要な非臨床情報に影響を与える可能性がある。従って、将来の臨床試験をサポートするために必要なデータを獲得するために、動物プロトコルをカスタマイズする必要がある。動物試験を開始する前に、動物モデルと試験デザインに関してフィードバックを得るためにPMDAに相談することを推奨する。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。

## 1. 動物試験の目的

動物試験を実施する主な目的は、システムの安全性の証拠を提供することである。また、動物試験は、長期的な *in vivo* 信頼性など、ベンチテストでは十分に得られないシステム性能のエビデンスを得る場合もある。しかし、認知機能評価など、動物試験が不適切と思われる状況においては、別の方法が必要となる場合がある。

## 2. 試験プロトコルと結果の報告

試験プロトコルの策定において、試験動物数、試験期間、動物モデルの種類、対照の選択などを具体的に決定する場合、BCIシステムのリスクと予想されるリスクの軽減に活用できる科学的知見の双方に左右される。BCIシステムのリスクには、システムの属性と作用機序、解剖学的標的、手術の実施などが含まれる。例えば、電極のタイプ（貫通性が非貫通性かなど）、電極の位置と電極への生物学的・機械的ストレス、デバイスの作用機序の頑健性、予想されるデバイスの寿命などが含まれる。十分な根拠がある既存の科学的情報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たり（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。このような科学的情報には、臨床試験におけるシステム、ユニット、コンポーネントの使用、システム又はシステムプロトタイプを用いた先行動物試験、システム性能のベンチテスト、及びシステムの属性に直接関連する公表文献が含まれる。

BCIシステムの多くは、ヒト患者での長期使用を想定した、植込み型のマルチコンポーネントシステムを含む。このようなシステムの場合、急性期の研究や部分的なシステムの慢性的な調査よりも、最終的なBCIシステムの慢性的な *in vivo* 評価に取り組む動物試験の方が、システムの安全性をより深く理解することができる。システムのリスクと利用可能な科学的根拠を十分に評価することで、特定のBCIシステムに適切なプロトコルを決定することができる。

実施した動物試験の結果を説明する際には、その知見が、提案する臨床試験におけるシステムの予備的な安全性をどのようにサポートするかについての考

察を含めることを推奨する。

### 3. 医薬品安全性試験実施基準 (GLP)

「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（省令第37号）」に規定される動物看護および試験実施に関する医薬品安全性試験実施基準 (GLP) は、治験申請を支援するための動物データの質と完全性を保証する。GLP からの逸脱が特定され、合理的な理由があり、試験結果に妥当性がある場合に限り、非 GLP 試験データを治験申請のサポートに使用することができる。

#### 2.4.14.2 動物試験プロトコル

動物試験評価には、組織に対する影響の巨視的および顕微鏡的所見と、摘出された植込みユニットコンポーネントの評価を含めることを推奨する。動物試験プロトコルは以下の項目を含むべきであるが、これらに限定されない。

- 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
- 試験機器に関する詳細、試験機器と対照機器との違いに関する根拠、記録位置、電極表面積および材料  
刺激機能がある場合には、刺激位置、刺激強度、刺激タイプ（電圧または電流）、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、電極表面積および材料
- 刺激誘発反応検査（該当する場合）；
- 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。

BCI システムを評価するための動物試験デザインには、以下のような推奨事項がある

1. 動物モデルの選択：動物モデルの選択は BCI システムによって異なり、システムの種類、適応症、植込み部位によっても異なる。動物およびそれに関連する環境的・生理的属性は、臨床環境を良くシミュレートする試験系を選択すべきである。適切な科学的根拠が示されれば、秤量されたシステムの使用も状況によっては容認されうるが、ヒトサイズのシステムに対応できる動物モデルが望ましいかもしれない。
2. 動物の数：十分な数の動物を含めることを推奨する。
3. 対照：試験計画書において、適切な対照を特定すべきである。試験によっては、植込みしていない対側組織が適切な対照となる。刺激安全性のみの評価には、植

込まれたが刺激なしの対側組織を使用してもよい。

4. 試験期間：試験期間は、予想されるシステムリスクのプロファイルに依存する。動物試験の期間について正当な根拠を示すことを推奨する。
5. 安全性試験：植込みした組織の病理組織学的または組織形態学的評価を推奨する。これには、構造分析と神経組織に関連する傷害マーカーの評価の両方が含まれる。そのようなマーカーには、中枢神経系組織では壊死ニューロン、神経突起、アストロサイト、ミクログリア／マクロファージ、末梢神経系では軸索、シュワン細胞、ミエリンの分析が含まれる。特定の組織学的マーカーの使用を合理的に説明でき、組織学的プロトコルが主要な副作用を検出するのに適切であることの証拠を提示することを推奨する。病理組織学的結果は、試験群に盲検化された独立した獣医病理学者が定量化すること（例えば、壊死組織の体積）。臨床的副作用をよりの確に予測するために、行動学および機能的アッセイが推奨される。電気刺激機能を含むシステムについては、刺激の安全性を確立するための実験を提供することも推奨する。刺激プロトコルは、システムの用途によって異なる。システムが連続的に作動するように設計されている場合は、急性試験と長期試験の両方を行うことを推奨する。システムが断続的に活性化される場合は、長期試験を実施すべきである。急性および長期の刺激試験に関する推奨事項は以下を参照のこと。
6. 信頼性試験：慢性植込み用に設計されたシステムについては、生体内におけるシステムの性能に関する科学的根拠が既に収集されている場合（例えば、同一又は類似の電極構成を用いた事前の動物試験および／または公表文献）を除き、生物学的環境において長期的なシステムの性能を確立すべきである。記録用コンポーネントを含むデバイスの場合、デバイスの植込み期間中、定期的な記録を行い、S/N 比やスパイク振幅などの定量的指標を用いて評価すべきである。電極の生体内インピーダンスは、システムの機能性を示すために取得してもよい。刺激コンポーネントを含むデバイスの場合、デバイスの機能性を特徴付けるためにインピーダンス測定を行うべきであるが、測定プロトコルが対照動物からのデータの解釈に影響を与えないように注意する必要がある。システムのコンポーネント（すなわち、電極導体または絶縁体、リード線およびコネクタ）の物理的損傷またはその他の故障モードを同定するために、摘出されたシステムの顕微鏡的評価を行うべきである。
7. 急性刺激試験（該当する場合）：刺激の安全性を試験するために、最大限度での電極刺激を 24 時間まで適用する。刺激プロトコル中は動物を鎮静させてもよい。試験後、組織反応を組織学的に評価する。
8. 長期刺激試験（該当する場合）：最大限度、または動物の福祉上許容できる最高

の刺激強度での周期的刺激を、臨床プロトコルを反映する期間、正当な理由とともに適用すべきである。摘出後、組織学的または病理学的反応を同定するため、インプラント周囲の組織を検査すべきである。また、腐食や絶縁劣化のような故障メカニズムを検出するのに十分な倍率で、摘出した器具を評価することを推奨する。動物試験と臨床試験の刺激パラメータの詳細な比較を含めるべきである。動物試験で行われた刺激電荷が、臨床試験で行う最大限界値より小さい場合、それが患者にもたらされる安全性リスクを正確に反映していると言える科学的妥当性を説明することを推奨する。

9. 外科的アプローチ – 植込み手術の詳細な説明を、ヒトへの植込みへの適合性とともに記載すること。このセクションには、電極留置位置の解剖学的な根拠と、ヒトへの植込み予定部位と異なる場合はその合理的理由を記載する。可能な限り、ヒトへの植込み用に設計された手術器具を動物手術に使用すべきである。臨床計画にデバイスの抜去が含まれる場合は、動物試験の手術方法にデバイスの抜去方法を組み入れる。

## 2.4.15 臨床試験

### 2.4.15.1 先行研究の要約

提案する使用目的に使用する BCI システムの先行臨床研究・臨床試験の要約を、先行試験報告書に記載しなければならない。探索試験については、対象機器が提案された意図された使用方法に関する臨床データが入手できない可能性があるが、関連する背景臨床情報も提供すべきである。関連情報には、以下に挙げる機器に関するデータ又は文献が含まれる。

- 提案する使用目的に使用される類似または関連機器。
- 対象機器または別の用途に使用される類似機器。

このような情報は、海外での臨床使用から得られたものが多く、Proof of Concept 及び／又は臨床試験中に観察されうる潜在的な故障モードの可能性に対処するために使用される可能性がある。そのような情報が入手できる場合、情報の種類に適した形式（例えば、臨床試験報告書、引用文献の写しが添付された出版物の要約、臨床試験以外のシステム又はプロトタイプを使用した個人の経験）で要約すべきである。

このセクションには、その他の臨床試験に関する説明文を記載すること。説明文は簡潔に、各試験について以下の情報を含むこと。

- 研究の目的（概念実証、患者視点研究など）
- 検証試験か、探索試験か
- 無作為化、盲検化、使用された対照を含む試験のデザイン

- 登録患者数
- 参加施設数
- 主要評価項目
- フォローアップ期間
- 結果／結論の要約

#### 2.4.15.2 臨床試験

植込み BCI システムの臨床試験に関する推奨事項は、システムの開発段階および実施される治験のタイプ（探索試験、検証試験）によって異なる場合があるので、治験届にその試験タイプを明記する必要がある。以下のガイダンス文書は、医療機器の探索治験や検証治験に関する考え方を説明している。

- 医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンス（平成 29 年 3 月、医療機器センター）
- 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス（一部改正、令和 5 年 12 月 26 日、医薬機審発 1226 第 1 号）

臨床試験プロトコルを作成する際には、以下のデザイン構成要素を考慮し、治験申請書に、その妥当性を示す必要がある。

##### 1. 患者集団

植込み BCI システムの恩恵を受ける可能性がある患者集団には、麻痺・神経筋障害、脊髄損傷（SCI）、四肢切断、脳卒中などの疾患や状態の患者が含まれる。治験承認のためには、患者にとっての潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回らなければならない。したがって潜在的なベネフィットとリスクが適切に考慮されるよう、BCI システムによって適切にニーズを満たせる被験者集団を考慮すべきである。

##### 2. ホームユース

治験施設内では、患者が実際に使用する在宅環境で経験する可能性のあるリスクやベネフィットを適切に反映できない可能性があるため、現実的な家庭での使用環境を配慮して治験を実施することが重要である。

実際に、家庭で使用する場合は、以下のような BCI システムに関連する重要な作業を行う意思と能力があり、かつ利用可能な介護者が必要な場合がある。

- BCI システムのスタートアップとメンテナンスを管理する。
- 該当する場合は、患者の経過を監視する。
- 必要に応じて医師に連絡することができる。

したがって、介護者の安全性と利用者を支援する能力（すなわち、時間、注意力、身体的能力）の評価を臨床試験の評価指標に組み込むことが重要である。在宅

環境におけるシステムの安全な使用を確実にするため、被験者と介護者が在宅で BCI を使用するための訓練をどのように受けるかを臨床プロトコルに具体的に記載することを推奨する。また、トレーニングプログラムの有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を推奨する。

### 3. 治験計画

治験計画の策定においては、以下の点に留意する。

#### 1) 目的

臨床プロトコルは、目的と仮説を明確に定義する。臨床試験を実施する目的（例えば、特定の病態の治療における BCI システムの安全性と有効性を対照群と比較して評価すること）を全体的に記述すること。さらに、目的には、対象となる病態の医学的に正確な定義と、提案する臨床試験の科学的根拠を含めるべきである。検証治験の場合、提案する試験の帰無仮説と対立仮説を、具体的な試験のエンドポイント、アウトカム、システムの成功・失敗を判定するために使用するパラメータの観点から記載する。次に、これらの仮説を検証するために試験を計画する。

#### 2) 研究デザイン

研究デザインの説明には、以下の基本的要素を含めるべきであるが、これに限定されるものではない。

- ランダム化されているか、いないか
- コントロールされているか、いないか、コントロールされている場合はその種類
- 試験の成功基準（例えば、対照機器と比較した場合の優越性または非劣性）、およびレスポンス解析が使用される場合は、患者レベルの成功／失敗の説明。

神経難病、脊髄損傷、脳卒中、その他の状態など、複数の治療群を含む研究であっても、異なる集団をプールできる合理的な理由があればよい。一つの研究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を参照のこと。

#### 3) 試験期間と追跡スケジュール

すべての安全性と主要な有効性の結果を十分に評価するために、提案する試験には十分な量の安全性と適切なレベルの有効性データを含めるべきである。現状では、植込み電極の長期的な有効性に関するデータが不足しており、長期的な安全性のシグナルを特定するために、少なくとも 6 か月の長期追跡期間が推奨される。長期的な臨床耐久性と信頼性は、植込み BCI システムの長期的な有効性にとって重要な要素である。例えば、植え込まれた電極は時間の経過とともに、物理的または生体的プロセスにより、信号検出能力が低下する可能性がある。電極の耐久性と信頼性については、動物試験から得られる情報もあるが（2.4.14.2 の「動物試験プロ

トコル」を参照)、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。承認ののち、市販する場合は、さらに5年間の市販後調査を行うことが推奨される。

#### 4) 適用基準、除外基準

適切な組み入れ基準と除外基準は、提案するBCIシステムの適切な患者集団を定義し、最終的には承認申請のための使用目的集団を定義するために不可欠である。植込みBCIシステムの臨床試験への組み入れ基準は、提案する治療法の対象となる集団や疾患の種類(脊髄損傷(SCI)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、切断肢、脳卒中など)によって異なる。

##### ① 適用基準

植込みBCIシステムの試験対象がどのような適応症であるかにかかわらず、以下の一般的な適用基準を考慮すべきである。

- 患者年齢(成年、該当する場合)
- 脊髄損傷のレベル(例:C2-C7、L2-S1、該当する場合)
- 臨床状態の種類(診断名)および麻痺/機能障害のレベル(神経学的状態の種類に応じて測定)
- 患者エントリーのための臨床条件(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、署名に同意する能力。署名自体は代筆でもよい。
- 口頭、透明文字盤、コンピュータ入力等、何らかの方法により会話ができること

これらの基準以外に合理的に説明できる基準があれば加えてもよい。

##### ② 除外基準

植込みBCIシステムの試験対象がどのような適応症であるかにかかわらず、以下の患者は臨床試験からの除外を考慮すべきである。

- 重度の認知機能・記憶障害
- 重度の精神病または慢性精神疾患
- 手術部位近傍に創傷があり、未治癒の状態
- 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)にて重篤な大脳の器質的疾患を認める患者
- 脳波もしくは脳磁図で大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
- 視覚・聴覚およ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・精神機能などに重篤な障害を認める患者
- MRI 禁忌
- 出血傾向を有する、または抗凝固剤を内服中で中止困難な患者
- 他の医療機器または薬剤の臨床試験に参加中
- その他、治験責任医師等が本治験への参加が不相当と判断した患者

上記の適用・除外基準のいずれかが提案する臨床研究に適用されないと考える場合、または新たな適用・除外基準や代替となる基準を提案しようとする場合は、その妥当性を示すことを推奨する。

#### 5) 治療パラメータ／プロトコル（術後レジメンを含む）

臨床試験プロトコルには、植込み手技、術後の回復期間とレジメン、治療期間、器具の除去など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。

#### 6) エンドポイントおよびその他のアウトカム

##### ① 安全性の主要評価項目と副次安全性評価項目（該当する場合）：

安全性の主要評価項目には、少なくとも植込み BCI システム全体として安全であることが分かるような評価項目を設定する必要がある。したがって、治療群と対照群（該当する場合）の被験者を含むがこれに限定されない、全被験者の有害事象（AE）、および植込み手術手技、植込み BCI システムに関連する有害事象、植込み BCI システムの不具合を含める必要がある。安全性のエンドポイント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、および植込みシステムの抜去または個々の被験者の試験中止が必要となる安全性基準をプロトコルに含めることを推奨する。

さらに、各ユニット、すなわち、計測ユニット、解読ユニット、制御ユニット、制御対象機器に関して、個別の安全性評価を希望する場合には、当該のユニットの安全性を全て網羅する評価項目を設定する必要がある。各ユニットの安全性評価項目は副次安全性評価項目として扱う。

例えば計測ユニットの安全性評価項目は、植込み BCI システム全体の安全性評価の結果から、解読ユニット、制御ユニット、制御対象機器、固有の安全性評価の結果を除き、さらに明らかに計測ユニットの安全性評価項目に関係がないと合理的にいえる結果を除いたものである。したがって、個別の安全性評価を行うためには、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が同定される必要がある。

##### ② 主要有効性評価項目と副次的有効性評価項目（該当する場合）

有効性評価項目の設定においては、少なくとも、植込み BCI システム全体とし

て機能的に有効であることが分かるような評価項目を設定する必要がある。さらに、各ユニット、すなわち、計測ユニット、解読ユニット、制御ユニット、制御対象機器に関して、個別の有効性評価を希望する場合には、各々のユニット特有の有効性を示す評価項目を設定する必要がある。その場合、各評価項目がどのユニットの有効性を表しているのか、それとも BCI システム全体の有効性を示しているかを明示する必要がある。どの有効性評価項目を主要有効性評価項目とするかはその臨床試験で何に重点を置くかにより変わりうる。

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には、BCI システム全体として、制御対象機器である意思伝達装置をどの程度正確にどの程度の速度で操作できたかを反映する評価項目が設定でき、これが BCI システム全体としての意思伝達機能に関する有効性評価項目となりうる。さらに計測ユニットの個別評価を希望する場合には、脳信号の計測性能を反映する評価項目を設定すれば、計測ユニットに関する有効性評価項目となりうる。

各有効性評価項目に関して合理的設定根拠を記載することが推奨される。BCI システム全体の有効性評価項目に関しては、対象となる患者集団に対して、妥当であることの合理的理由、評価のタイミングが適切で臨床的に意味のあるものであるかを記載する。合理性が確認されたエンドポイントが推奨されるが、探索治験は望ましい臨床指標を検証するために行われ、先験的に合理性が確認された臨床エンドポイントを必要としない場合がある。同様に、探索治験では、機器開発中のために、合理性が確認されていない臨床エンドポイントを使用することがある。探索治験で使用される可能性のある合理性が確認されていないエンドポイントについては、同様の情報（バリデーション方法以外）及びその臨床的有用性の正当性を示す情報を含めるべきである。

### ③ 患者からの意見（患者参加、患者の嗜好情報、患者報告によるアウトカム測定）

臨床試験デザインにおける患者の関与は、植込み BCI システムの試験がどのようにデザインされ、実施されるかにプラスの影響を与える可能性がある。患者は、臨床試験における患者の経験を改善し、試験結果の妥当性、質、影響を改善するための提言を提供することができる。患者の嗜好情報(PPI)は、植込み BCI システムを含む医療機器の設計やベネフィット・リスク評価において重要な要素となりうる。理想的には、BCI 技術は快適で、着脱が容易で（場合によっては着脱も）、使い勝手がよく、信頼性が高く、審美的に中立または魅力的であるべきであり、そうであれば患者は進んでそのシステムを受け入れ、使用する。毎日の較正の必要性、使用による疲労、性能の一貫性のなさなどの因子は、治療法の選択肢を決定する際に患者が受け入れるベネフィットとリスクのトレードオフに影響を

与える可能性がある。さらに、リスクに対する許容度は障害の程度によっても異なる。例えば、四肢麻痺の患者は、一肢切断の患者よりも、植込み型脳デバイスに関連するリスクを甘んじて受け入れるかもしれない。PPI 試験の可能性については早期に議論することを推奨する。PPI 試験は、全体の試験計画に組み込むことは可能であるが、一般的には治験とは別に実施されることに注意されたい。

