

201128194A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための
新規医療機器、生体電位等で随意コントロールされた
下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島 孝

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための
新規医療機器、生体電位等で随意コントロールされた
下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島 孝

平成24（2012）年3月

目 次

平成23年度班員名簿

I. 総括研究報告書

- 神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で
随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究 …………… 3
中島 孝
国立病院機構新潟病院神経内科

II. 治験実施計画案 …………… 15

III. 研究分担報告書

1. 遠位型ミオパチーに対する進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で
随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究 …………… 43
青木 正志
東北大学大学院医学系研究科
神経・感覚器病態学講座神経内科学分野
2. 神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で
随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治療準備研究 …………… 45
石川 悠加
国立病院機構八雲病院 小児科
3. 装着型補助ロボットの治験準備における患者会の役割に関する研究 …………… 47
川口 有美子
NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会
4. 多施設共同研究での運動機能評価に関する研究 …………… 60
小林 庸子
国立精神・神経医療研究センター病院
リハビリテーション科
5. 障害者医療に特化した施設におけるロボット機器に対する意識調査 …………… 62
駒井 清暢
国立病院機構医王病院 神経内科
6. SMAの治療効果の評価基準とリハビリテーション …………… 63
斎藤 加代子
東京女子医科大学附属遺伝子医療センター
7. 神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で
随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究 …………… 65
山海 嘉之
筑波大学システム情報系

8. Charcot-Marie-Tooth病(CMT)の治療、評価とリハビリテーションに関する研究	68
中川 正法 京都府立医科大学大学院 神経内科学	
9. 小児神経領域におけるHALの可能性に関する研究	69
中川 義信 国立病院機構香川小児病院	
10. HAL-神経筋難病下肢モデルの治験実施計画 (ALS分担)	70
中野 今治 自治医科大学神経内科学	
11. 神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で 随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究 ーロボットスーツHAL-HN01の機器概要と基本要件適合性についてー	73
林 知広 CYBERDYNE株式会社	
12. 下肢装着型補助ロボットの治療効果判定のための評価法に関する研究	77
前島 伸一郎 埼玉医科大学国際医療センター	
13. 人を対象とした医学研究の倫理に関する研究 ～HAL治験にむけて～	79
松田 純 静岡大学人文学部	
14. リハビリテーションロボットをめぐる倫理的検討	81
松原 洋子 立命館大学大学院先端総合学術研究科	
15. 下肢装着型補助ロボット治験の倫理社会的側面に関する研究	84
美馬 達哉 京都大学大学院医学研究科	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	87
V. 研究成果の刊行物・別刷り	95
VI. 資料 (班員会議等プログラム)	323

平成23年度班員名簿

神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	中島 孝	独立行政法人国立病院機構新潟病院	副院長
研究分担者	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科	教授
	石川 悠加	独立行政法人国立病院機構八雲病院臨床研究部	部長
	川口有美子	NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会研究事業部	理事
	小林 庸子	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院リハビリテーション科	医長
	駒井 清暢	独立行政法人国立病院機構医王病院	副院長
	斎藤加代子	東京女子医科大学遺伝子医療センター	所長・教授
	山海 嘉之	国立大学法人筑波大学大学院システム情報工学研究科	教授
	中川 正法	京都府公立大学法人京都府立医科大学神経内科	教授
	中川 義信	独立行政法人国立病院機構香川小児病院	院長
	中野 今治	自治医科大学内科学講座神経内科学部門	教授
	林 知広	CYBERDYNE株式会社研究開発本部	研究員
	前島伸一郎	埼玉医科大学医学部	教授
	松田 純	静岡大学人文学部	教授
	松原 洋子	立命館大学大学院先端総合学術研究科	教授
美馬 達哉	国立大学法人京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター	准教授	
研究協力者	西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野臨床神経科学部門	教授

I. 総括研究報告

神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で 随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究