患者報告アウトカム測定法 (PROM) は、注目しているアウトカムと患者の望む使用目的が、患者の視点から測定するのが最適である場合に使用できる (例えば、疼痛軽減)。このような場合、適切な "使用状況" (被験者集団と治療される病態、希望する使用目的) に対して妥当性が確認されているスコアリング評価を選択することが重要である。このため、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、複合的なエンドポイントの一部として、他の臨床転帰評価 (COA) と併用されることが多い。PROM を多国間試験で使用する場合、スポンサーは PROM が解釈可能で、同じ概念を測定し、文化や言語を超えて有効であることを確認すべきである。以下のガイダンスが参考になる。厚生労働省科学研究班開発 患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcome: PRO) 使用についてのガイダンス集 (<https://www.lifescience.co.jp/pro/index.html>)

#### 4. インフォームド・コンセント文書

インフォームド・コンセント文書 (ICD) には、必要な要素がすべて含まれ、適切な表現でなければならない。文書には、平均的な患者が理解できるような言葉や用語のみが含まれるようにすることを推奨する。ICD には、被験者が個人的利益の可能性を過大評価するような言葉を含んではならない。

#### 5. 統計分析計画 (SAP) の考察

統計解析計画 (SAP) は臨床試験の種類によって異なる。例えば、探索治験は被験者数が少なく、試験プロトコルは新しい治療法の理解につながるように設計されているかもしれない。したがって、統計計画は記述統計に限定されるかもしれない。

有効性を証明するためにデザインされた臨床試験 (例えば、検証試験) の場合、試験計画書には、試験デザインにおいて設定された主要な仮定 (例えば、臨床施設間又は地域間のプール解析、クロスオーバー試験デザインにおけるキャリーオーバー効果の評価、または生存解析におけるハザードの比例性) を可能な限り評価する計画を含む、事前に規定した詳細な SAP を含めるべきである。試験によって得られたエビデンスの有用性を裏付けるために、試験終了時のデータ解析において、事前に定義された SAP を遵守すべきである。ベイズ統計学のような高度な解析技術は、適応的な試験デザインに対応したり、複雑なモデルを解析したり、感度解析を行ったりするためにも使用できる。



## 参考資料(1)

BCI 利用機器審査 WG  
調査研究会議議事概要



次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
Brain Computer Interface 利用機器審査ワーキンググループ  
令和6年度第1回調査研究委員会会議 議事概要

審査 WG 事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和6年10月9日

1. 日時 2024年9月13日（金曜） 15:00～18:00

2. 場所 オフィス東京 3階 T3会議室  
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋（Web 併用）

3. 出席者

WG 座長：吉峰 俊樹（医療法人医誠会）

調査研究委員：牛場 潤一（慶応義塾大学、株式会社 LIFESCAPES）、金井 良太（株式会社 アラヤ）、國井尚人\*（自治医科大学）、小池 康晴（東京工業大学）、鈴木 隆文（情報通信研究機構）、柳澤 琢史（大阪大学）

TF 委員：平田 雅之（大阪大学大学院、株式会社 JiMed）、別宮 豪一\*（大阪大学大学院）、細見 晃一\*（大阪大学大学院）

厚生労働省：水谷 玲子\*、牧野 友彦、甲斐 晴稀\*、高橋 彩来

総合機構：矢花直幸、木村 俊成\*、弓場 充\*、郭 宜\*

審査 WG 事務局：山本 栄一、野村 祐介、加藤 玲子

オブザーバー：熊谷 康顕\*（AMED）、十河 友\*（経済産業省）、中村 仁（株式会社 JiMED）、太田 和秀\*（株式会社 JiMED）、島上 正人\*（株式会社 JiMED）、坂田 哲年\*（株式会社 JiMED）、一宮 泉\*（株式会社 JiMED）

\*Web 参加者

4. 配布資料

資料1：座席表

資料2：BCI 審査 WG 調査研究委員名簿

資料3：R6 年度活動計画案

資料4：審査のポイントと論点（PMDA）

資料5：ムーンショット事業の紹介（金井委員）

資料6：BMI 認証機器の紹介（牛場委員）

資料7：医工連携イノベーション事業の紹介（JiMed 中村様）

資料8：開発ガイドライン事業の紹介（平田委員）

資料9：TF 調査報告

参考資料 1 : H22. 12. 15 薬食機 1215 第 1 号 別添 2 「神経機能修飾装置に関する評価指標」

参考資料 2 : ブレインテック最新動向 2022

参考資料 3 : ブレインテック最新動向 2024

参考資料 4 : FDA-Guidance, Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation - Non-clinical Testing and Clinical Considerations

参考資料 5 : FDA-Guidance, Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation - Non-clinical Testing and Clinical Considerations (DeepL 邦訳)

参考資料 6 : iieee-neurotech-for-bmi-standards-roadmap

参考資料 7 : JSA 調査資料抜粋

## 5. 議事内容

### 5-1. 開会にあたり

事務局及び厚生労働省の開催挨拶後、全出席者の自己紹介を行った。配布資料の確認後、事務局より本事業の概要、本 WG の令和 6 年度活動計画及び第 1 回会議のポイントが紹介された。概要は以下のとおりである。

WG の目的は、BCI に関する国内外の研究動向を調査し、品質性の科学的根拠に基づいた評価指標案を作成することである。本 WG は令和 6 年度と令和 7 年度の 2 年間活動を予定している。本 WG は COI (利益相反) の観点から、企業関係者の参加が難しいが、最先端の研究を行う専門家の情報が重要であることから、令和 6 年度は COI を重視しない調査研究班として活動する。

令和 7 年度には、評価指標の本体作成に向けて活動する。調査研究班委員は、COI の観点から WG への参加が制限される可能性があるものの、可能な範囲で情報を共有しながら進める予定である。また、関連学会と連携し、報告書や評価指標に対する意見募集を行う計画である。

カウンターパートとなる開発ガイドライン (GL) 作成は平田委員が代表となって採択されており、今後、連携して進めていく。

座長と相談し、タスクフォース (TF) を設けて評価指標の土台作成を依頼した。TF には平田委員、別宮委員、細見委員が参加し、事前に調査を行い、資料 9 として整理した。

### 5-2. 話題提供 (講演)

#### (1) 審査のポイントと論点 (PMDA)

PMDA の矢花氏から、医療機器の審査に関する一般的なポイントと論点について説明された。PMDA の期待と課題は以下のとおりである。

- BCI は脳内からのインプットから臨床的アウトカムまで、複合的な技術による製品である。一連の作動のうち、開発や承認審査の中で Key となる技術は何か。
- 技術の進展を踏まえ、非臨床の試験系からどのような性能評価が可能で、臨床的有効性を予測できるか。BCI の侵襲性を踏まえ、どの程度の非臨床データが得られれば、臨床試験に進めることができるか。
- どのような使用目的、対象患者であれば、BCI の侵襲性が許容されるか。また、臨床的アウトカムの達成基準をどのように設定すべきか。
- 今後の技術革新の方向性について。

## (2) ムーンショット事業の紹介（金井委員）

ムーンショット事業の一環として、極低侵襲 Brain Machine Interface (BMI) の開発が進められている。このプロジェクトは、2050 年までに人々が身体の空間・時間の制約から解放された社会を実現するという大きな目標を掲げ開発を進めている。概要は以下のとおりである。

- 極低侵襲 BMI は、開頭手術を行わずにカテーテル電極を静脈に挿入し、脳波を計測する技術である。これにより、侵襲と非侵襲のトレードオフを克服し、より実用的なソリューションを提供することを目指している。
- シンクロン社のステントロード技術を基に、さらなる改良を加えている。
- 現在、ステントロードは硬膜に囲まれた部位にしか設置できないため、計測可能な部位が限られている。これを解決するために、柔軟なヘリカル電極を開発し、皮質静脈に設置することで、より広範囲の脳活動を計測・刺激することを目指している。
- 大阪大学のチームが、生体適合性のある伸縮自在な電極を開発。これにより、日本独自の新しい技術が生まれることが期待されている。
- 福島の医療機器開発施設で豚を用いた実験が行われ、皮質静脈への電極挿入に成功。これにより、頭皮脳波と比較して高精度な血管内脳波が得られている。
- 上矢状静脈洞に電極を長期留置し、49 日後の再計測でも安定したデータが得られている。
- データの外部送信やワイヤレス給電の方法、抗血栓性ポリマーの改良など、技術的な課題が残されている。これらの課題を克服することで、将来的には人間での使用が可能な医療機器としての実用化を目指している。
- 血管内のイオン濃度などを継続的にモニタリングする技術の開発も進められており、これが実現すれば、より広範な医療分野での応用が期待される。
- このプロジェクトは、脳の表面の血管から電気活動を取得することを主軸に据えつつ、将来的には血管内の成分を定量的にモニタリングする技術の開発も視野にいられている。これにより、医療分野での新たな可能性が広がることが期待される。

### (3) BMI 認証機器の紹介（牛場委員）

LIFESCAPES 社は非侵襲のクラス 2 デバイスとして、脳卒中などの運動機能障害のリハビリテーション用医療機器「医療用 BMI テレタイプ」を開発し、第三者認証を取得。このデバイスの開発経験を共有し、特に非侵襲型 BCI の社会実装における課題と可能性について説明が行われた。

- LIFESCAPES 社のデバイスはウェアラブル脳波計で脳活動を計測し、タブレットに伝送。脳活動に応じてロボットが動き、筋肉に電気刺激を与えることで運動訓練を行う。
- ソフトウェアが医療機器の構成品として認証され、コンピュータは認証外である。電気刺激は付帯機能として整理され、機能や構造に修飾を与える目的ではない。
- PMDA や認証機関と協力し、製品の特性を活かして認証を取得した。
- 脳波計やプログラムのみでの構成では認証が難しい。
- プログラムの医療機器該当性判断事例の中には BCI の該当性判断にも利用できそうな項目がある。これらを参考に
- 汎用センサーを用いたプログラム医療機器のガイダンスが必要である。
- 当該製品は能動型展伸・屈伸回転運動装置という既存医療機器の区分（クラス II 管理医療機器）の中で、後発の医療機器として実質同等品ということで認証を受けられた。このように医療機器としての認証基準や承認基準が明確化されることは、認証や承認をスムーズに受けるための鍵となる。

### (4) 医工連携イノベーション事業の紹介（JiMed 中村様）

株式会社 JiMED は、大阪大学平田研究室の技術を基に、植込み型 BCI の開発を進める企業である。この取り組みは、医工連携イノベーション推進事業に採択され、事業の進展と成果を共有している。概要は以下のとおりである。

- BCI 技術を用いて身体の制約からの解放を目指し、特に ALS などの重度の神経疾患患者に対する意思伝達や運動機能の補助実現を目指している。
- 身体リスクを低減する設計と部材を使用し、信号処理に関する特許技術を保有している。完全植込み型のワイヤレス設計を実現した。
- 頭蓋内に埋め込む脳波計の加工技術を米国ベンダーと協力して開発した。
- 2025 年夏頃に治験開始を予定し、治験実施計画書の準備を進行中である。
- 2027 年に医療機器申請を目指す。2028 年の上市を目標に、治験と並行して医療機器承認に向けた討議を進める。
- 初期的には ALS 患者向けのアプリケーションを展開し、対象疾患やアプリケーションの拡大を図る。
- 世界市場を視野に入れた事業展開を計画している。

#### (5) 開発ガイドライン事業の紹介（平田委員）

平田委員による「開発ガイドライン事業の紹介」では、植込み型 BCI の開発 GL 策定について説明された。この事業は、過去に策定された評価指標を基に、開発 GL を新たに策定することを目的としている。概要は以下のとおりである。

- 2011 年の次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業において神経修飾装置の一部として策定された評価指標が存在するが、開発 GL は未策定であった。
- 植込み型装置の開発が難しく、GL が策定されていなかったが、技術の進展により策定が可能となった。
- 電子情報技術産業協会、学会や行政機関と連携し、開発 GL を策定する。
- 日本生体医工学会などと連携し、GL の維持管理体制を確立する。
- 事業は 2024 年 8 月末に開始され、来年度末までに GL を策定し公開予定である。
- 海外のガイドラインを参考にしつつ、評価尺度を策定中である。
- FDA の国際標準ガイダンスを参考にし、整合性を確保する。
- 患者団体や学会からのパブリックコメントを通じて意見を反映する。

#### (6) TF 調査報告（平田委員）

「TF 調査報告」では、非臨床試験と臨床試験のポイントを整理した。概要は以下のとおりである。

##### 1) 非臨床試験のポイント

- 非臨床試験は、医療機器の安全性と有効性を確認するための基礎的なステップである。
- 主にベンチテストと動物実験に分かれる。
- ベンチテストでは機器の基本的な性能、安全性、耐久性を評価する。電極やコネクタの構成、密閉性試験、接着強度などが評価項目に含まれる。電気的安全性や電磁適合性、無線通信の安定性も重要な評価項目である。
- 動物実験は、GLP (Good Laboratory Practice) に基づいて実施され、使用する動物の種類、試験期間、試験デザインなどが詳細に計画される。動物実験の目的は、機器の生体適合性や長期的な安全性を確認することである。
- 非臨床試験は、関連する国際規格やガイドラインに準拠して行われる必要がある。
- 試験結果は、規格に基づいて客観的に評価され、報告される。

##### 2) 臨床試験のポイント

- 臨床試験は、実際の患者を対象に医療機器の安全性と有効性を確認するための重要なステップである。
- 試験は、GCP (Good Clinical Practice) に基づいて実施される。

- 治験計画書には、試験の目的、対象患者、使用目的、適用条件、症例数などが詳細に記載される。試験デザイン、フォローアップ計画、インフォームドコンセントの手続きも含まれる。
- 安全性の評価項目、有効性の評価項目、副次的有効性評価項目が設定される。
- 患者の主観的な意見も重要な評価要素として考慮される。
- 特に BCI においては、在宅利用の安全性と有効性も重要である。
- 患者や被験者のトレーニングとその有効性の評価が求められる。
- 試験結果は、統計解析計画に基づいて解析され、客観的に報告される。
- 試験の成功基準や失敗基準も明確に設定される。

### 3) 総括

- 非臨床試験と臨床試験は、医療機器の開発において不可欠なプロセスであり、それぞれが異なる目的と方法を持っている。
- 非臨床試験では、機器の基本的な安全性と性能を確認し、臨床試験では実際の使用環境での安全性と有効性を評価する。
- 両者は、国際的な規格やガイドラインに準拠して行われ、試験結果は客観的に評価される必要がある。

### (7) 総合討論

審査 WG の対象について、議論された。概要は以下のとおり。

- 審査の過程で侵襲性が大きな課題となることを認識し、これを中心に議論を進めたい。
- 侵襲性だけでなく、機器の目的や機能に注目する必要がある。BCI の多様性を整理し、どの部分が審査の対象となるのかを明確にすることが重要である。
- システム全体を一つの医療機器として扱うと、改良が難しくなる可能性がある。
- BCI を出力型、入力型、双方向型に分類し、特に出力型に焦点を当てると良い。入力型と双方向型は治療や介入の要素が強く、議論を分けるべきだと考えている。
- 出力型のニーズが高まっていることから、まずはこれを優先的に進めるべき。
- 入力型の医療機器が出てきた際には評価指標を改定する必要がある。
- 現時点では入力型に関して触れない方が良い。
- BCI の評価において、脳波計の部分を医療機器として、それに接続する機器の評価をどうするかが重要である。
- 侵襲と非侵襲ではリスクベネフィットが異なるため、議論を分けるべき。
- 出力型のリスクとして「患者自身が意図しない出力」が考えられるが、患者自身の意図による出力と区別することができないため、倫理的問題を引き起こす可能性がある。
- サイバーセキュリティが重要である。

- 埋め込み機器と外部装置を分けて承認することは可能であるとする。
- フィードバックを含む場合、全ての構成部品が医療機器になる可能性がある。
- 出力型の装置が医療機器として承認されれば、アバター操作等危険性のない部分であれば、用途は自由であると良いとする。
- BCI の範囲を明確にし、複雑さを減らすことが重要である。
- 侵襲と非侵襲の技術を幅広く扱う中で、医療機器承認に向けてクリアすべきポイントを明確にすることが重要である。
- 極低侵襲技術の安全性に関する議論が開発を推進する上で重要である。
- デュアルユース技術のリスクについて言及し、医療用技術が安全保障の規制外になることの是非を検討する必要がある。
- 技術の用途が医療を超えて特殊能力を付与する場合のリスクを考慮することも重要である。

(8) その他（事務連絡）

1 回会議の討議を踏まえて、コメント募集をする。集まったコメントに必要な応じて対応し、次回の会議でさらに議論を深めることとなった。

今後の主な流れは以下のとおりである。

- ・ 第 2 回会議 11 月 14 日 15 : 00 ~ 18 : 00
- ・ 第 3 回会議 12 月 17 日 14 : 00 ~ 17 : 00

場所 : オフィス東京 T3 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
Brain Computer Interface 利用機器審査ワーキンググループ  
令和6年度第2回調査研究委員会会議 議事概要

審査 WG 事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和6年11月26日

1. 日時 2024年11月14日（木曜） 15:00～18:00

2. 場所 オフィス東京 3階 T3 会議室  
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋（Web 併用）

3. 出席者

WG 座長：吉峰 俊樹（医療法人医誠会）

調査研究委員：牛場 潤一\*（慶応義塾大学、株式会社 LIFESCAPES）、金井 良太（株式会社アラヤ）、國井 尚人\*（自治医科大学）、小池 康晴（東京科学大学）、鈴木 隆文\*（情報通信研究機構）、柳澤 琢史\*（大阪大学）

TF 委員：平田 雅之（大阪大学大学院、株式会社 JiMed）、別宮 豪一\*（大阪大学大学院）、細見 晃一\*（大阪大学大学院）

厚生労働省：水谷 玲子\*、牧野 友彦\*、甲斐 晴稀、高橋 彩来、治田 義太郎\*

総合機構：矢花 直幸、井田 尚子、松井 豊\*、高木 俊範\*、郭 宜\*

審査 WG 事務局：山本 栄一\*、野村 祐介、加藤 玲子、岡本 悠佑

オブザーバー：松田 岳彦、堀切 陽介\*（AMED）、十河 友\*（経済産業省）、中村 仁（株式会社 JiMED）、島上 正人\*（株式会社 JiMED）、坂田 哲年\*（株式会社 JiMED）、一宮 泉\*（株式会社 JiMED）、原田 秀明\*（国立大学法人大阪大学）、鈴木 克佳\*（日本光電工業株式会社）

\*Web 参加者

4. 配布資料

資料1：座席表

資料2：BCI 審査 WG 調査研究委員名簿

資料3：第1回会議議事概要案

資料4：メール審議コメント

資料5：TF 調査報告

資料6：BCI 審査 WG の範囲と論点（厚労省）

参考資料1：H22.12.15 薬食機 1215 第1号 別添2「神経機能修飾装置に関する評価指標」

参考資料2：ブレインテック最新動向 2022

参考資料 3 : ブレインテック最新動向 2024

参考資料 4 : FDA-Guidance, Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation - Non-clinical Testing and Clinical Considerations

参考資料 5 : FDA-Guidance, Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation - Non-clinical Testing and Clinical Considerations (DeepL 邦訳)

参考資料 6 : ieee-neurotech-for-bmi-standards-roadmap

参考資料 7 : JSA 調査資料抜粋

#### 5. 前回会議議事概要確認（事務局）

事務局の開催挨拶後、新規参加者の自己紹介を行った。配布資料の確認後、事務局より前回会議議事概要の確認が行われた。概要は以下のとおりである。

- 会議の目的は、BCI（ブレイン・コンピュータ・インターフェース）に関する国内外の研究動向を調査し、科学的根拠に基づいた評価指標案を作成することである。
- 当該ワーキンググループ（WG）は2年間の活動予定で、令和6年度は調査研究班として活動し、令和7年度に評価指標案を作成する。
- 話題提供では、PMDA より医療機器の審査に関するポイントと論点の紹介、金井委員よりムーンショット事業の紹介、牛場委員より LIFESCAPES 社の BMI 認証機器の紹介、JiMed 社の中村様より医工連携イノベーション事業である植込み型 BCI 開発について紹介された。
- カウンターパートである開発ガイダンス作成事業については、平田委員が代表となり進めている。
- 調査研究班内にタスクフォース（TF）を設け、評価資料の土台作成、調査を依頼している。
- 平田委員より TF 調査の報告がされた。
- 非臨床試験と臨床試験のポイントの整理として、非臨床試験はベンチテストと動物実験に分かれ、臨床試験は実際の患者を対象とし、それぞれ安全性と有効性を確認することが重要である旨が紹介された。
- 総合討論では、侵襲性が大きな課題であることを認識し、BCI を出力型、入力型、双方型に分類し、出力型のリスクとして、意図しない出力が倫理的問題を引き起こす可能性があること、BCI の複雑さを減らすために範囲を明確にすることが重要である旨について議論された。
- 議論の時間が短かったため、次回会議までにメール審議を実施することとした。

#### 6. メール審議紹介（事務局）

事務局より、前回会議後に行われたメール審議の内容について紹介した。概要は以下の通りである。

(1) WG の対象機器

- 侵襲型、出力型であり、体外装置によって身体機能を代替または回復することを意図した装置としてはどうか。
- 脳表電極型や血管内電極型の植込み装置で策定してはどうか。
- 体外装置に限らず、体内の神経刺激装置、薬液ポンプなども含めてはどうか。
- 非侵襲についても、今後まとめていただきたい。
- 規制当局で考えを整理することとした。

(2) 令和7年度のWG委員

- WGの構成員としてはCOI（利益相反）を考慮し、アカデミアの先生方の推薦が求められている。
- 数名の先生が紹介されたため、候補として検討する。

(3) 開発や承認審査の中で鍵となる技術

- 侵襲型では植込み脳波計と脳信号解読・制御に係る技術が挙げられる。
- 電極の長期的安定性や安全性、信号のクオリティ、安定性確保に係る技術も重要である。

(4) 非臨床の試験系からどのような性能評価が可能で、臨床的有効性を予測できるか。BCIの侵襲性を踏まえ、どの程度の非臨床データが得られれば、臨床試験に進めることができるか

- 非臨床データは、各種ベンチテストにて、正確で頑健に信号を計測できること、必要な国際規格を満たすこと。GLP基準での非臨床試験のほか、計測性能、安全性や長期安定性に関する動物への長期埋植試験が必要である。
- 非臨床試験のデータ収集については、安全性と有効性のデータが必要であり、脳波計の性能や信号のS/N比を指標とすることが考えられる。
- 長期留置実験の結果から、デバイス留置後の数ヶ月間に抵抗値の初期変化があり、その後は安定しているため、長期試験は半年程度が妥当である。
- 既存の類似医療機器（脳深部刺激装置、迷走神経刺激装置など）は参考となる。
- クラス I 相当のプログラム又は治療・診断・予防目的以外のプログラム部分は非医療機器として扱うべきである。

(5) どのような使用目的、対象患者であれば、BCIの侵襲性が許容されるか。また、臨床的アウトカムの達成基準をどのように設定すべきか

- BCIの侵襲性の許容については重症の身体障害患者（例：ALS、脊髄損傷）が対象であり、臨床的アウトカムは安全性が第一で、有効性は明らかな機能改善が基準である。

- BCIによる有効性については、出力の正確性と制御精度などが考えられる。
- 脳信号計測装置としての有効性については、一般的にBCIのベンチマークとして使われる「最低限、脳信号だけから2択で80%以上の出力ができること」を条件にするのも一案である。
- 同じデバイスで複数の出力が可能であること、ソフトとしてアップデートが頻回に起こるものであるため、アルゴリズムを固定困難であることが問題となる。
- ALS以外のケースでは、リスクとのバランスを考えると相当の安全性が確保される必要がある。
- 非侵襲については、脳の活動や機能改善を臨床的エンドポイントとし、規制上の有効性評価を明確にするガイダンスが出来ると良い。

#### (6) 今後の技術革新

- より安全で低侵襲・高性能な技術の開発が期待される。
- 電極、通信の技術革新が挙げられる。

#### (7) 本WGでは、ステントタイプも含めて侵襲型として整理したい

- 極低侵襲と言われるステント型のBCIは、WGでは侵襲型として整理する。
- 侵襲・非侵襲の区分よりも、植込み型、非植込み型などの形状による分類が適切ではないか。

#### (8) 講演資料

- 改変し、報告書とする。年内に提出を依頼した。

### 7. TF 調査報告（平田委員）

平田委員よりタスクフォースの調査報告が発表された。概要は以下の通りである。

#### (1) 非臨床試験のポイント

- 非臨床試験の項目として電極、リードとコネクタ、ケーシングと電子回路、出力刺激、プログラマー/コントロールユニット、無線通信・無線給電、システムレベルの試験が含まれており、評価内容としては、電極の寸法確認やインピーダンス、リードの引張強度、ケーシングの密閉性などが挙げられる。
- 生体適合性についてはGLP基準に基づく試験が必要で、ISO 10993-1に準拠。細胞毒性、感作性、皮内反応、急性毒性などの試験が含まれる。
- 動物実験については、動物実験GLPに準拠したプロトコルが必要となる。試験デザインには動物種、数、期間、試験機器の詳細説明が含まれ、安全性試験や信頼性試験が行われ、手術方法や機器の使用についても記載が求められる。

#### (2) 臨床試験のポイント

- BMI の対象となる疾患は多岐にわたり、切断肢、脊髄損傷、脳卒中、神経筋疾患などが含まれる。医療機器のベネフィットがリスクを上回る患者群を選定することが重要である。
- 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。
- 探索治験か検証治験かを明確にし、無作為化やコントロールの有無、成功基準、観察期間、フォローアップ計画を設定する。
- 患者の属性や治療プロトコルを詳細に記載する。
- 安全性評価項目は有害事象の対処方法を含む。FDA ガイダンスにおいて有効性評価項目は設定根拠と評価時期を明確にすることとなっている。
- 患者や介護者による主観評価を含めることが推奨される。
- 統計解析計画書は第一症例登録までに提出し、必要に応じて見直す。

### (3) 主要・副次評価項目

- FDA ガイダンスにも具体的な記載はない。
- BCI 評価として例示など記載できると良い。
- PMDA とも相談しているが、スイッチ操作の正答率、文字入力 of 正答率や介護者の評価などが現状設定として妥当である。
- ナチュラルスピーチデコーディングやロボットアーム、電動車椅子の操作など、将来的な技術の評価も含め、具体的な評価項目をどこまで記載するかが課題であり、議論が必要である。

## 8. 話題提供（厚労省）

厚労省の高橋審査調整官から、BCI 審査 WG と論点について説明された。概要は以下の通りである。

- 各自が認識している医療機器の範囲や「侵襲」の語意が異なる可能性があるため、共通認識を持つために、これらの定義を明確にすることが重要である。
- 侵襲型（頭部に埋め込むもの）と非侵襲型（頭部表面に電極を貼るもの）の両方を比較しながら議論することが重要である。
- 軍事目的など個人の能力を超える製品は、医療機器の範疇を超えるため、今回の議論の対象外とする。
- 特に倫理性については、最先端の研究を行う先生方に、リスクとベネフィットのバランスや問題発生時の責任等についてご見解をお伺いしたい。
- 医療機器は薬機法に基づき、疾病の診断、治療、予防に使用されるか、身体の構造や機能に影響を与えるものとして定義されている。
- 医療機器と補装具（義手、義足など）の違いは、医療機器が疾病治療や予防に使用されるのに対し、補装具は身体機能を補完又は代替し、日常生活で長期間使用され、その身体への適合を図るように製作されたものである点などが挙げられる。

- 行政側でも整理をしている段階ではあるが、BCI 製品の医療機器該当性を判断する際の基本的なポイントは、身体の構造や機能に影響を与えるかどうか、侵襲性の有無、医療目的か日常生活の便宜目的かであると考ええる。
- BCI 製品は、脳波を読み取る部分、変換する部分、出力する部分の 3 つに分けられるが、読み取り部分と出力機器については、それぞれ侵襲型か非侵襲型、医療目的か非医療目的で分類される。
- 侵襲型で医療目的のものは医療機器に該当する可能性が高いが、非侵襲型で非医療目的のものは、単体では医療機器に該当しない可能性がある。
- 医療機器としての審査では、基本的に全ての構成部品を併用したときの有効性及び安全性をまとめて評価することになると想定される。
- 特に、侵襲型で非医療目的のアウトプットを持つ製品の評価は難しい。
- 評価指標を作成することで、審査を簡便にし、製品の導入を容易にすることが求められている。

## 9. 総合討論

審査 WG の対象、臨床へ進むための非臨床試験評価、臨床試験成績の考え方、BCI の評価指標について議論がされた。概要は以下の通り。

キーワード：審査 WG の対象について、臨床へ進むための非臨床試験評価、臨床試験成績の考え方

### (1) 侵襲と非侵襲について

- 侵襲型は機能再建、非侵襲型はリハビリ効果の促進を目的とするため、主要目的が異なる。
- 侵襲型と非侵襲型の評価基準をどう設定するか。
- 侵襲と非侵襲の区別は連続的であり、明確に分ける必要はないとの意見もある一方で、植え込み型（侵襲型）と非植え込み型（非侵襲型）に分けるのは妥当との意見もある。
- 非侵襲型の評価指標策定には侵襲型と異なる専門的な知識が必要であり、別のタスクフォースが必要とされる。
- 非侵襲型の事例も参考にしながら、侵襲型の評価指標案を作成することが有益とされる。
- 侵襲型をベースに議論を進め、非侵襲型も含めて比較しながら整理することが提案されている。
- 評価指標としては、侵襲型にフォーカスして非臨床、臨床の項目を整理し、非侵襲でも共通の項目、非侵襲特有の項目など整理できれば良い。
- 必要に応じて、非侵襲だけで整理しても良いし、追加しても良い。
- 具体的なガイドラインを早急に作成することが重要視されている。

## (2) 医療機器該当性と組み合わせについて

- 医療機器の審査は最終的なアウトプットが重要であり、信号の正確性だけでなく、実際の使用における有効性も評価すべき。評価項目として、オンオフスイッチの正確性や文字入力の正確性が挙げられている。
- 出力部分が医療機器に該当しない場合もあり、その多様性を考慮する必要がある。
- 技術の進化に伴い、評価基準も変わる可能性があるため、柔軟な対応が求められる。
- 脳波を解析して出力する装置が汎用のパソコンを使用する場合、当該パソコン自体は医療機器としては該当しない。しかし、審査の際にはそのような装置を評価することがあり得る。
- 審査の段階で出力等の精度を見たとしても、非医療機器部分は後で変更可能である。医療機器に該当する部分の変更には審査が必要である。
- 信号の取得方法は多様であり、それぞれの侵襲の程度に応じた評価が必要。
- 脳波計測装置、脳波解析ソフトウェア、最終的な出力デバイスの開発サイクルが異なるため、それぞれを個別に評価し、承認を得ることが可能であるべきである。
- 製品の標榜（目的）に応じて、どの部分を医療機器として承認を取るかが重要である。例えば、脳波計を単体で承認を取ることも可能であり、その後のソフトウェアや出力デバイスの開発に応用できるという戦略が考えられる。
- BCI として承認するのであれば、脳波計から最終デバイスまでを含めることとなる。一方で最終デバイスや脳波解析ソフトウェアを変更改良する場合、同じ構成品であることを示せれば、脳波計の部分においては、改めて評価を求めることはないと思われる。
- 脳波計単体で承認を得る場合、製品の目的と侵襲度合い、リスクベネフィットバランスを勘案し、どのように整理できるのかは課題である。

## 10. その他（事務連絡）

今回会議の議論を踏まえて、TF 調査班で更新作業を実施し、第3回会議で改めて議論すると共に、今年度中の整理を目指すこととなった。非侵襲の扱いに関しては検討とした。

・次回会議は以下の通りである。

第3回会議 12月17日 14:00～17:00

場所：オフィス東京 T3 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業  
Brain Computer Interface 利用機器審査ワーキンググループ  
令和6年度第3回調査研究委員会会議 議事概要

審査 WG 事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和7年1月10日

1. 日時 2024年12月17日（火曜） 14:00～17:00

2. 場所 オフィス東京 3階 T3 会議室  
東京都中央区京橋 1-6-8 コルマ京橋（Web 併用）

3. 出席者

WG 座長：吉峰 俊樹（医療法人医誠会）

調査研究委員：牛場 潤一（慶応義塾大学、株式会社 LIFESCAPES）、金井 良太\*（株式会社アラヤ）、國井 尚人\*（自治医科大学）、小池 康晴（東京科学大学）、鈴木 隆文\*（情報通信研究機構）、柳澤 琢史\*（大阪大学）

TF 委員：平田 雅之（大阪大学大学院、株式会社 JiMed）、別宮 豪一\*（大阪大学大学院）、細見 晃一\*（大阪大学大学院）

厚生労働省：水谷 玲子\*、牧野 友彦、甲斐 晴稀\*、高橋 彩来

総合機構：矢花 直幸、木村 俊成、井田 尚子\*、松井 豊\*、高木 俊範\*、郭 宜\*

審査 WG 事務局：山本 栄一\*、野村 祐介、加藤 玲子、岡本 悠佑

オブザーバー：松田 岳彦\*、堀切 陽介\*（AMED）、十河 友\*（経済産業省）、中村 仁（株式会社 JiMED）、坂田 哲年\*（株式会社 JiMED）、一宮 泉\*（株式会社 JiMED）、原田 秀明\*（国立大学法人大阪大学）、鈴木 克佳\*（日本光電工業株式会社）

\*Web 参加者

4. 配布資料

資料1：座席表

資料2：BCI 審査 WG 調査研究委員名簿

資料3：第2回会議議事概要案

資料4：TF 調査報告

資料5：ポイント整理（事務局）

参考資料1：H22.12.15 薬食機発 1215 第1号 別添2「神経機能修飾装置に関する評価指標－総論」

参考資料2：ブレインテック最新動向 2022

参考資料 3 : ブレインテック最新動向 2024

参考資料 4 : FDA-Guidance, Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation - Non-clinical Testing and Clinical Considerations

参考資料 5 : FDA-Guidance, Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation - Non-clinical Testing and Clinical Considerations (DeepL 邦訳)

参考資料 6 : ieee-neurotech-for-bmi-standards-roadmap

参考資料 7 : JSA 調査資料抜粋

## 5. 前回会議議事概要確認

開催挨拶・配布資料の確認後、前回会議議事概要の確認が行われた。概要は以下のとおりである。

- 会議の目的は、BCI（ブレイン・コンピュータ・インターフェース）利用医療機器（BCI システム）に関する評価指標案の作成である。2年間の活動予定で、令和7年度に評価指標案本体を作成する。
- 第1回会議では、意図しない出力が倫理的問題を引き起こす可能性や BCI システムの複雑さを減らすために範囲を明確にする必要性が議論されたが、時間不足のためメール審議を実施した。
- 前回会議では、メール審議の内容紹介や WG での対象機器の議論が行われた。
- 非臨床試験については、安全性、有効性のデータ収集が必要であり、長期埋植試験の実施期間は半年程度が妥当であることが議論された。
- 臨床試験については、使用目的や ALS 等の対象患者に応じた侵襲性の許容範囲や安全性と有効性の基準について議論された。
- 非侵襲に関する議論では、脳の活動機能改善を臨床的エンドポイントとする提案がなされた。
- ステント型等も侵襲型に含めることが確認された。
- タスクフォース（TF）調査報告において、非臨床、臨床試験のポイントが発表された。非臨床試験については、電極やリードコネクタの性能・安全性試験及び動物実験での安全性試験や信頼性試験等が必要であり、生体適合性は ISO 10993-1 に準じて評価する。臨床試験については、対象疾患の選定が重要であると共に、在宅環境での安全な使用のためのトレーニングが必要である。評価項目は主要・副次の設定根拠と評価時期を明確化し、患者や介護者の主観的評価も推奨される。
- 審査 WG 調査研究委員会での論点として医療機器の範囲及び侵襲性の定義を明確化し、侵襲型と非侵襲型を比較しながら議論を進めると共に、軍事目的や個人能力を超える機能を有する機器は対象外とすることが確認された。
- 医療機器としては治療や予防目的又は身体構造に影響を及ぼす目的の製品、補装

- 具としては身体機能の補完または代替に利用されるような製品が該当する。
- BCI システムの構成としては、脳波の読み取り・変換・出力の 3 つに分類され、医療機器の審査では全構成品の有効性・安全性を評価する。
  - 非医療機器部分の変更は可能だが、医療機器部分の変更は審査が必要となる。
  - 侵襲型は機能再建を目的とし、非侵襲型はリハビリ効果の促進を目的としており主要目的が変わる。評価指標案は侵襲型にフォーカスして非臨床・臨床項目を整理することが議論された。
  - 医療機器審査では信号の正確性だけでなく、使用時の有効性も評価する。

## 6. タスクフォース調査報告

平田委員より TF の調査報告として、評価指標案たたき台案が発表された。概要は以下のとおりである。

### (1) 評価指標案たたき台案の概要

- 総論と各論の 2 部構成である。
- 総論は BCI システム全体に関する概論とし、侵襲型と非侵襲型の両方を対象としている。
- 現時点では、各論は侵襲型である植込み型 BCI システムに限定している。
- FDA のガイダンスとの整合性を重視し、国際性を高めたガイドラインの策定を目指している。

### (2) 総論

- 平成 22 年に策定された神経機能修飾装置の評価指標を大幅に改定する。
- 侵襲型・非侵襲型の両方を対象とするが、健常者の機能強化は対象外である。
- 国内外で認可された BCI システムはまだ存在しないため、科学的見地から柔軟な対応が必要である。
- BCI システムの構成要素として、計測ユニット・解読ユニット・制御ユニット・制御対象機器で分類している。
- 全体の BCI システムとしての有効性・安全性の評価は必須で、各ユニットにおいても安全性・有効性を評価しうる。

### (3) 各論

- 非侵襲型 BCI システムはリハビリ目的の機器が多い。各論では機能再建を目的とする植込み型 BCI システムに焦点を当てている。
- 評価項目として、リスク管理、ソフトウェア、ヒューマンファクター（ユーザビリティ）への留意点や、生体適合性試験、無菌性、発熱性、保管期限、電気的安全性、電磁両立性等の規格、通信、給電、MR 適合性等があげられる。
- 非臨床試験の留意点として、システム全体のベンチテストが求められ、部品レベ

ル（コンポーネント）でもベンチテストが求められるものがあること、動物実験は GLP に準拠することがあげられる。また、現行案は FDA のガイダンスを基に作成し、FDA との記載を PMDA に置き換えて整理している。

- 臨床試験の留意点として、明確なベネフィットを得られる患者を対象とし、在宅医療での使用を考慮することが挙げられる。さらに、レスポnder解析を含む成功基準や試験期間と追跡スケジュール、安全性・有効性・主観的評価といった評価項目を設定する必要がある。
- 適用基準、除外基準及びエンドポイント、アウトカムについても記載。

## 7. 話題提供（事務局）

これまでの会議で議論した論点整理を行った。概要は以下のとおりである。

### (1) 議論の整理

- 医療機器に該当する機器を対象とし、侵襲型を主軸に非侵襲型についても議論する。
- 患者個人の能力内に限定し、それを超えない性能とする。
- 医療機器としての構成を、脳波計、解析装置、出力装置を含む一式として考え、改良時には、同じ構成品であることを示せば、改良部分以外の再評価は不要である。
- 有効性がどの程度あれば侵襲性が認められるか議論が必要。
- 本人の意思と異なる行為が起こる可能性や、問題発生時の法的責任について議論が必要。
- 必要な非臨床試験の内容、臨床試験の評価方法について議論が必要。