研究代表者 中島孝 国立病院機構新潟病院 副院長

研究要旨

希少性難病である脊髄性筋萎縮症（SMA）、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）など筋萎縮を来す疾患群は進行性・難治性であり、根本的治療法は成功しておらず、多専門職種ケア（multidisciplinary team）による QOL の向上が試みられているのみである。いかなる治療によっても、上記疾患による骨格筋の筋力低下・萎縮の悪化速度を抑制することができず、緊急に解決すべき課題である。HAL（Hybrid assistive limb）は分担研究者である筑波大学の山海により開発された装着型ロボットで、人の表面筋電図などの生体電位に加速度、関節角度、床反力センサーなどの情報を組み合わせ、リアルタイムに骨格筋の随意運動を増強するために開発された。この技術を基にして、疾患に使用可能な HAL-神経・筋難病型下肢モデル（HAL-HN01）が開発された。これは他の HAL モデルとは異なり、病的筋の微小な電位をも検出し罹患筋をアシストできるものである。本研究では治療法が無い希少性神経・筋難病患者がこの HAL-HN01 を定期的、間欠的に装着し、適切なアシストにより筋収縮を助けられることで、障害された筋線維の過疲労が減少し、疾患の経過でおきる筋萎縮と筋力低下の進行を抑制するという仮説を検証し、短期使用の治療効果により新規医療機器としての承認を目指すもので、そのための医師主導治験計画書を作成した。疾患専門家と臨床評価研究者により臨床評価方法を研究し、対照群と群間評価する短期治験の実施方法を研究した。安全性と被験者保護のために、社会学者と倫理・哲学者を分担研究者に加え、さらに患者団体を加え情報交換した。PMDA の戦略相談と開発前相談を開始し必要な助言を得た。本研究はその成果を基に、希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験—短期効果としての歩行改善効果に対する無作為比較対照クロスオーバーオープン治験の準備が終了し、平成 24 年度から希少性疾患用医療機器として薬事承認を得る為の医師主導治験が可能と考えられた。

研究分担者：山海嘉之 筑波大学大学院システム情報工学研究科教授、青木正志 東北大学大学院医学系研究科教授、斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター教授、中野今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門教授、中川正法 京都府立医科大学神経内科教授、前島伸一郎 埼玉医科大学医学部リハビリテーション医学教授、松田純 静岡大学人文学部教授、松原洋子 立命館大学大学院先端総合学術研究科教授、美馬達哉 京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター准教授、中川義信 国立病院機構香川小児病院院長、駒井清暢 国立病院機構医王病院副院長、小林庸子 国立精神・神経医療研究センター病院リハビリテーション科医長、石川悠加 国立病院機構八雲病院臨床研究部長、林知広 CYBERDYNE 株式会社研究開発本部研究員、川口有美子 NPO 法人 ALS/MND サポートセンターさくら会理事

研究協力者：西澤正豊 新潟大学脳研究所神経内科学分野臨床神経科学部門教授

A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症（SMA）、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの筋萎縮を来す疾患群は進行性・難治性であり、根本的治療法は成功しておらず、多専門職種ケア（multidisciplinary team）による QOL の向上が試みられているのみである。いかなる治療によっても、上記疾患による骨格筋の筋力低下・萎縮の悪化速度を抑制することができず、解決すべき課題である。

分担研究者の山海は 1991 年～2009 年に人の表面筋電図等に加速度、関節角度、床反力センサー情報を組み合わせ、四肢の随意運動を増強する装着型ロボット HAL（Hybrid assistive limb）を開発した（HAL-1～4）、さらに、体の弱い方も利用でき、下肢運動機能を補助し立位や歩行の支援を行う、HAL 福祉モデル（下肢用）を開発した。研究代表者の中島および山海は、それらを基にして（2005 年～2007 年「特定疾患患者の生活の質（QOL）の向上に関する研究」中島班、2005 年～2007 年