### (2) 倫理性に関する議論

- 侵襲性機器の許容対象疾患としては、重症の身体障害（例：ALS、脊髄損傷）であり、他の疾患の場合は、リスクを考慮すると相当の安全性確保が必要。
- 現在の科学水準では、2 択の正解率 80%以上が目安である。誤動作や性能限界があっても、行為の主体は患者と解釈されてしまう。
- 意思決定の自律性を維持するための医療機器ではあるものの、精度が完全ではないので、自己同一性や意思決定の自律性の侵害、精神的負担が懸念される。
- リスク許容基準や達成基準の相場感を作る必要がある。
- サイバーセキュリティの重要性や悪意的なコントロールのリスク、標準的な出力を超える能力の是非、意図しない意思表示や危険な出力（例：脅迫、自殺願望、テロ行為）への対応、Dual Use（軍事利用）のリスク管理も重要である。

### (3) 非臨床試験に関する議論

- ベンチテストで正確な信号や感度を確認する。

- 電極やリードコネクターの試験（寸法確認、引張強度、密閉性等）が必要とされる。
- 生体適合性試験（ISO10993-1 準拠、GLP 準拠）も必要である。
- 長期埋植評価の場合、ヒトにおける埋植反応を予測し得る期間、若しくは、生体反応が安定した状態となるまでとする。

#### (4) 臨床試験に関する議論

- ベネフィットがリスクを上回る患者を選定する。
- 在宅利用を考慮し、患者や家族へのトレーニングが必要である。
- 探索治験と検証治験を明確化し、成功基準やフォローアップ計画を設定する。
- 有効性評価としては、使用していない時と比較して明らかな改善があるか。比較対象があれば非劣勢を実証する。患者や介護者の主観的評価も推奨される。
- 臨床的アウトカムは安全性が第一であり、有効性は明らかな機能改善が基準である。
- 人間の標準的な出力を超えず、一定程度の誤差を許容する。
- 将来的な技術進展も含めて検討するかが課題。

#### (5) その他

- 令和 7 年度の審査 WG 委員候補者として、4 名があげられている。他の候補者も募集、検討中である。
- 今後の議論の方向性として、本人の意思と異なる行為や法的責任、サイバーセキュリティ、危険な出力への対応、非臨床・臨床試験における項目の過不足や非侵襲特有の項目について検討する。
- 作成する評価指標案が開発者にとって道しるべとなるよう配慮する。

### 8. 総合討論

総合討論概要は以下のとおりである。

#### (1) 意思決定

- BCI システムが患者の意向と異なる意思決定、行動を引き起こす可能性があるため、法的責任や倫理的問題の発生リスクが懸念される。
- 意思決定が表出できない現状の患者の状態を改善することが重要である。BCI システムは完璧ではないが、現状の問題を大きく改善し QOL を高める可能性がある。精度向上のため、複数回の確認を行う運用が必要である。
- 患者が機器の誤動作を主張するリスクも考慮し、製造販売業者のリスク回避策の議論が必要である。
- 福祉機器の運用例（意思伝達装置）を参考に、人的対応やリスクマネジメントを含めた運用が重要であり、明確に正解が決まっている評価等を用いた定期的な性

能確認が有効である。

- 生年月日等、明確な答えがある質問を含めて正答率を評価する方法が有効である。
- 会話するイメージ信号ではなく、手を握るなどの運動イメージで信号を出すことで、脳信号の強度が大きくなるため、精度向上が期待できる。
- BCI システムの性能限界もあり、患者の意思に対して 100%の正解出力は困難なため、定期的な性能検証を実施するなどの運用面で性能保証できるような方策や、運動イメージ信号を回答に置き換える方法（例：「イエス」を「手を握る」の意思に対応させる）等についての治験やガイダンス化の可能性についても検討したい。
- 運動の内容によって精度が異なるため、最も精度の高い動作を選択して信号に使用する。
- 医療機器の使用法や注意事項を添付文書に記載する提案がなされた。電極の脳内設置箇所を明記することで安全性の向上が図れる可能性があるが、設置箇所を限定するのは適切でない可能性もあるため、ガイドラインの記載内容を慎重に検討する必要がある。

## (2) 可塑性

- 体性感覚へのフィードバックが学習や出力の精度向上に重要であるが、脳が学習することで、脳波も変化する可能性がある。
- フィードバックには多様な形態があり、慎重に議論すべきである。条件付けを利用したフィードバックは精度向上に有効である。
- 長期間使用の際に、治験や市販後調査で評価した範囲を超える長期的な影響については未知数であり、予期せぬ不適合が生じる可能性がある。
- ALS の進行や、長期使用による脳の機能変容や品質低下のリスクに対応するためには、臨床試験や市販後調査で有害事象を網羅的に整理したうえで、定期的な性能評価バッテリーの導入が有効である。
- 長期使用におけるリスク等を考慮し、包括的なリスクマネジメントの仕組みをガイドラインに記載すべきであり、市販後調査でフォローアップする必要がある。
- リハビリ目的の非侵襲型機器では脳の回路に対し積極的に改善を図るが、機能再建を目的とした植込み型機器は現状の脳活動を利用して機能再建を目指す医療機器であり、非侵襲型と植込み型で目的や影響が異なる。非侵襲型と植込み型の BCI システムは別々のガイドラインを作成すべきである。
- BCI システムの使用において、うまく適応できる「レスポnder」と適応が難しい「ノンレスポnder」が存在する可能性がある。ALS 患者の場合、脳機能の低下が進行するため、この観点は重要である。

## (3) 責任の所在

- 使用上の注意や自己責任の範囲を明確にする必要があると共に在宅環境での安全

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。

- 誤動作が機器に由来する場合、本来は製造者や販売者が責任を負うべきである。性能限界については、事前に注意喚起や同意取得を行う必要があり、重要な決定事項は複数回確認等、リスクを最小化する仕組みを設けるべきである。
- 制御機器の誤動作や性能限界が原因で他人に危害を与えた場合、責任の所在を明確にする必要がある。
- 患者自身に危害が加わる場合は、自己責任の範囲として扱われる可能性が高いが、誤認識による精神的な影響や尊厳の問題も含めて議論が必要である。
- 医療機器を製造した企業が存続しない場合、フォローアップが困難になる可能性があるため、長期的な保証のために企業存続の仕組み等を検討する必要がある。
- 外部から介入してコントロールされる可能性があるため、サイバーセキュリティを十分に検討する必要がある。
- 臨床試験や実際の使用において、フェイルセーフが働く仕組みを設けるべきである。

#### (4) 達成基準・有効性評価の相場観

- 治験計画書において、再選択の可否や正解率、速度等を評価基準として記載する。その際、再選択を許容する場合の正解率や速度を考慮するが、技術進歩により達成基準の相場観は年々変化するため、状況に応じた判断が必要となる。
- 個々の製品ごとに PMDA と開発企業が相談しながら基準を決定する。
- 2 択問題の正確性や質問内容のレベル設定も議論が必要である。
- 侵襲型は非侵襲型よりも明確に高い性能が求められる。侵襲型は 1 秒でイエス/ノー判定が可能だが、非侵襲型は 5~10 秒かかる場合がある。
- 正解率が 8 割以上であれば使用可能だが、7 割を切ると信頼性がないことから、利用は可能であるものの、利用率が低下する。長期使用では性能が低下する可能性があることから、長期的な性能維持が課題となる。
- 使用方法や法的責任が発生する場面での注意喚起が必要である。

#### (5) その他検討事項等

- 人の標準的能力を超えないことがガイダンスの基本である。病的状態を標準的な健康状態に戻すことは治療の一環であり、能力を超えるとはならないが、超人的な能力を得ることは別問題である。
- 承認後の使用は医師や患者の判断に委ねられるため、性能制限設置の是非が検討されるが、倫理的、技術的に制限することは難しいため、使用方法での制限が現実的である。
- BCI システムが意図しない意思を表明する可能性があるため、使用上の注意に情報を盛り込み、説明と同意を得て使用者がリスクを理解した上で使用することが求められる。

- 希死念慮、囑託殺人、銃乱射等の危険な出力に対しては、1 回の判断で物事が進むような使い方は想定されておらず、複数回の質問を行う、必要に応じた制御等、適切な運用方法を検討することで対応することが考えられる。
- 評価指標案の叩き台について、今後会議での意見を反映しブラッシュアップさせるにあたり、医療機器としての審査範囲を明確化し、医療機器と非医療機器の線引きを事例で示すと分かりやすい。

#### 9. その他（事務連絡）

本日の会議をもって今年度の会議は最終となるが、事務局より来年度を含めた今後の流れについて説明された。概要は以下のとおりである。

- 評価指標案の内容が多岐にわたるため、メール審議で意見を収集する予定である。
- 報告書を作成するにあたり、掲載内容は委員と相談しながら決定し、会議 3 回分の議事概要も掲載する。
- 2 月の合同検討会で WG の活動報告を行う予定である。
- 学会査読は来年度対応する。
- 来年度は遅くとも 7 月から会議を開催、3 回ほどを予定している。

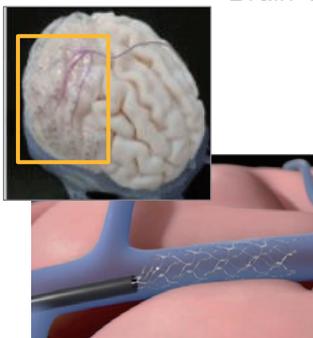
以上

## 参考資料(2)

合同検討会報告資料



Brain Computer Interface (BCI) 審査WGの目標 (事務局案)

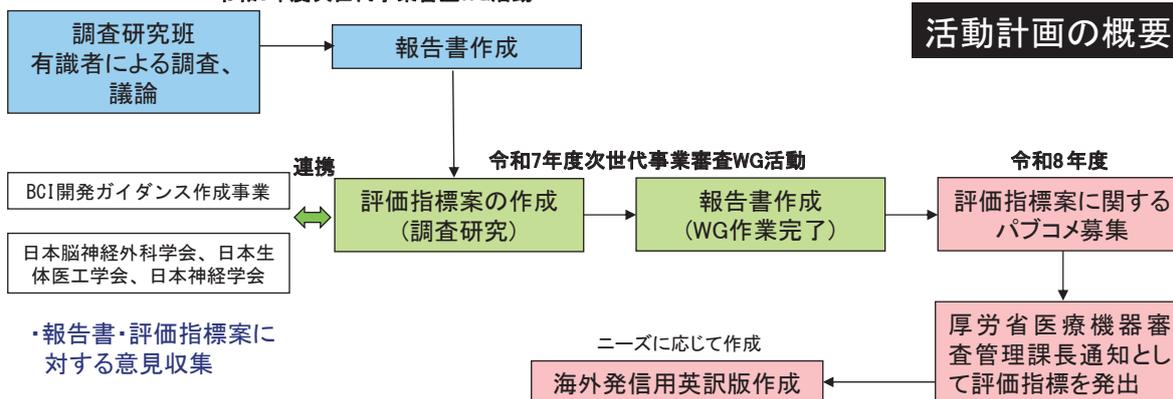


脳波等を読み取り、その命令でコンピューターを動かしたり、それとは逆に、コンピューターから神経に直接刺激を送ることで、感覚器を介さずに人に視覚や味覚等を与える技術や機器が対象である。ALSや脊髄損傷等により身体機能が低下した患者に対し、埋め込み型のBCIにより受信した脳波を利用し、体外装置を介して回復させる医療機器が開発されている。検討すべき論点としては、非臨床データパッケージ、臨床試験成績の考え方、リスクベネフィットバランス(患者の意図しないアウトプットやインプットをどこまで許容できるか)が挙げられる。有効性・安全性の確保に必要な評価法や規格設定等の指針が未整備な分野であり、評価指標の作成が求められている。  
このような背景を踏まえ、本WGでは、BCIを巡る国内外の研究開発・利用動向及び関連規格等を調査すると共に、その有効性・安全性を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に審査するための評価指標案を作成する。

(出所) 大阪大学 HP (<http://www.cme-osaka.org/about-us/our-research/>)

(出所) Synchron Inc, 14 Jun 2018 (<https://www.youtube.com/watch?v=-1S8Yi6H48t=9s>)

令和6年度次世代事業審査WG活動



BCI審査WG/調査研究班委員名簿

審査WG座長(◎)、調査研究班委員(五十音順)

	氏名	役職	所属
WG座長	◎吉峰俊樹	特別顧問	医療法人医誠会
	牛場潤一	教授	慶應義塾大学理工学部生命情報学科 株式会社LIFESCAPES
	金井良太	代表取締役	株式会社アラヤ
	國井尚人	准教授	自治医科大学 脳神経外科学講座
	小池康晴	教授	東京科学大学総合研究院 未来産業技術研究所 知能化学研究コア
	鈴木隆文	室長	情報通信研究機構
TFリーダー	平田雅之	特任教授 取締役	大阪大学大学院医学系研究科脳機能診断再建学共同研究講座 JiMed
TF	別宮豪一	特任准教授	大阪大学大学院医学系研究科脳機能診断再建学/神経内科学
TF	細見晃一	特任講師 (常勤)	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学
	柳澤琢史	教授	大阪大学高等共創研究院

<厚生労働省>

高江慎一、水谷玲子、牧野友彦、中村梨絵子、甲斐晴稀、高橋彩来

<医薬品医療機器総合機構>

矢花直幸、井田尚子、木村俊成、松井豊、弓場充、高木俊範、郭直

<審査WG事務局>

山本栄一、野村祐介、加藤玲子、岡本悠佑、福井千恵

# 令和6年度活動内容の要約

第1回会議 (9/13)

調査研究に関する討議

校閲、コメント募集

第2回会議 (11/14)

調査研究に関する討議

校閲、コメント募集

第3回会議 (12/17)

調査研究に関する討議

校閲、コメント募集  
学会意見募集

令和7年2月

令和6年度報告書提出

令和7年度

審査WGで評価指標案作成

## 【会議のポイント】

- BCIを取り巻く動向  
ムーンショット事業  
BMI認証  
医工連携イノベーション事業  
開発ガイドライン事業 (カウンターパート)
- TF調査  
非臨床試験のポイント  
臨床試験のポイント
- 審査のポイントと論点  
審査WGの対象 (侵襲・非侵襲) と機器構成 (脳波計、解析装置、出力装置) について  
患者個人の能力  
臨床へ進むための非臨床試験評価  
臨床試験成績の考え方  
倫理性 (侵襲性に係るリスクベネフィット、対象患者、意思決定に係る課題、危険行為への制限、軍事利用制限、責任)



BCI利用機器  
審査WG事務局

## 最終目標

- ・BCI利用機器に関する評価指標案

# 令和6年度報告書の構成と今後の計画

## 令和6年度報告書 (調査研究)

- はしがき (吉峰先生)
- 委員名簿 (事務局)
- 調査報告  
ムーンショット事業  
BMI認証機器  
医工連携イノベーション事業  
開発ガイドライン事業  
TF調査報告
- 参考資料  
(1) 第1-3回会議議事概要 (事務局)  
(2) 合同検討会報告資料 (事務局)

## 令和7年度報告書 (構成案) 評価指標案

- はじめに
- 本評価指標の対象
- 評価指標の位置づけ
- 評価に対して留意すべき事項  
(1) 基本的事項  
開発経緯、製品概要等  
(2) 非臨床試験  
①物理的、化学的特性  
②生物学的安全性  
③機械的安全性  
④安定性及び耐久性  
⑤ベンチテスト、動物試験  
(3) 臨床試験

## 内容の一例

- 侵襲性機器を主軸とする
- 必要に応じて非侵襲についても議論
- 出力型BCIに限定
- 無線通信、無線給電、MR適合性
- ベンチテスト (ユニット毎およびシステム)

## 令和7年度活動予定

- ・関連学会等との意見交換
- ・評価指標案の作成
- ・第一四半期に第1回会議を開催
- ・3回以上の会議を開催予定
- ・必要に応じてTFを設立

## 参考資料(3)

FDA ガイダンス



On June 14, 2023, FDA issued a guidance titled “Content of Premarket Submissions for Device Software Functions.”<sup>1</sup> This final guidance supersedes the Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices, issued on May 11, 2005. The final guidance issued on June 14, 2023, provides information regarding the recommended documentation sponsors should include in premarket submissions for FDA’s evaluation of the safety and effectiveness of device software functions. In particular, the final guidance includes information to help determine a device’s Documentation Level (formerly known as Level of Concern). The purpose of the Documentation Level is to help identify the minimum amount of information that would support a premarket submission that includes device software functions.

Within the framework of the superseded guidance, implanted Brain-Computer Interface devices were considered a device with a Major Level of Concern. Based on the device’s risk in the context of the device’s intended use, as discussed in the final guidance “Content of Premarket Submissions for Device Software Functions,” implanted Brain-Computer Interface devices should generally address the recommendations for an Enhanced Documentation Level. The actual Documentation Level for your device may vary based on the specifics of your device. For more information about the Documentation Level and recommended documentation for a premarket submission, sponsors are encouraged to review the guidance “Content of Premarket Submissions for Device Software Functions.”

---

<sup>1</sup> Available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-device-software-functions>.

*Contains Nonbinding Recommendations*

# **Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation - Non-clinical Testing and Clinical Considerations**

---

## **Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff**

**Document issued on May 20, 2021.**

**The draft of this document was issued on February 22, 2019.**

For questions about this document, contact the OHT5: Office of Neurological and Physical  
Medicine Devices/DHT5B: Division of Neuromodulation and Physical Medicine  
Devices/Acute Injury Devices Team at (301) 796-6610.



**U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Devices and Radiological Health**

## **Preface**

### **Public Comment**

You may submit electronic comments and suggestions at any time for Agency consideration to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff, Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852. Identify all comments with the docket number FDA-2014-N-1130. Comments may not be acted upon by the Agency until the document is next revised or updated.

### **Additional Copies**

Additional copies are available from the Internet. You may also send an e-mail request to [CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov) to receive a copy of the guidance. Please use the document number 1500045 and complete title of the guidance in the request.

## Table of Contents

I.	INTRODUCTION .....	1
II.	SCOPE.....	2
III.	PRE-SUBMISSION & IDE RECOMMENDATIONS .....	3
	A. DEVICE DESCRIPTION .....	3
	B. RISK MANAGEMENT .....	7
	C. SOFTWARE .....	7
	D. HUMAN FACTORS .....	9
	E. BIOCOMPATIBILITY.....	10
	F. STERILITY .....	12
	G. PYROGENICITY.....	13
	H. SHELF LIFE AND PACKAGING .....	13
	I. ELECTRICAL SAFETY AND ELECTROMAGNETIC COMPATIBILITY (EMC) .....	14
	J. WIRELESS TECHNOLOGY .....	15
	K. MAGNETIC RESONANCE (MR) COMPATIBILITY .....	16
	L. NON-CLINICAL BENCH TESTING .....	16
	(1)Electrodes .....	17
	(2)Leads and Connectors.....	18
	(3)Implanted Casing and Electronics .....	20
	(4)Output Stimulation Measurements .....	21
	(5)Output Stimulation Safety .....	22
	(6)Programmers/Control Unit .....	22
	(7)Radiofrequency (RF) Transmitter and Receiver.....	22
	(8)System Level Testing .....	23
	M. REFERENCING MASTER FILES (MAF) AND OTHER FDA PREMARKET SUBMISSIONS .....	24
	N. NON-CLINICAL ANIMAL TESTING .....	24
	(1)General Considerations for Animal Studies .....	25
	(2)Animal Study Protocols.....	26
	O. CLINICAL PERFORMANCE TESTING .....	28
	(1)Report of Prior Investigations.....	28
	(2)Clinical Study Considerations .....	29
	APPENDIX A STIMULATION OUTPUT SPECIFICATIONS.....	38

# **Implanted Brain-Computer Interface (BCI) Devices for Patients with Paralysis or Amputation – Non-clinical Testing and Clinical Considerations**

---

## **Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff**

*This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.*

### **I. Introduction**

This guidance document provides recommendations for Q-Submissions and Investigational Device Exemptions (IDEs) for implanted Brain-Computer Interface (BCI) devices for patients with paralysis or amputation. The field of implanted BCI devices is progressing rapidly from fundamental neuroscience discoveries to translational applications and market access. Implanted BCI devices have the potential to bring benefit to people with severe disabilities by increasing their ability to interact with their environment, and consequently, providing new independence in daily life. For the purposes of this guidance document, implanted BCI devices are neuroprostheses that interface with the central or peripheral nervous system to restore lost motor and/or sensory capabilities in patients with paralysis or amputation.

FDA's Center for Devices and Radiological Health (CDRH) believes it is important to help stakeholders (e.g., manufacturers, health-care professionals, patients, patient advocates, academia, and other government agencies) navigate the regulatory landscape for medical devices. Towards this goal, on November 21, 2014, CDRH held an open public workshop on its White Oak, MD campus with the aim of fostering an open discussion on the scientific and clinical considerations associated with the development of BCI devices.<sup>1</sup> FDA considered the input provided during this workshop to develop the recommendations provided in this guidance document for implanted BCI devices.

This guidance document provides non-clinical testing and clinical study design recommendations associated with implanted BCI devices. Non-clinical device testing can be used to demonstrate

---

<sup>1</sup> <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112091055/http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm410261.htm>

## *Contains Nonbinding Recommendations*

that potential risks have been mitigated prior to initiating a clinical study. Proper design of clinical trials is essential to provide a reasonable assurance of safety and effectiveness necessary to support a regulatory submission, and translation of BCI devices from concept to assisting device users.

This guidance is a leapfrog guidance, a type of guidance that serves as a mechanism by which the Agency can share initial thoughts regarding emerging technologies that are likely to be of public health importance early in product development. This leapfrog guidance represents the Agency's initial thinking and our recommendations may change as more information becomes available.

The Agency strongly encourages manufacturers to engage with CDRH through the Q-Submission process to obtain more detailed feedback for BCI devices. For more information on Pre-Submissions, see "Requests for Feedback on Medical Device Submissions: The Q-Submission Program."<sup>2</sup>

For the current edition of the FDA-recognized consensus standard(s) referenced in this document, see the FDA Recognized Consensus Standards Database.<sup>3</sup> For more information regarding use of consensus standards in regulatory submissions, refer to the FDA guidance titled "Appropriate Use of Voluntary Consensus Standards in Premarket Submissions for Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff."<sup>4</sup>

The contents of this document do not have the force and effect of law and are not meant to bind the public in any way, unless specifically incorporated into a contract. This document is intended only to provide clarity to the public regarding existing requirements under the law. FDA guidance documents, including this guidance, should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidance means that something is suggested or recommended, but not required.

## **II. Scope**

The scope of this document is limited to implanted BCI devices that interface with the nervous system to restore motor and/or sensory capabilities in patients with paralysis or amputation. This guidance provides general recommendations for non-clinical testing and study design considerations for IDE feasibility and pivotal clinical studies.

Non-clinical testing methods may not be available or may not sufficiently provide the information needed to advance to a final version of an implanted BCI device under development. Therefore, if your device is still under development, we recommend that you consider

---

<sup>2</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program>

<sup>3</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>

<sup>4</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices>

## *Contains Nonbinding Recommendations*

performing an early feasibility study through an IDE to collect an early clinical evaluation of your device to provide proof of the principle and initial clinical safety data. As with all clinical studies, initiation of an early feasibility study must be justified by an appropriate benefit-risk analysis and adequate human subject protection measures. Refer to FDA guidance document “Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies”<sup>5</sup> for information on performing a device evaluation strategy as part of your risk analysis.

Non-implanted BCI devices are outside the scope of this guidance, as the regulatory considerations for non-implanted BCI devices may differ from those recommended in this guidance document, depending on various aspects, such as but not limited to the technical characteristics and indications for use/patient population. For feedback on regulatory considerations for non-implanted BCI devices, we recommend following the Q-submission process.

If your implanted BCI device incorporates technological characteristics, components, or indications for use/patient population that are not described or referenced in this document, we also recommend that you submit a pre-submission to seek FDA feedback.

### **III. Pre-Submission & IDE Recommendations**

#### **A. Device Description**

We recommend that you include the device descriptive information listed below.

1. A complete description of every module of the device. For example, BCI systems typically consist of several modules including but not limited to the following modules:
  - a. Signal acquisition (e.g., leads and recording electrodes);
  - b. Signal processing that includes software for decoding and encoding signals and providing stimulation (in some cases) and associated hardware;
  - c. Stimulation delivery (internal/external stimulator and stimulating electrodes);
  - d. Assistive effector component (e.g., a prosthetic limb, wheelchair, functional electrical stimulators applied to intact limbs, exoskeletons or robotic systems, or communication devices and computers);

---

<sup>5</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including>

### *Contains Nonbinding Recommendations*

- e. Sensor component for neural feedback (e.g., sensors for restoring touch or reporting other information), if applicable; and
  - f. Programming module that consists of an operating protocol to control functions, such as turning the device on and off and switching between various outputs and programs.
2. A general overview of the BCI device as a whole system including a description of how the different modules are configured to comprise the whole system and if applicable, a description of the different system configurations (e.g., programming, calibration, or testing configurations).
  3. A complete description of key components of the device including its function, relevant model numbers, materials, location (implanted or external component) and dimensions or sizes that a user would need to know to use the device properly. If previously cleared or approved, the premarket submission number (i.e., 510(k), PMA number) with a description of modifications to the cleared or approved device(s) should be provided. The following information is recommended for specific key components:
    - a. Leads and connection cables: The following descriptive information should be provided for leads and connection cables:
      - (i) Number of leads and cables;
      - (ii) Insulation and conductor materials;
      - (iii) Length(s);
      - (iv) Diameter;
      - (v) Impedance;
      - (vi) Connectors;
      - (vii) Number and orientation of the conductors within the lead/cable (e.g., parallel to lead body, coiled within lead body); and
      - (viii) Method of fixation and strain relief.
    - b. Electrodes: The following descriptive information should be provided for electrodes:
      - (i) Material (including any coatings or surface treatments);
      - (ii) Length;
      - (iii) Diameter;
      - (iv) Electrode geometry (e.g., cuff, flat, depth) and the electrode contact surface area;
      - (v) Number of electrodes/electrode contacts;
      - (vi) Electrode spacing;
      - (vii) Electrode span (from most proximal edge of proximal electrode to distal edge of distal electrode);
      - (viii) Implant location (brain region, specific peripheral nerve, muscle group, spinal cord, external); and
      - (ix) Sensor and/or stimulation location (intracortical, subdural, cutaneous).

### *Contains Nonbinding Recommendations*

- c. Connectors: A description of the connectors intended to be used for joining leads to the other components such as assistive effector components, signal processing hardware or programming modules. The description should include the materials, the diameter, the number and type of contacts, and how the connections are secured (e.g., male-female connection, clip).
- d. Processing/Stimulation Hardware: The following descriptive information should be provided for the processing/stimulation hardware:
  - (i) Description of whether the hardware is implanted or external;
  - (ii) Power source/method (e.g., battery, inductive coupling, radio frequency);
  - (iii) Description of the signal filters (processing hardware);
  - (iv) Number of output and recording channels; and
  - (v) Description of output specifications (see Appendix A for more information on output modes).
- e. Assistive effector and/or sensor component: A description of the assistive effector and/or sensor component(s) (e.g., a prosthetic limb, computer, sensors), including the following:
  - (i) Model Number;
  - (ii) Description of modifications to the cleared or approved device(s) (e.g., addition of sensors);
  - (iii) Degrees of freedom (i.e., the total number of independent displacements or aspects of motion); and
  - (iv) Description of how the assistive effector or sensor component(s) is controlled (e.g., sequential or simultaneous control of the arm joints).
- f. Programmers/Control Unit: The following information for both the physician and patient system for programming and control (if available) should be provided:
  - (i) Description of device and user interface, including all buttons, switches, etc.;
  - (ii) Description of all outputs that are controlled;
  - (iii) Description of data readout (including, if relevant, details such as number of channels, rate of digitization, bit size and duration of recording) and/or stimulator output (e.g., frequency, pulse width, intensity, electrodes, polarity);
  - (iv) Description of any special programming features;
  - (v) Description of hardware and software platforms;
  - (vi) Method of communication with other components (e.g., wired, wireless);
  - (vii) Power source;
  - (viii) Any additional settings; and
  - (ix) All alerts and circumstances in which they are communicated to the user.
- g. Algorithms: We recommend that you provide a description of any algorithms used in your device. We recommend the use of flow charts (and/or other visual or

### *Contains Nonbinding Recommendations*

organizational aids) to highlight the input parameters and their sources and the output parameters and their implementation (e.g., control of end-effector, for offline data analysis).

- h. Wireless Function: We recommend that you describe the ability of your wireless medical device, as applicable, to function properly in the intended use environments where other RF wireless technologies will likely be located. In the design, testing, and use of wireless medical devices, the correct, timely, and secure transmission of medical data and information is important for the safe and effective use of both wired and wireless medical devices and device systems.
  - i. Battery: A complete description of all batteries used in the system by the various components should be provided, including chemistry and performance characteristics (e.g., usable battery amp-hour capacity, shelf life, and life testing under worst-case usage).
4. A thorough description (e.g., drawings, flow charts) of interactions between the various components, the user and patient, and the environment.
5. For a device that must be assembled or can be adjusted prior to use, an “exploded” view of the individual components relative to each other. The various components should be clearly labeled.
6. For a device that includes software, a brief description of the software, including the various functions, prompts, user inputs, etc.
7. For a device that incorporates radio frequency (RF) wireless technologies, a complete description of the exact wireless technology used, its characteristics, performance, risk management, and functions, including alarm conditions. See the FDA guidance document, “Radio Frequency Wireless Technology in Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff”<sup>6</sup> for additional recommendations for evaluating and documenting wireless technologies in premarket submissions.
8. A description of all safety features built into the device.
9. For a device that applies electrical current to the muscle or nerves, the output stimulation characteristics provided in Appendix A should be provided.
10. All devices intended to be used in conjunction with the implanted BCI device (e.g., implantation tools, clips or belts for body-worn components), and whether the devices are packaged or sold with the implanted BCI device, should be described. We recommend that you include a detailed description of all the devices packaged with the implanted BCI device, including:

---

<sup>6</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/radio-frequency-wireless-technology-medical-devices-guidance-industry-and-fda-staff>

## *Contains Nonbinding Recommendations*

- (i) Model number;
- (ii) Design drawings;
- (iii) Materials; and
- (iv) Similarity to all devices intended to be used in conjunction with the implanted BCI device that may have been approved/cleared with other leads or electrodes.

## **B. Risk Management**

We recommend that you apply accepted risk management principles, such as those described in the currently recognized version of ISO 14971: *Medical devices – Application of risk management to medical devices*, while conducting the risk analysis as part of your design controls required in 21 CFR 820 during the development of your device. We recommend you submit risk management information that identifies hazardous situations, estimates the risks (e.g., risks of device malfunction, adverse tissue reaction, infection, use error, extravasation), and describes risk control measures and overall residual risk specific to your device. Certain verification and validation testing performed as a result of these activities should be provided (as described in Sections D to L below).

We recommend that the risk analysis detail qualitative examination of the potential hazards (e.g., hardware, software, non-clinical-related, and clinical-related hazards) of the device from the perspective of the user. We also recommend identification of hazards caused by single-fault conditions to ensure that the failure of any single component of the implanted BCI device does not cause an unacceptable risk during use.

The risk analysis should be provided in a tabular format and should analyze all potential causes for the identified risks. All mitigating strategies or corrective actions should also be identified, with a detailed analysis on how the corrective actions reduce the clinical risk to acceptable levels. You should provide a rationale for why the levels are acceptable.

## **C. Software**

**Significance:** Software in implanted BCI devices ensures that various components of the implanted BCI system, such as the signal processing modules, controllers, stimulation hardware, and assistive device, operate as intended and provide software mitigations when appropriate. Adequate software performance testing provides assurance that the device is operating within safe parameters.

**Recommendation:** Refer to the FDA software guidance “[Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices)”<sup>7</sup> for a discussion of the software documentation that you should provide in your submission. The software guidance outlines the type of documentation to be provided based on the “level of concern” associated with the device. We generally consider the software for implanted BCI devices to present a “major” level of

---

<sup>7</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices>

### *Contains Nonbinding Recommendations*

concern. If you believe that the software in your device presents either a “minor” or a “moderate” level of concern as defined in the software guidance, you should provide a scientific justification that supports your rationale for the level of concern based on the possible consequences of software failure.

We recommend that you provide a full description of the software/firmware (including programming languages, hardware platforms, operating system and use of Off-the-Shelf software, if applicable) supporting the operation of the subject device following the software guidance, commensurate with the appropriate level of concern. This recommendation applies to original device/systems as well as to any software/firmware changes made to already-marketed devices. Changes to software must be revalidated and reverified in accordance with Design Controls, 21 CFR 820.30(g)(i), and documented in the Design History File 21 CFR 820.30(j).

For early feasibility studies, we recommend that you provide adequate software performance testing to provide assurance that the system operates within safe parameters. Overall, the documentation related to software should provide sufficient evidence to describe the role of the software included in the device, risks associated with the device, and performance testing to demonstrate that the software functions as intended. In the case of software that will control various assistive effector components (i.e., motorized wheelchairs, computer software, upper limb prosthetics), we recommend that you account for any software-related hazards, and associated changes due to algorithm updates, in your risk-analysis plan.

As appropriate, you should also provide information on the Cybersecurity aspects of your device. For more information on this topic, see FDA’s guidance “Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices.”<sup>8</sup>

If the device includes off-the-shelf software, you should provide the additional information as recommended in the FDA documents titled “Off-the-Shelf Software Use in Medical Devices”<sup>9</sup> and “Cybersecurity for Networked Medical Devices Containing Off-The-Shelf (OTS) Software”<sup>10</sup>, which provide additional information regarding medical devices utilizing off-the-shelf software.

Overall, the documentation related to the software contained in the medical device should provide sufficient evidence to describe the role of the software included in the device, and performance testing to demonstrate that the software functions as designed.

---

<sup>8</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0>

<sup>9</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/shelf-software-use-medical-devices>

<sup>10</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-networked-medical-devices-containing-shelf-ots-software>

## **D. Human Factors**

**Significance:** Use-related hazards are hazards resulting from failure modes tied to the use of implanted BCI devices by end users (e.g., patients, surgeons, prosthetists, caregivers). They are a unique form of hazard in that use-related hazards can exist even if the device operates according to specifications. They generally do not involve specific failure modes associated with mechanical, electrical, and software components that are previously known or reasonably anticipated. These hazards might result from aspects of the user interface design that cause the user to fail to adequately or correctly perceive, read, interpret, understand or act on information from the device. Use-related hazards may vary in severity of potential harm to the user, ranging from hazards that lead to user annoyance to hazards that result in death. Regardless of the severity of potential harm from a use-related hazard, it is important to understand and identify these hazards to ensure that you have designed a safe and usable device.

**Recommendation:** To understand and identify the use-related hazards associated with the use of an implanted BCI device, it is important to have an accurate and complete understanding of the specific behaviors required of users when using the device, the environment(s) in which the device will be used, the intended users of the device, and how environmental conditions and intended user characteristics could impact device use. With this information, you should be able to incorporate use-related hazards into the early stages of your risk management process to ensure user safety and satisfaction are integrated into device design and development. Additional recommendations on risk management can be found in Section III.B of this guidance document.

Many implanted BCI devices are likely to undergo early feasibility studies. Human factors validation and evaluation is typically not needed to support feasibility study approvals; however, human factors data may be needed to support your future marketing submission to the Agency. If your device is still under development and you intend to pursue an early feasibility study through an IDE, the early feasibility study could be conducted to obtain initial insights into human factors (e.g., difficulties in comprehending procedural steps, insufficient training).<sup>11</sup> Prior to implementing your early feasibility studies for implanted BCI devices, we recommend following Section 6 of FDA guidance, “Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices,”<sup>12</sup> to take into account human factors considerations.

We recommend identifying a plan in your investigational protocol to capture usability information during the course of the early feasibility study. This information can be used to modify the procedures or device as necessary. In order to address and mitigate use-related hazards in final device designs, we recommend conducting usability evaluations (e.g., cognitive-walk throughs, simulated-use testing, satisfaction surveys) early in the device design process and iteratively throughout the device development and evaluation process.

---

<sup>11</sup> See FDA guidance, “Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies”, available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including>.

<sup>12</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applying-human-factors-and-usability-engineering-medical-devices>

## **E. Biocompatibility**

**Significance:** Implanted BCI devices contain patient-contacting materials, which, when used for their intended purpose (i.e., contact type and duration), may induce a harmful biological response.

**Recommendation:** You should determine the biocompatibility of all patient-contacting materials present in your device. If the components of your BCI device are identical in composition and processing methods to components with a history of successful use in the same or similar anatomical locations, you may reference previous testing experience or literature. For some device materials, it may be appropriate to provide a reference to either a recognized consensus standard, or to a Letter of Authorization (LOA) for a device Master File (MAF). You should refer to **Section M** of this guidance document and the following FDA webpage for additional information on using device MAFs: <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-approval-pma/master-files>.

If you are unable to identify a legally marketed predicate device with similar location/duration of contact and intended use that uses the same materials as used in your device, we recommend you conduct and provide a biocompatibility risk assessment. The assessment should explain the relationship between the identified biocompatibility risks, the information available to mitigate the identified risks, and any knowledge gaps that remain. You should then identify any biocompatibility testing or other evaluations that were conducted to mitigate any remaining risks.

We recommend that you follow FDA's guidance "[Use of International Standard ISO-10993-1, 'Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process'](#)"<sup>13</sup>, which identifies the types of biocompatibility assessments that should be considered and recommendations regarding how to conduct related tests.

The type of tests that are applicable to your device may depend on whether the electrodes interface with the central or peripheral nervous system. Additionally, devices intended to be used in conjunction with the implanted BCI device (e.g., components, surgical tools) may contact the patient in different ways and durations. Using ISO 10993-1: *Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process* and Attachment A of FDA's guidance on ISO-10993-1, the following biocompatibility categories may be applicable to your implanted BCI device system:

**Category 1: Implant in permanent contact (>30 days) with neural tissue/bone, cerebrospinal fluid (CSF), and blood (indirect contact with blood through CSF as CSF is reabsorbed into the venous system)**

---

<sup>13</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and>

### *Contains Nonbinding Recommendations*

Intracortical electrodes (i.e., electrodes implanted in the cortex of the brain) or other subdural electrodes are examples of an implanted BCI device component in this category. The following endpoints should be addressed in your biocompatibility evaluation:

- cytotoxicity
- sensitization
- irritation or intracutaneous reactivity
- acute systemic toxicity
- material-mediated pyrogenicity
- subacute/subchronic toxicity
- genotoxicity
- implantation
- neurotoxicity
- hemocompatibility (extract hemolysis test)
- chronic toxicity
- carcinogenicity testing

#### **Category 2: Implant in permanent contact (> 30 days) with neural and non-neural tissue/bone (i.e., muscle, not intended directly or indirectly to contact CSF or blood)**

Electrodes implanted in peripheral nerve or muscle tissue or percutaneous connectors on the skull (i.e., pedestals) are examples of an implanted BCI device component in this category. The following endpoints should be addressed in your biocompatibility evaluation:

- cytotoxicity
- sensitization
- irritation or intracutaneous reactivity
- acute systemic toxicity
- material-mediated pyrogenicity
- subacute/subchronic toxicity
- genotoxicity
- implantation
- neurotoxicity
- chronic toxicity
- carcinogenicity testing

#### **Category 3: External communicating device with limited ( $\leq 24$ hours) tissue/bone contact**

A tunneling tool used to create a pathway in the body for leads is an example of an implanted BCI device tool in this category. The following endpoints should be addressed in your biocompatibility evaluation:

- Cytotoxicity
- Sensitization
- Irritation or Intracutaneous Reactivity

## *Contains Nonbinding Recommendations*

- Acute Systemic Toxicity
- Material Mediated Pyrogenicity

### **Category 4: Surface device with limited ( $\leq 24$ hours) / prolonged ( $> 24$ hours – 30 days) / permanent ( $> 30$ days) contact with intact skin**

External transmitters used as programmers/control units and assistive effector component (i.e., prosthetic limbs) are examples of implanted BCI device system components in this category. The following endpoints should be addressed in your biocompatibility evaluation:

- Cytotoxicity
- Sensitization
- Irritation or Intracutaneous Reactivity

## **F. Sterility**

Significance: Implanted BCI devices should be adequately sterilized to minimize infections and related complications.

Recommendation: For implanted BCI components and surgical tools labeled as sterile, we recommend that you provide the information outlined below.

1. For the sterilization method, the sponsor should provide the following:
  - a. a comprehensive description of the sterilization method/process;
  - b. a description of the sterilization chamber if not rigid, fixed (e.g., flexible bag);
  - c. the sterilization site;
  - d. in the case of radiation sterilization, the radiation dose;
  - e. for chemical sterilants (e.g., Ethylene Oxide (EO),  $H_2O_2$ ), the maximum levels of sterilant residuals that remain on the device, and an explanation of why those levels are acceptable for the device type and the expected duration of patient contact.

In the case of EO sterilization, CDRH has accepted EO residuals information based on the currently recognized version of the standard, ANSI/AAMI/ISO 10993-7: *Biological Evaluation of Medical Devices – Part 7: Ethylene Oxide Sterilization Residuals*.

2. For the sterilization method, you should provide a description of the method used to validate the sterilization cycle (e.g., the half-cycle method) as well as the sterilization validation data. The submission should also identify all relevant consensus standards used and identify any aspects of the standards that were not met. In the absence of a recognized standard, a comprehensive description of the process and the complete validation protocol should be submitted and reviewed.
3. You should state the sterility assurance level (SAL) of  $10^{-6}$  for devices labeled as sterile unless the device is intended only for contact with intact skin. FDA recommends a SAL of  $10^{-3}$  for devices intended only for contact with intact skin.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

We recommend that you describe the sterilization process validated for each sterile configuration. If you are only planning to sterilize a limited number of devices using EO for the purposes of an IDE, you may want to consider a single lot sterilization process. For specifications on the single lot sterilization process, see Annex E: Single Lot Release in ISO-11135: 2014: *Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*.

### **G. Pyrogenicity**

**Significance:** Pyrogenicity testing is used to help protect patients from the risk of febrile reaction due to gram-negative bacterial endotoxins and/or chemicals that can leach from a medical device (e.g., material-mediated pyrogens).

**Recommendation:** To address the risks associated with the presence of bacterial endotoxins, implanted BCI devices should meet pyrogen limit specifications. You should also follow the recommendations in “Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers.”<sup>14</sup> To address the risks associated with material-mediated endotoxins, follow the recommendations in FDA’s guidance “Use of International Standard ISO-10993-1, 'Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.”<sup>15</sup>

Additionally, we recommend providing your routine batch release Limulus Amebocyte Lysate (LAL) monitoring procedures. For guidance, refer to FDA’s Guidance for Industry “Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers” and the USP Endotoxin Reference Standard (USP Chapter <161> Medical Devices – Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests). You may also refer to ANSI AAMI ST72: *Bacterial endotoxins – Test methodologies, routine monitoring, and alternatives to batch testing* for endotoxin testing on your device.

For devices intended to be labeled as “non-pyrogenic,” we recommend that both bacterial endotoxins and material-mediated pyrogens be addressed.

### **H. Shelf Life and Packaging**

**Significance:** Shelf life testing is conducted to support the proposed expiration date through evaluation of the package integrity for maintaining device sterility and/or evaluation of any changes to device performance or functionality.

**Recommendation:** With respect to package integrity for maintaining device sterility, you should provide a description of the packaging, including how it will maintain the device’s sterility, the protocol(s) used for your package integrity testing, the results of the testing, and the conclusions drawn from your results. We recommend that a package validation study include simulated

---

<sup>14</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pyrogen-and-endotoxins-testing-questions-and-answers>

<sup>15</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and>

## ***Contains Nonbinding Recommendations***

distribution and associated package integrity testing, as well as an aging process (accelerated and/or real-time) and associated seal strength testing, to validate package integrity and shelf life claims. We recommend you follow the methods described in the current edition of the FDA-recognized consensus standards ANSI/AAMI/ISO 11607-1: *Packaging for terminally sterilized medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems* and ANSI/AAMI/ISO 11607-2: *Packaging for terminally sterilized medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes*.

With respect to evaluating the effects of aging on device performance or functionality, shelf life studies should evaluate the critical device properties to ensure it will perform adequately and consistently during the entire proposed shelf life. To evaluate device functionality, we recommend that you assess each of the bench tests described in Sections L(1)(a), L(1)(b), L(2)(a-g), L(3)(a-d) and repeat all tests that evaluate design components or characteristics that are potentially affected by aging using aged devices.

We recommend that you provide the protocol(s) used for your shelf life testing, the results of the testing, and the conclusions drawn from your results. If you intend to extend the shelf-life of the implanted BCI device after initial approval of your IDE study, we recommend that you provide the protocol(s) and results to support the extension in an IDE supplement. We recommend all test samples undergo real-time aging to determine definitively the effects of aging on the maintenance of sterility and device performance. If you use devices subjected to accelerated aging, we recommend that you specify the way in which the device was aged and provide a rationale to explain how the results of shelf life testing based on accelerated aging are representative of the results if the device were aged in real time. We recommend that you age your devices as per the currently FDA-recognized version of ASTM F1980: *Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices* and specify the environmental parameters established to attain the expiration date. We recommend that the accelerated aging shelf life testing protocol include a concurrent real-time aging study protocol to confirm the results obtained from the shelf life studies on aged samples.

## **I. Electrical Safety and Electromagnetic Compatibility (EMC)**

**Significance:** Implanted BCI devices are medical electrical equipment and therefore may expose the operator and patient to hazards associated with the use of electrical energy or may fail to operate properly in the presence of electromagnetic disturbance.

**Recommendation:** Implanted BCI devices should be tested to demonstrate that they perform as anticipated in their intended use environment. We recommend that this testing be performed as described in the currently FDA recognized versions of the following standards for medical electrical equipment safety and electromagnetic compatibility:

- ANSI/AAMI ES60601-1: *Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance*.

### *Contains Nonbinding Recommendations*

- ANSI/AAMI/IEC 60601-1-2: *Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral standard: Electromagnetic disturbances - Requirements and tests.*
- 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*

ISO 14708-3: *Implants for surgery – Active implantable medical devices - Part 3: Implantable neurostimulators.*

For additional information on providing electromagnetic compatibility information in a premarket submission, see FDA’s guidance, “Information to Support a Claim of Electromagnetic Compatibility (EMC) of Electrically-Powered Medical Devices.”<sup>16</sup>

## **J. Wireless Technology**

**Significance:** In the design, testing, and use of wireless medical devices, the correct, timely, and secure transmission of medical data and information is essential for the safe and effective use of medical devices and systems. BCI systems may utilize wireless connections to transfer neural signals, to control assistive technologies or to drive electrical stimulation.

**Recommendation:** If your implanted BCI device incorporates radiofrequency wireless technology such as Bluetooth, IEEE 802.11 (Wi-Fi™), RFID (radio frequency identification) technology, or other wireless functionalities needed to perform the clinical function of your device, we recommended assessing the risk as described in the FDA-recognized version of AAMI TIR69: *Technical Information Report Risk management of radio-frequency wireless coexistence for medical devices and systems.*

The selection of RF wireless operating frequency and modulation should take into account other RF wireless technologies and users that might be expected to be in the vicinity of the wireless medical device system. These other wireless systems can pose risks that could result in medical device signal loss or delay that should be considered in the risk management process. If the risk management evaluation of the wireless function is found to be critical to the clinical function of the device, FDA recommends that you address your device’s environmental specifications and needs as outlined in the current FDA-recognized version of ANSI/IEEE C63.27: *American National Standard for Evaluation of Wireless Coexistence.*

For additional recommendations for home use devices with wireless technology, refer to FDA’s guidance “Design Considerations for Devices Intended for Home Use.”<sup>17</sup>

---

<sup>16</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/information-support-claim-electromagnetic-compatibility-emc-electrically-powered-medical-devices>

<sup>17</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-devices-intended-home-use>

## *Contains Nonbinding Recommendations*

We recommend that you consult FDA’s guidance, “Radio Frequency Wireless Technology in Medical Devices”<sup>18</sup> for additional recommendations on this topic.

### **K. Magnetic Resonance (MR) Compatibility**

Significance: MR imaging of patients with implanted BCI device poses the following potential hazards:

- Heating of the tissue adjacent to the implanted device produced by gradient and RF fields;
- Tissue damage caused by vibration of the device produced by gradient fields;
- Tissue damage caused by movement of the device from displacement force from the static magnetic fields;
- Tissue damage due to torque of the device produced by static magnetic fields;
- Unintended stimulation and tissue damage due to extrinsic electric potential produced by gradient field-induced lead voltage;
- Tissue damage due to rectification produced by RF field-induced lead voltage; and/or
- Device malfunction specific to MR-environment induced by B<sub>0</sub>, RF, and gradient fields.

Recommendation: We recommend that you address the issues affecting safety and compatibility of your implanted BCI device in the MR environment as described in the FDA guidance, “Testing and Labeling Medical Devices for Safety in the Magnetic Resonance (MR) Environment.”<sup>19</sup>

### **L. Non-Clinical Bench Testing**

We recommend that the non-clinical bench testing outlined below be addressed in your IDE. In general, the typical duration of implantation should be considered when determining appropriate test methods for characterizing durability (e.g., mechanical and electrical) of the components. Testing should ensure that the device meets appropriate specifications that represent a clinically relevant, worst-case *in vivo* conditions during device implantation and the expected life of the device. When appropriate, we recommend that the testing simulate the effect of any body fluids on the device components that come in contact with such fluids (e.g., after soaking in saline and before drying). We also recommend that you specify clinically-justified acceptance criteria for testing.

We recommend that you include relevant information on the non-clinical bench testing provided in the form of test report summaries, test protocols and complete test reports, as described in the

---

<sup>18</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/radio-frequency-wireless-technology-medical-devices-guidance-industry-and-fda-staff>

<sup>19</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and-compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-environment>

## *Contains Nonbinding Recommendations*

guidance document “Recommended Content and Format of Non-clinical Bench Performance Testing Information in Premarket Submissions.”<sup>20</sup>

### **(1) Electrodes**

Electrodes can be used to measure physiological signals or provide stimulation to the brain, spinal cord, and/or peripheral nerves or muscles for eliciting movement and/or sensation. If the implanted BCI device includes electrodes, we recommend testing the following characteristics:

#### **a. Dimensional verification and visual inspection**

Significance: Accurate dimensions are important to ensure that the electrodes meet the specifications that are relevant to the intended use of your device with justification. Additionally, if your device is intended to provide stimulation, the dimensions of your electrode can influence charge and current density, which can affect the safety and effectiveness of your stimulation parameters.

Recommendation: We recommend that you provide dimensional specifications and tolerances for your electrode as manufactured. We recommend that the specified tolerances should be based on your risk analysis and intended use of the electrodes (i.e., stimulation or recording). In order to provide accurate and consistent measurements, we recommend the use of a calibrated tool.

#### **b. Impedance**

Significance: Impedance measurements are important to ensure that the electrode has conductive properties appropriate for the intended use of the device.

Recommendation: We recommend that you record and provide the impedance specifications and tolerances for your electrode as manufactured. We recommend that the specified tolerances be based on your risk analysis and intended use of the electrodes (e.g., stimulation for restoring sensory or motor function or recording physiological signals).

#### **c. Accelerated Lifetime Testing**

Significance: To ensure long-term performance of the device, electrode materials should be stable and resist physical and chemical breakdown in the intended implant location for the expected duration.

Recommendation: We recommend that you assess the device functionality (e.g., impedance spectroscopy, cyclic voltammetry, voltage transients) or image the device integrity (e.g., scanning electron microscopy) following exposure to aging protocols,

---

<sup>20</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content-and-format-non-clinical-bench-performance-testing-information-premarket>

## *Contains Nonbinding Recommendations*

both in the context of recording and stimulating, in a simulated physiological environment and over a range of environmental conditions.

### **(2) Leads and Connectors**

Leads are used to connect electrodes to multiple components in an implanted BCI system, such as but not limited to processing hardware and power modules. It is important that they function appropriately in the implanted BCI device system. We recommend testing to characterize the following attributes:

#### **a. Dimensional verification and visual inspection**

Significance: Accurate device dimensions are important to ensure that the leads and connectors meet the specifications.

Recommendation: We recommend that you provide dimensional specifications and tolerances for your leads and connectors as manufactured. Visual inspection and electrical evaluation should be conducted after non-clinical testing. We recommend that the specified tolerances should be based on your risk analysis and intended use of the lead connection (i.e., stimulation or recording). In order to provide accurate and consistent measurements, we recommend the use of a calibrated tool.

#### **b. Leakage Current**

Significance: Leakage current from the enclosures of the various implanted BCI device components during use of the implanted BCI device system may result in unintended electrical shock and potential tissue damage or the loss of recorded neural signal.

Recommendation: We recommend that the leakage current be measured after soaking and before drying to simulate the effect of any body fluids on the lead body. We also recommend that you measure the leakage current during full operation (i.e. voltage application) and when the device is energized and in stand-by condition. The leakage current during voltage application should be within acceptable range (see ISO 14708-3:2017 *Implants for neurosurgery – Active implantable medical devices – Part 3: Implantable Neurostimulators, clause 16*).

#### **c. Lead Body and Connector Flex Fatigue Testing**

Significance: Failures in the lead due to flexural fatigue can result in unintended electrical shock and potential tissue damage or the loss of recorded neural signal.

Recommendation: We recommend flex fatigue testing of the lead body and connector. We also recommend that the fatigue test protocol include subjecting different areas of the lead to different stresses (e.g., near or at connector joints and lead anchor points) during fatigue testing.

#### **d. Tensile Strength of Lead**

Significance: Failures in the lead due to tensile forces can result in unintended electrical shock and potential tissue damage or the loss of recorded neural signal.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

Recommendation: We recommend that you conduct tensile testing that simulates the worst-case forces that the lead or extension could experience during the implantation procedure as well as after implantation.

### **e. Connector Insertion and Withdrawal Forces**

Significance: Lead connectors should have a proper fit into the device header cavity to form the necessary electrical contacts and to ensure that the seals are in the correct location and function as designed. Connectors should be able to tolerate the forces associated with insertion and withdrawal.

Recommendation: We recommend that you ensure that lead and extension connectors meet appropriate specifications representing physiologic conditions experienced by the device, including the appropriate minimum and maximum withdrawal forces. During testing, you should evaluate that leads or extensions are fully inserted, electrical connections are made, and that seals between the generator and lead/extension are intact after repeated insertions and withdrawals. If repeated connection and disconnection is expected to occur, we recommend that you evaluate whether seals between the generator and lead/extension are intact after repeated insertions and withdrawals.

### **f. Particulate Matter Hazards**

Significance: The release of particulate matter from any part of an implanted system that is intended to be in contact with body fluids during normal use is hazardous.

Recommendation: We recommend that you use test methods described in ISO 14708-3: *Implants for neurosurgery – Active implantable medical devices – Part 3: Implantable Neurostimulators*.

### **g. Corrosion Resistance**

Significance: Lead materials should be stable and resist physical and chemical breakdown to demonstrate that the lead can withstand the environment of the human body and ensure long-term performance.

Recommendation: We recommend that the corrosion resistance be evaluated on the finished leads and connectors. Appropriate signal and stimulation parameters (e.g., signal to noise ratio, pulse rate, amplitude, and pulse width) should be chosen to evaluate the functionality of the leads and device system following exposure to corrosive environments that simulate the physiological environment of the device. This should include testing the lead in saline, using the smallest electrode surface area.

### **h. Compliance with 21 CFR 898.12**

Significance: Accessible connectors from percutaneous leads or other cables in contact with the patients may be connected to the incorrect components or mains power in error, resulting in unintended electrical shock and harm to the patient.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

Requirement: Percutaneous leads or other cables having a conductive connection to a patient must comply with the performance standard in 21 CFR 898.12, which states that any connector in a cable or electrode lead wire having a conductive connection to a patient shall be constructed in such a manner as to comply with subclause 56.3(c) of the following standard: International Electrotechnical Commission (IEC) 601-1: *Medical Electrical Equipment Part 1 – General requirements for safety (1988, amendment No.1, 1991, amendment No. 2, 1995)*. However, FDA believes conformance to applicable subclauses in the currently FDA-recognized version of the IEC 60601-1: *Medical Electrical Equipment Part 1 – General requirements for basic safety and essential performance (2005, MOD)* standard would provide the same level of or improved protection of the public health and safety from unintended electrical shock as the FDA performance standard in 21 CFR 898.12, and that conformity to this currently FDA-recognized standard would be sufficient to meet the performance standard in 21 CFR 898.12. Therefore, firms may submit a declaration of conformity to this currently FDA-recognized standard.<sup>21</sup>

### **(3) Implanted Casing and Electronics**

Electronics are often implanted, covered in a can or similar casing, which serve to process signals received from the leads and/or to provide electrical stimulation signals to the leads. We recommend you provide the following testing:

#### **a. Hermeticity Testing**

Significance: A high level of moisture enclosed inside a hermetic casing can lead to device failure.

Recommendation: We recommend conducting hermeticity testing for integrity of all joints, bonds, etc., to verify that the implanted casing is leak-proof.

#### **b. Environmental Testing**

Significance: The implanted casing and electronics should be subjected to a sequence of mechanical and environmental tests to ensure that the device will meet its specifications after being subjected to conditions that adequately capture stress that the device would encounter during worst case handling, shipping, storage, surgery and clinical use conditions.

Recommendation: We recommend tests evaluating the following be conducted:

- a. Temperature changes (including temperature cycling);
- b. Atmospheric pressure changes; and
- c. Mechanical forces.

We recommend that you use methods described in ISO 14708-3: *Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 3: Implantable neurostimulators or equivalent methods*.

---

<sup>21</sup> See Section 514(c) of Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

### **c. Header Adhesion Testing**

Significance: If a header is attached to the casing for the purposes of connecting leads to the casing, header adhesion testing should be performed to ensure that the header does not separate from the casing and ensure the continuity of the current path for stimulation, recording, or powering.

Recommendation: The header cavity should have a proper fit with the lead and extension connectors to form the necessary electrical contacts, and to ensure that the seals are in the correct location and function as designed. We recommend that the lead ports and header connection be tested to ensure that the lead can withstand suitable force without being pulled out of the connector block.

### **d. Battery**

Significance: If a battery is a part of the implanted casing and electronics, testing to evaluate the suitability and performance of the battery for use in the implanted device should be performed to ensure it operates as intended and risks (e.g., overheating) associated with battery failures (e.g., short circuiting) are appropriately mitigated to minimize harm to the patient.

Recommendation: The tests should assess the characteristics and general reliability of the battery when subjected to stresses anticipated under normal usage and clinically relevant worst-case conditions. Testing should also demonstrate how the batteries are protected from over discharge and overcharge and measure the battery and device's surface temperatures in the event of a battery short circuit.

See the following voluntary consensus standards for additional battery-related safety information:

- UL 2054: *Household and Commercial Batteries*;
- UL 1642: *Lithium Batteries*;
- IEC 60086-4: *Primary batteries – Part 4: Safety of lithium batteries*; and
- IEC 60086-5: *Primary batteries – Part 5: Safety of batteries with aqueous electrolyte*.

## **(4) Output Stimulation Measurements**

Significance: For devices that deliver electrical stimulation, it is important that the output stimulation delivered by the device and stimulation output limitations are appropriately characterized.

Recommendation: We recommend using methods described in ISO 14708-3: *Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 3: Implantable neurostimulators*. For each output mode, we recommend that you provide an oscilloscope trace describing the electrical output waveform of the individual pulse output waveform under physiologic loads that may be encountered. Additionally, one tracing should be provided showing a series of

## *Contains Nonbinding Recommendations*

pulses under a 500  $\Omega$  load. We recommend that you provide the following information with each trace:

- Name of the output mode;
- Clearly labeled amplitude and time axes;
- Identification of the amplitude baseline; and
- Listing of all output parameter settings (e.g., amplitude, pulse width, frequency).

Traces should demonstrate ability to achieve maximum stimulation settings in each trace and remain within specification. Results can be recorded in the format recommended in [Appendix A](#).

### **(5) Output Stimulation Safety**

**Significance:** For devices that deliver electrical stimulation to the nervous system and muscles, it is important that the output stimulation delivered to the tissue be safe for the intended use and stimulation duration. Excessive stimulation can produce tissue damage that could result in serious injury or death, depending on the stimulation location.

**Recommendation:** We recommend that you provide a scientific rationale (e.g., from literature and/or animal studies as outlined in Sections [III\(N\)\(1\)](#) and [III\(N\)\(2\)](#)) to support the safety of the stimulation output parameters (e.g., maximum current, charge density, current density, charge per phase, frequency, and duration). An analysis of the safety of the output stimulation parameters provides assurance that the risk of tissue damage is minimized during use of the device.

### **(6) Programmers/Control Unit**

**Significance:** Hardware used to program stimulation parameters or select different device modes are often called programmers/control units and may present risks to the patients if they do not operate as intended.

**Recommendation:** We recommend that programmers/control units be subjected to verification testing to assess electrical safety, functional, environmental, EMC, software, and reliability performance. This testing should be designed to ensure that the system level operation is verified in accordance with specifications. The testing should also verify that the system performance is maintained under specified, expected environmental conditions, as well as in storage, shipping and handling. For programmers/control units that communicate with implanted electronics, testing demonstrating that the programmer/control unit is capable of communicating with and programming the implanted electronics should be provided. If applicable, the transmitting and receiving antennae, transmitting distance, reed switch, and magnet should be tested to ensure that they function as intended.

### **(7) Radiofrequency (RF) Transmitter and Receiver**

**Significance:** Radiofrequency (RF) communication through a transmitter and receiver (e.g., inductive coupling) is sometimes used for programming/controlling implanted components or recharging implanted batteries. RF transmitters and receivers may present risks to the patients if they do not operate as intended. For example, inductive coupling may lead to tissue heating or tissue damage.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

Recommendation: Testing for the RF transmitter should include information outlined for the programmer/control unit as described in Section L(6) above. In addition, we recommend that you provide the following testing for the RF transmitter:

1. Mechanical testing;
2. Electrical testing; and
3. Transmission distance and orientation between the external emitting antenna and the antenna inside the receiver.

Testing for the transmitter and receiver should consider the testing recommendations for wireless technology outlined in Section J above. To adequately demonstrate protection from heating and ionizing radiation during the RF energy transfer, we recommend referring to the currently recognized version of ISO 14708-3: *Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 3: Implantable neurostimulators*.

### **(8) System Level Testing**

Many BCI device technologies have multiple components that may be interchangeable to achieve different and configurable clinical uses (i.e., a modular approach). For example, a system may include an implanted electrode that acquires neural signals. These signals are then sent to another system component where they are processed (i.e., decoded and encoded) and used to control an assistive effector component. Additionally, a separate programmer may be used to control functions such as turning the device on and off and switching between various outputs and programs.

Given the variability of individual patient needs, manufacturers may choose to develop BCI systems with individual components manufactured by different manufacturers, which allows “mix and match” compatibility across several manufacturers. Such individual components can be produced by different manufacturers and subsequently combined to make a complete system. For example, a cortical electrode may be developed and manufactured by Company A and used to record neural signals to be acquired, processed, and transferred by an acquisition system and software developed by Company B. The data transferred from Company B’s acquisition system is then used to control an assistive technology developed by Company C.

Significance: A thorough understanding of how various components interact with one another, with the user and patient, and with the environment is essential to demonstrate the safety and effectiveness of implanted BCI systems. While each component of the system has characteristics that can introduce risk individually, new risks can arise when the components interact to perform as a system.

Recommendation: To verify all system components operate together as set forth by the system specifications, FDA intends to evaluate the entire system and associated performance testing of the system. Electrical safety, EMC, and wireless coexistence testing should be performed on the full complete system for the proposed intended use. In addition, you should identify specific criteria that demonstrate compatibility of the component with other device components and provide scientific or clinical justification for the criteria. However, if

### *Contains Nonbinding Recommendations*

system-level testing is not feasible, a rationale for the exclusion of system-level testing and description of how risks will be mitigated should be provided. In this event, we also recommend that you provide a rationale for how malfunctions in system operation can be traced back to the modular component in which the malfunction occurred and how the malfunction was resolved and mitigated. All devices intended to be used in conjunction with the implanted BCI device (e.g., implantation tools, clips or belts for body-worn components, components from another marketed medical device) should be compatible. Incompatibility can result in device damage or other clinical adverse events. Therefore, we recommend that you identify and provide specifications needed to ensure compatibility between all modular components of the system in the protocol and any labeling provided to the operators/investigator.

## **M. Referencing Master Files (MAF) and other FDA Premarket Submissions**

Often a sponsor submitting an IDE needs to use another party's product (e.g., material, subassembly, or component) from another marketed medical device (i.e., modular component, see [Section III\(L\)\(8\)](#)) or use another party's facility in the manufacture of the device. In this circumstance where a sponsor chooses to leverage information related to the other party's product, facility, or manufacturing procedures in their submission, a device master file (MAF) may be referenced as part of the submission to FDA with a Letter of Authorization (LOA). You should refer to the following FDA webpage for additional information on using device MAFs: <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-approval-pma/master-files>.

## **N. Non-Clinical Animal Testing**

**Significance:** Non-clinical animal testing is generally recommended to evaluate the *in vivo* safety of implanted BCI devices, particularly for new designs, significant device modifications, and new indications.

**Recommendation:** Animal testing of implanted BCI devices should address factors that cannot be evaluated through bench tests or in a clinical study. The study design and endpoints should be based upon the mechanism of action of the device and mitigation of risk.

FDA supports the principles of the “3Rs,” to reduce, refine, and replace animal use in testing when feasible. You should consider the best practices for the development, conduct and presentation of these animal studies while incorporating modern animal care and use strategies. In addition, we encourage you to consult with FDA if you wish to use a non-animal testing method that you believe is suitable, adequate, validated, and feasible. We will consider if such an alternative method could be assessed for equivalency to an animal test method. For details on the

## *Contains Nonbinding Recommendations*

Q-Submission Program, refer to the guidance “Requests for Feedback on Medical Device Submissions: The Q-Submission Program.”<sup>22</sup>

We encourage manufacturers to take advantage of the Q-Submission Program to ensure that the animal study protocol addresses safety concerns and contains the appropriate elements (e.g., the study should be performed under Good Laboratory Practice (GLP) regulations as stated in 21 CFR 58 at an animal study facility with appropriate licensure and accreditations).

In most cases, we recommend that you conduct animal testing on a final, finished device to support the assessment that the risks to the subjects do not outweigh the anticipated benefits to the subjects and the importance of the knowledge to be gained, in a human clinical trial. For devices evaluated in early feasibility studies, an animal study using a final, finished device may not be needed if an adequate rationale is provided. See FDA guidance, “Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies”<sup>23</sup> for more details on the device evaluation strategy and how leveraged information may support your rationale.

### **(1) General Considerations for Animal Studies**

Implanted BCI devices encompass a variety of device designs, neural targets, and mechanisms of action. For example, they can include recording or stimulation actions, penetrating or surface electrodes, or components from another marketed medical device (i.e., modular design, see Section III(L)(8)), and central or peripheral nervous system targets. They also offer a variety of therapeutic and restorative benefits to patients. Each of these variables may affect the types of risks and benefits posed to the patient, and consequently, the non-clinical information needed to support use in human subjects. Therefore, you may need to customize your animal protocols to establish the data needed to support a future clinical study. Prior to initiating your animal study, we strongly recommend that you submit a Pre-Submission to obtain FDA feedback on your animal model and study design. General factors to consider for animal study protocols are provided below.

1. Purpose of the animal study – The main purpose for conducting an animal study is to provide evidence of device safety. Animal studies may also provide evidence of device performance that cannot be adequately obtained from bench testing, including *in vivo* reliability over time. However, alternative methods may be needed in situations in which animal studies may be inappropriate, such as cognitive assessments.
2. Study protocol and reported results – When designing the study protocol, specific determinations of study variables (such as the number of animals studied, the study duration, the type of animal model, the choice of controls) depend on both the risks of the device and the currently available scientific information that can be leveraged to mitigate expected risks. An understanding of device risks includes device attributes and mechanisms of action, anatomical target, and surgical implementation. Examples

---

<sup>22</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program>

<sup>23</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including>

## *Contains Nonbinding Recommendations*

include the way in which the device interfaces with the target tissue (such as penetrating vs non-penetrating), the device location and the corresponding biological and mechanical stress inflicted on the device, the robustness of the device mechanisms of action (e.g., neural stimulation may be more robust to tissue responses than neural recording), and the expected device lifetime. Existing scientific information with sufficient rationale may be leveraged to lower the burden associated with conducting animal studies (e.g., smaller number of animals, short duration of animal study) or justify why additional animal studies may not be needed. Such scientific information includes the use of the device or device components in clinical studies, prior studies in animals using the device or device prototypes, bench testing of device performance, and published literature with direct relevance to the device attributes.

Many BCI devices involve implanted, multi-component systems designed for long-term use in human patients. For these devices, animal studies that address chronic *in vivo* evaluation of the final device system provide a greater degree of understanding of device safety than acute studies or chronic investigations of partial systems. A full evaluation of device risks and available scientific evidence will allow for the determination of the appropriate protocol for a given BCI system.

When describing the results of conducted animal studies, we recommend that you include a discussion of how the findings support preliminary safety of the device for your proposed clinical study.

3. Good Laboratory Practices – Good Laboratory Practices (GLP) for animal care and study conduct as specified in 21 CFR Part 58 ensure the quality and integrity of animal data to support IDE applications. Non-GLP study data may be used to support an IDE application only if the deviations from GLP are identified and justified<sup>24</sup> and do not compromise the validity of the study results. See FDA guidance, “Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies”<sup>25</sup>, for more information on when non-GLP animal study data may be used to support an IDE study.

### **(2) Animal Study Protocols**

We recommend that animal study evaluations include macroscopic and microscopic effects on tissue and evaluation of the explanted device components. The animal study test protocols should include, but are not limited to, the following items:

- Study objective;
- Study design including the species, strain (if applicable to the proposed animal model) and number of animals used, study duration, as well as the rationale for the design;
- Details regarding the device to be tested and a rationale for any difference between the study device and the device intended for clinical use; recording and/or stimulation

---

<sup>24</sup> See 21 CFR 812.27(b)(3).

<sup>25</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including>

### *Contains Nonbinding Recommendations*

location; and stimulation intensities, including stimulation type (voltage or current), amplitude, pulse mode (monophasic, biphasic), duration, frequency, charge density, charge per phase, electrode surface area and material (if applicable);

- Stimulation evoked response testing (if applicable);
- Recording signal quality at both acute and chronic timepoints (if applicable); and
- Histopathology of the surrounding tissues.

Some recommendations for an animal study design evaluating BCI devices include:

1. Choice of animal models: The choice of animal models depends on the BCI device and may vary based on device type, indication, and implant site. We believe that the animal and its related environmental and physiologic attributes should provide a test system that offers a best attempt at simulating the clinical setting. Animal models that can accommodate human-sized devices may be preferable, although the use of scaled devices might be acceptable in some circumstances if appropriate scientific justification is provided.
2. Number of animals: We recommend inclusion of a sufficient number of animals with justification.
3. Controls: Appropriate controls should be identified in the study protocol. In some studies, non-implanted contralateral tissue is an appropriate control. For evaluation of stimulation safety only, implanted but non-stimulated contralateral tissue may be used.
4. Study duration: Study duration is dependent upon the profile of expected device risks. We recommend that you provide a justification of the length of your animal study.
5. Safety tests: We recommend histopathological or histomorphological evaluation of implanted tissue, including both structural analysis and evaluation of injury markers that are relevant for the neural tissue. Such markers might include necrotic neurons, neural processes, astrocytes and microglia/macrophages in central nervous system tissue, or an analysis of axons, Schwann cells and myelin in peripheral nervous system. We recommend that you justify the use of specific histological markers and provide evidence that the histological protocol is adequate to capture major adverse reactions. Histopathological results should be quantified (e.g., the volume of necrotic tissue) by an independent veterinary pathologist who is blinded to study groups. In order to better predict clinical adverse effects, behavioral and functional assays are recommended.

For devices involving a stimulation component, we also recommend that you provide experiments to establish the safety of stimulation. The exact stimulation protocol varies depending on the application of the device. If the device is designed for continuous activation, both acute and long-term tests are recommended. If the device is intermittently active, long-term testing should be performed. See below for acute and long-term stimulation testing recommendations.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

6. Reliability test: For devices designed for chronic implantation, long-term device performance should be established in a biological environment, unless scientific evidence for device performance *in vivo* has already been collected (e.g. prior animal studies and/or published literature using the same or similar electrode configuration). For devices involving recording components, periodic recording should be performed over the lifetime of device implantation and evaluated with a quantitative metric, such as signal to noise ratio and spike amplitudes. *In vivo* impedance of electrodes may be acquired to demonstrate the functionality of the device. For devices involving stimulation components, impedance measurements should be performed to characterize the functionality of the device, although care should be taken to assure that measurement protocol does not affect interpretation of data from control animals. Microscopic evaluation of explanted devices should be used to identify physical damage or other failure modes to device components (i.e., electrode conductor or insulation, leads and connectors).
7. Acute stimulation test: To test stimulation safety, electrode stimulation at the maximal limits should be applied for durations of up to 24 hours. The animal may be sedated during the stimulation protocol. After testing, histological evaluation of tissue responses should be performed.
8. Long-term stimulation test: Periodic stimulation at maximal limits, or the highest stimulation intensity that is acceptable for the welfare of the animal, should be applied for a period that is reflective of your clinical protocol, with justification. After explantation, tissue around the implant should be examined to identify any histological or pathological response. We also recommend that you evaluate the explanted device at a magnification sufficient to detect any failure mechanisms such as corrosion or insulation degradation. A detailed comparison of animal study and clinical IDE study stimulation parameters should be included. If the stimulation charge delivered in animal studies is less than the maximal proposed limit for human studies, we recommend providing a scientific justification discussing why this is an accurate representation of the safety risk posed to patients.
9. Surgical Approach – A detailed description of the implantation approach should be provided along with its translatability to human implantation. Included in this section should be a rationale for the anatomical device target, with justifications for any differences from the intended human implantation site. Whenever possible, the surgical tools designed for human implantation should be used for animal surgery. If the clinical plan involves explantation of the device, incorporate surgical device removal strategies into the surgical approach of the animal study.

## **O. Clinical Performance Testing**

### **(1) Report of Prior Investigations**

For an Investigational Device Exemption (IDE), a summary of any prior clinical studies of the device used for the proposed intended use must be provided in the report of prior

## *Contains Nonbinding Recommendations*

investigations.<sup>26</sup> For early feasibility studies, although clinical data may not be available with the subject device for its proposed intended use, any relevant background clinical information should also be provided. Relevant information includes data or publications on:

- similar or related devices utilized for the proposed intended use; or
- the subject device or similar devices used for a different use.

This information may come from clinical use outside of the United States (OUS) and may be used to support proof of principle and/or to address the likelihood of potential failure modes that may be observed during an IDE study. If such information is available, it should be summarized in a format appropriate for the type of information (e.g., clinical study reports, summaries of publications with copies of the citations, individual experience with the device or prototype outside of a clinical study).

A narrative description of the other clinical study or studies should be provided in this section. The narrative should be brief, and should include the following information for each study:

- the purpose of the study (e.g. proof of concept, patient perspective study)
- whether the study was a pivotal, supporting, or feasibility study
- the design of the study, including any randomization, blinding, and the control(s) used
- the number of patients enrolled
- the number of investigational sites both inside the United States (US) and OUS
- the primary study endpoint(s)
- the amount of available follow-up
- a summary of results/conclusions

### **(2) Clinical Study Considerations**

The recommendations for some aspects of a clinical study for implanted BCI devices may vary with device development stage and the type of IDE study (e.g., Early Feasibility, Traditional Feasibility, Pivotal) being performed. If an Early Feasibility Study is submitted, the study type should be clearly stated as such in the IDE. The following FDA guidance documents describes the Agency's current thinking on clinical study design for early feasibility studies and Pivotal IDE studies:

- [Investigational Device Exemptions \(IDEs\) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human \(FIH\) Studies](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including)<sup>27</sup>

---

<sup>26</sup> See 21 CFR 812.27.

<sup>27</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including>

## *Contains Nonbinding Recommendations*

- Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices<sup>28</sup>

Generally, we believe implanted BCI devices addressed by this guidance document are significant risk (SR) devices subject to all requirements of the IDE regulation, 21 CFR Part 812. For studies that are not exempt from the IDE regulation, sponsors are responsible for making the initial risk determination (SR or nonsignificant risk (NSR)) and presenting it to the Institutional Review Board (IRB). For more information, see the Information Sheet Guidance for Institutional Review Boards (IRBs), Clinical Investigators, and Sponsors, “Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies.”<sup>29</sup> In addition to the requirements of 21 CFR 812, sponsors of such trials must comply with the regulations governing institutional review boards (21 CFR 56) and informed consent (21 CFR 50). Certain components of the clinical study design are especially important, when designing a clinical study intended to evaluate the performance of a BCI system. For each clinical study design component, scientifically supported and justified descriptions are essential to provide clarity and facilitate understanding. In addition, adaptive trial designs, when properly implemented, can reduce resource requirements and/or increase the chance of study success.<sup>30</sup> The following design components should be considered and supported with a justification in your IDE submission when developing the clinical study protocol:

### **a. Patient Populations**

A variety of patient populations may benefit from BCI devices whose function is to augment their ability to interact with their environment and improve communication. Such populations include patients with limb amputations or diseases and conditions such as spinal cord injury (SCI), stroke, paralysis, and neuromuscular disorders. For an IDE approval, the potential benefit to the patient for any device should outweigh the potential risks.<sup>31</sup> Patients with different medical conditions may have different needs and different risk tolerance for a BCI system; therefore, sponsors should consider a subject population with needs that are appropriately addressed by the device, so that the potential benefits and risks are appropriately considered.

### **b. Home Use**

It is important to study BCI devices in realistic, home use environments since lab conditions may not adequately reflect the possible risks and/or benefits that the patients will experience during actual use in the environments in which the patient will be using

---

<sup>28</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-pivotal-clinical-investigations-medical-devices>

<sup>29</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies>

<sup>30</sup> See FDA Guidance “Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies”, available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-designs-medical-device-clinical-studies>.

<sup>31</sup> See FDA Guidance “Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations for Medical Device Investigational Device Exemptions”, available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device>.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

the device. Additionally, for home use, it may be necessary to have a caretaker who is willing, able, and available to perform essential tasks related to the BCI system such as:

- manage startup and maintenance of the BCI: attach electrodes, start the system;
- monitor patient progress, if applicable; and
- can contact the physician when necessary.

Therefore, it is important to incorporate assessment of caregiver safety and their ability to assist the user (i.e., time, attention and physical ability) in the clinical study metrics. To ensure safe use of your device in the home setting, we recommend that you specifically describe in your clinical protocol how subjects and caregivers will be trained to use the device at home. We also recommend that you describe how you plan to assess the effectiveness of your training program.

Refer to the FDA guidance titled “Design Considerations for Devices Intended for Home Use”<sup>32</sup> for recommendations on minimizing the risks associated with home use devices.

### **c. Investigational Plan**

The following information is intended to clarify how the investigational plan can be developed for IDE studies for implanted BCI devices.<sup>33</sup>

#### **i. Purpose/Objective**

The clinical protocol should begin with clearly defined objective(s) and hypothesis(es). There should be an overall statement of the purpose/objective of conducting the study (e.g., to evaluate the safety and effectiveness of the BCI device in the treatment of a specific condition as compared to a control). In addition, the purpose should include a precise, medically accepted definition of the condition to be treated and a scientifically sound rationale for the proposed clinical study. For pivotal clinical studies, the null and alternative hypotheses for the proposed study should be stated in terms of the specific study endpoints, outcomes, and parameters used to measure the success/failure of the system. The study should then be designed to test these hypotheses.

#### **ii. Study Design**

Your study design description should include, but not be limited to, the following basic elements:

- whether it is randomized or non-randomized;

---

<sup>32</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-devices-intended-home-use>

<sup>33</sup> See 21 CFR 812.25

### *Contains Nonbinding Recommendations*

- whether it is controlled or uncontrolled and, if controlled, the type of control(s);
- whether the study results will be compared to a performance goal<sup>34</sup> and, if so, how the performance goals were derived;
- a description of the study success criteria (e.g., superiority or non-inferiority when compared to the control) and a description of patient-level success/failure if a responder analysis is being used; and

Studies may include more than one treatment group such as SCI, stroke, or other conditions with proper justification as to why the different populations can be pooled. See FDA’s Guidance for Industry, “E9 Statistical Principles for Clinical Trials”<sup>35</sup> for more details on how to effectively incorporate and analyze multiple subject populations in a single study.

#### **iii. Study Duration and Follow-up Schedule**

In order to assess all safety and primary effectiveness outcomes sufficiently, the proposed study should include a sufficient amount of safety and an appropriate level of effectiveness data. A long-term follow up period of at least 1 year is recommended due to the current lack of data regarding the long-term effectiveness of implanted electrodes and to identify any long-term safety signals. Long-term clinical durability and reliability are important factors to long-term efficacy of the implanted BCI device; for example, over time, implanted electrodes can lose their ability to detect signals from physical or biological processes. Although some information on electrode durability and reliability can be obtained from animal studies (see Animal Study Protocols in Section III(N)(2)), animal studies may not accurately predict long-term clinical performance in humans.

#### **iv. Inclusion/Exclusion Criteria**

Adequate inclusion and exclusion criteria are essential to define the appropriate patient population for the proposed device, and eventually the intended use population for a marketing submission. The criteria for enrollment into any clinical study of an implanted BCI system will differ depending on the population targeted for the proposed treatment and the type of the disease process (e.g., SCI, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), amputations, and stroke).

Regardless of the indication being investigated for any implanted BCI system, the following general inclusion criteria should be considered:

---

<sup>34</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>

<sup>35</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e9-statistical-principles-clinical-trials>

### *Contains Nonbinding Recommendations*

- Range of patient ages (skeletally mature, if applicable)
- Spinal injury levels involved (e.g., C2-C7, L2-S1, if applicable)
- Type of clinical condition (i.e., diagnosis) and level of paralysis/impaired function (measurement depending on the type of neurologic condition)
- Clinical conditions for patient entry (e.g., preoperative function score, preoperative neurological score)
- Description with suggested time frame of any prior, unsuccessful, non-operative or conservative treatment (e.g., physical therapy, medication trials)
- Ability of patient to understand and sign the informed consent
- Ability of patient to communicate verbally or via typing on a computer
- Ability of patient to meet the proposed follow-up schedule
- Ability of patient to follow the postoperative management program
- Willingness and ability of caregiver to monitor for surgical site complications and behavioral changes of the patient on a daily basis

Regardless of the indication being investigated for any BCI system, the following patients should be considered for exclusion from the clinical study:

- History of seizure
- Intellectual impairment
- Presence of clinically relevant memory problems
- Psychotic illness or chronic psychiatric disorder, including major depression if untreated (diagnosis of Axis I or Axis II)
- Active wound healing or skin breakdown issues
- History of poorly controlled autonomic dysreflexia
- Medical contraindications for general anesthesia, craniotomy, or surgery
- Diagnosis of acute myocardial infarction or cardiac arrest within the last 6 months
- Any type of destruction and/or damage to the primary motor cortex region as determined by magnetic resonance imaging (MRI)
- Other active implantable devices such as cardiac defibrillator, pacemaker, vagal nerve stimulator, spinal cord stimulator, etc.
- Reliance on ventilatory support
- Co-morbid conditions that would interfere with study activities or response to treatment, which may include:
  - Severe chronic pulmonary disease
  - Local or systemic acute or chronic infectious illness
  - Life threatening cardiac arrhythmias
  - Severe collagen vascular disorder
  - Kidney failure or other major organ systems failures
- History of a neurological ablation procedure

### ***Contains Nonbinding Recommendations***

- Labeled contraindication for MRI
- History of hemorrhagic stroke
- History of HIV infection or ongoing chronic infection
- Pregnant or of child-bearing potential and not using contraception
- Concurrent participation in another device or drug trial

If you believe any of the above inclusion/exclusion criteria does not apply to your proposed clinical study or intend to propose new or alternative inclusion/exclusion criteria, we recommend providing a clinical justification.

#### **v. Patient Demographics**

Characteristics of the planned patient population that could affect the results of the study should be described, including:

- Characteristics such as age, race, gender, disease;<sup>36,37</sup> and
- If performing a study that includes non-US study sites OUS, any differences between US and non-US populations that may be expected, based on specific population characteristics, disease progression or treatment paradigms.

Your description should also explain how expected differences (if any) will be accounted for in the clinical study design or analysis of the results.

#### **vi. Treatment Parameters/Protocol (including post-operative regimen)**

The clinical study protocol should include sufficient information regarding the implantation procedure, the post-surgical recovery period and regimen, the treatment duration, any other surgical procedures anticipated such as device removal.

#### **vii. Endpoints and Other Outcomes**

1. **Primary safety endpoint(s):** The study safety endpoints should include a characterization of all adverse events (AEs) for all subjects, including, but not limited to, subjects in both the treatment and control groups (if applicable), and adverse events related to the implant surgical procedure, the implantable device, and the assistive effector component. In addition to identifying safety endpoints, we recommend that you include in your protocol a description of your plan for addressing adverse events when they occur and safety criteria in

---

<sup>36</sup> See FDA guidance “Evaluation of Sex-Specific Data in Medical Device Clinical Studies,” available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-sex-specific-data-medical-device-clinical-studies-guidance-industry-and-food-and-drug>.

<sup>37</sup> See FDA guidance, “Evaluation and Reporting of Age-, Race-, and Ethnicity-Specific Data in Medical Device Clinical Studies,” available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-and-reporting-age-race-and-ethnicity-specific-data-medical-device-clinical-studies>.

## *Contains Nonbinding Recommendations*

your study that would require device removal or subject discontinuation in the study.

2. Primary effectiveness endpoint(s) and second effectiveness endpoints, (if applicable): In addition to identifying the primary and secondary effectiveness endpoints, you should include how the primary effectiveness endpoint was validated (if applicable) for the intended use population/subjects, the minimal clinically important difference, and how the timing of the assessments is appropriate and clinically meaningful. Although validated endpoints are recommended, FDA realizes that feasibility studies may be used to validate desired clinical metrics and may not require *a priori* validated clinical endpoints. Likewise, early feasibility studies may use clinical endpoints not validated due to the type of data that are often pursued during device development. For non-validated endpoints that may be used in early feasibility studies and other feasibility studies, similar information (other than validation methods), as well as justification for their clinical utility, should be included.
3. Patient Input (patient engagement, patient preference information, patient-reported outcome measures):

Patient engagement during clinical trial design may positively impact how an implanted BCI study is designed and conducted. Patients may provide recommendations to improve the patient experience of the trial, and improve the relevance, quality, and impact of the study results.

Patient preference information (PPI) may be an important factor in the design and benefit-risk evaluation of a medical device, including implanted BCI devices. Ideally, a BCI technology should be comfortable, easy to don and doff (i.e., put on and take off, if applicable), user friendly, reliable, and aesthetically neutral or appealing, so patients are willing to accept and use the device. Factors such as requirements for daily calibration, fatigue with use, and inconsistent performance may affect the benefit-risk tradeoff patients are willing to make when deciding among treatment options. Additionally, risk tolerance may vary depending on the severity of the disability. For example, a patient with quadriplegia may be more willing to accept risks associated with a brain-implanted device than a person with a single limb amputation. FDA recommends early discussion on a potential PPI study to ensure its regulatory relevance; note that PPI studies are generally conducted separate from an IDE clinical study, although it is possible to integrate them into the overall study plan. Refer to the FDA guidance titled “Patient Preference Information – Voluntary Submission, Review in Premarket Approval Applications, Humanitarian Device Exemption Applications, and De Novo Requests, and

## *Contains Nonbinding Recommendations*

Inclusion in Decision Summaries and Device Labeling<sup>38</sup> for more information on incorporating PPI into a study or submission.

A patient-reported outcome measure (PROM) can be used when the outcome of interest and desired intended use are best measured from the patient's perspective, (e.g., pain reduction). In such cases, it is important to select a scoring assessment that is validated for the appropriate "context of use,"<sup>39</sup> in this case: subject population and condition being treated, and desired intended use. For this reason, early discussion with FDA during the study design phase is important. These measures are often used in conjunction with other clinical outcome assessments (COAs) as part of a composite endpoint. When using PROMs in multinational trials, sponsors should make sure that the PROMs are interpretable, measure the same concept, and valid across cultures and languages. See the FDA guidance titled "Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims"<sup>40</sup> for more information on incorporating a PROM into a study or submission.

### **d. Informed Consent Document**

The informed consent document (ICD) must include all required elements and be worded appropriately.<sup>41</sup> We recommend ensuring that the document only contains words and terms that the average patient would be able to understand. The ICD should not include language that could lead subjects to overestimate the chance of personal benefit.

### **e. Statistical Analysis Plan (SAP) Considerations**

The statistical analysis plan (SAP) will vary based on upon the type of clinical trial. For example, a feasibility study may have a small number of subjects and the clinical study protocol may be designed to lead to an understanding of the new therapy. Therefore, the statistical plan may be limited to descriptive statistics.

For a clinical study designed to demonstrate effectiveness (e.g., pivotal study), the study protocol should include a detailed, pre-specified SAP that includes plans to evaluate, to the extent possible, key assumptions that were made in the design of the study (e.g., pooling analysis across clinical sites or geographic regions, assessment of carry-over effects in a crossover study design, or proportionality of hazards in a survival analysis). The predefined SAP should be adhered to in analyzing the data at the completion of the study to support the usefulness of the

---

<sup>38</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-voluntary-submission-review-premarket-approval-applications>

<sup>39</sup> Context of Use: a statement that fully and clearly describes the way the medical product development tool is to be used and the medical product development-related purpose of the use. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/#IX-C>)

<sup>40</sup> <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>

<sup>41</sup> See 21 CFR 50.25.

### *Contains Nonbinding Recommendations*

evidence generated by the study.<sup>42</sup> Advanced analysis techniques such as Bayesian statistics can also be used to accommodate adaptive trial designs, analyze complex models, or perform sensitivity analyses.<sup>43</sup>

---

<sup>42</sup> See FDA guidance, “Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices,” available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-pivotal-clinical-investigations-medical-devices>.

<sup>43</sup> See FDA guidance entitled, “Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials,” available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-use-bayesian-statistics-medical-device-clinical-trials-pdf-version>.

## APPENDIX A

### Stimulation Output Specifications

An output mode is defined (for reporting purposes) as a version of a waveform produced by the unit. For example, biphasic symmetrical and biphasic asymmetrical would be considered separate output modes. If multiple values are available for a given parameter within the output mode, then the manufacturer should provide the range and identify the different steps that may be selected in that range if not continuous. The following table provides an example of how this information may be organized for each output mode. This table is not intended to represent an exhaustive list of parameters; ensure you provide all relevant device descriptive characteristics, as outlined in Section III(A) and Section III(L) above.

Output Characteristic	Device Output
Number of Output Channels <sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Synchronous, alternating</li> <li>- Method of channel isolation</li> </ul>	
Waveform <sup>2</sup> (e.g., charge balanced biphasic symmetrical, biphasic asymmetrical)	
Pulse Shape (e.g., rectangular, sinusoidal)	
Current/voltage regulated? Compliance voltage (if current source)?	
Maximum Output Voltage (specify units) (+/- _____%) [voltage should be reported at 500 Ω and at impedances covering the minimum, typical, and maximum range of physiologic impedances for the location being stimulated]	
Maximum Output Current (specify units) (+/- _____%) [current should be reported at 500 Ω and at impedances covering the minimum, typical, and maximum range of physiologic impedances for the location being stimulated]	
For multiphasic waveforms <sup>2</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symmetrical or Asymmetrical phases?</li> <li>- Phase Duration<sup>3</sup> (include units)</li> </ul> (state range, if applicable) (both phases, if asymmetrical)	
Pulse Duration <sup>2, 4</sup> (specify units)	
Frequency (Hz) <sup>5</sup>	
Method of Balancing Charge <sup>6</sup>	
Are charge balancing cycles always completed? <sup>7</sup>	
Net Charge (μC per pulse) @ 500 Ω	
Leakage Current <sup>8</sup> (nA) @ 500 Ω	

*Contains Nonbinding Recommendations*

Output Characteristic	Device Output
Net DC Current <sup>9</sup> ( $\mu\text{A}$ ) at maximum pulse rate @ 500 $\Omega$	
Maximum Phase Charge ( $\mu\text{C}$ ) @ 500 $\Omega$	
Maximum Charge Density <sup>10</sup> ( $\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{phase}$ ) @ 500 $\Omega$	
Maximum Phase Power (W/phase) @ 500 $\Omega$	
Maximum Phase Power Density (W/cm <sup>2</sup> /phase) @ 500 $\Omega$	
Pulse Delivery Mode (continuous/bursts (pulse trains))	
Burst Delivery <sup>11</sup> : a. Pulses per burst; b. Bursts per second; c. Burst duration (seconds); and d. Duty Cycle [Line a X Line b]	
ON Time <sup>12</sup> (seconds)	
OFF Time <sup>12</sup> (seconds)	
Current Path Options <sup>13</sup> (bipolar, unipolar, multipolar)	
Additional Features, if applicable	

Notes:

Variable Parameters: For continuously variable parameters, specify the full range; for parameters with discrete settings, specify all available selections.

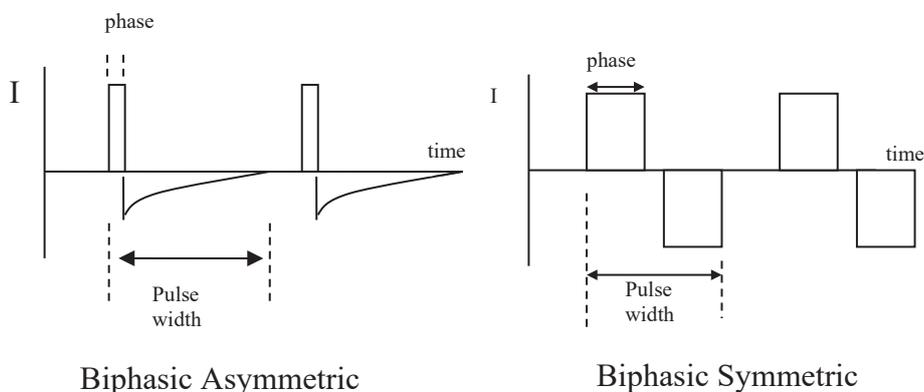
Density Measurements: Maximum density values should be calculated using the conductive surface area of the smallest electrode and worst-case current path option available; sample calculations should be provided. The maximum power density should be based on the maximum duty cycle and should be averaged over an appropriate timeframe.

Output Mode: An output mode is defined as a version of a waveform produced by the unit (e.g., biphasic symmetrical and biphasic asymmetrical).

<sup>1</sup>Output Channels: The number of independently controlled circuits. For example, two leads that are independently controlled would be two channels and 8 electrodes that are independently controlled would be 8 channels. Synchronous channels both operate on the same on/off cycle. Alternating channels alternate between on and off states. Interleaved channels are generated by gating the outputs of a single-channel generator. If more than one channel is available, the method of channel isolation should be provided.

## Contains Nonbinding Recommendations

### <sup>2</sup>Waveforms:



<sup>3</sup>Phase Duration: A phase is the current flow in one direction for a finite period of time. The phase duration is the time elapsed from the beginning to the end of one phase of a pulse or cycle.

<sup>4</sup>Pulse Width: The time elapsed from the beginning to the end of all phases plus the interphase interval within one pulse. Note that for monophasic waveforms pulse and phase are synonymous.

<sup>5</sup>Frequency: The number of pulses per second for pulsed current.

<sup>6</sup>Charge Balance Method: Charge may be balanced passively through capacitive coupling or actively by delivering pulse phases of equal and opposite charge. Both methods may also be combined.

<sup>7</sup>Completion of Charge Balancing Phases: If charge is balanced only by means of balanced pulse phases, pulse cycles may not be completed if a burst is terminated before the delivery of a charge balancing phase. With repeated bursts a net charge imbalance can occur. Operating parameters that can result in charge imbalance and resulting local pH changes, electrode corrosion, and/or tissue damage, should be mitigated through design of the output circuitry or through programming ability to prevent these effects.

<sup>8</sup>Leakage Current: current that is not functional.

<sup>9</sup>Net DC Current: Current due to charge imbalance or incomplete charge recovery when the device is delivering pulses.

<sup>10</sup>Maximum Charge Density per Phase: Note that the maximum charge density per phase should be safe for the site of stimulation.

<sup>11</sup>Pulse Delivery Mode: The mode is continuous if there is a continuous repetitive sequence of pulses. A burst is a finite series of pulses delivered for an identified duration.

<sup>12</sup>ON/OFF Time: ON time is the time during which trains of pulses are delivered. OFF time is the time between trains of pulses.

### *Contains Nonbinding Recommendations*

<sup>13</sup>Current Path Options: Bipolar involves the activation of one positive (anode) and one negative electrode (cathode) in close proximity to one another. Unipolar involves the activation of one or more negative electrodes and typically the IPG case as a positive electrode. Multipolar involves the activation of more than two electrodes (e.g., two positive and one negative, two positive and two negative). If more than one channel is included, a discussion of current flow between leads should be provided. Since output characteristics such as current density may be affected by different current paths, the worst case available current path should be used in such calculations.