NEDO「人間支援型ロボット実用化基盤技術開発/自立動作支援ロボット及び実用化技術の開発」山海班、2005年～2007年厚生労働省身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業「人間・機械・情報系の融合複合新技術サイバニクスを駆使したロボットスーツ HAL の開発」山海班などの研究に基づき、2010年、神経・筋難病患者の微弱な生体電位で駆動できる神経・筋難病モデル（HAL-神経・筋難病型下肢モデル：HAL-HN01）が完成した。

このモデルは SMA、CMT、ALS などの病的筋が出す微弱な電位を検出し病的筋をアシスト可能である。本研究では、これらの神経・筋難病患者が定期的、間欠的にこの装置を装着し、適切に筋収縮を助けられることで、病的筋線維の過疲労が減少し、筋萎縮と筋力低下の進行が抑制され、疾患の自然経過を改善するという仮説を検証するための治験実施プロトコルを研究する事を目的とする。そして、問題点を解決し、科学的で実施可能な医師主導治験実施計画を作成する。次年度以降に、行われる医師主導治験により HAL-神経・筋難病型下肢モデル（HAL-HN01）が希少性難病用医療機器として有効性と安全性が検証され、薬事法の承認を得て、当該患者の有効な治療法の一つとなることが本研究の最終目標である（図1）。

B. 研究方法

本研究においては、医師主導治験実施計画書（図3）の作成に必要な項目を以下の分担で研究した。

対象患者の選択、選択基準、除外基準の検討としては、疾患専門家として、難治性疾患克服研究事業や関連学会における疾患のエキスパートである青木、斉藤、中野、中川らが検討をおこなった。さらに、横断的研究班の立場から、西澤が助言をおこなった。

有効性評価項目に関する研究は、主に、分担研究者、前島、小林らにより、先行研究における歩行評価方法について文献的な研究をおこなった。

安全性確保と安全性評価については、研究代表者が、自施設で HAL-福祉モデルを使い、実際に装着しながら、研究をおこなった。

研究代表者および前島により治験デザインおよび実施スケジュールについて検討した。治験実施施設の対象患者数の調査などに関しては、中島、斉藤、駒井などがおこなった。患者団体への広報の仕方に

ついでの方法の検討は川口がおこなった。治験の倫理的社会的な検討は松田、松原、美馬によっておこなった。

山海およびサイバーダイン社の林、および研究代表者の中島は独立行政法人医薬品医療機器総合機構において、薬事戦略相談および開発前相談をおこなった。さらに、研究報告書概要版作成時点で、「治験担当者協力者（医師、理学療法士など）および CRC 等研修マニュアル」、「臨床評価研修マニュアル」などの作成研究をおこなっている。また、本研究における倫理学、社会学的な検討を反映させ「説明同意文書案」の検討をおこない、治験での不測の事態に対する補償、賠償のため、HAL 福祉モデル用保険商品を治験用に再検討している。

（倫理的配慮：本研究では、ヘルシンキ宣言、薬事法、臨床研究倫理指針を遵守するだけでなく、患者団体からの情報を得ながら、十分な倫理的配慮をおこない研究した。）

C. 研究結果

1. 対象疾患の選択

対象疾患を検討する際に、HAL の動作メカニズムが単なる歩行リハビリロボットではなく、表面筋電図などの生体電位をもとにした以下のハイブリッドメカニズムに基づいているためその機能を最大限に、疾患の自然経過を変容させる治療効果として使える方法を検討し、対象疾患をしぼった。ハイブリッドメカニズムとは① 装着者の運動意図に基づいて制御を行う、サイバニック随意制御（Cybernic Voluntary Control: CVC）および、② 装着した HAL 内部センサーの信号処理に基づいて HAL が事前に設定された運動パターンを基に自分自身を制御するサイバニック自律制御（Cybernic Autonomous Control: CAC）であり、この二つの制御技術の組み合わせが HAL において人と機械との装着使用が成り立つ基盤技術となっている。

ALS で適切に呼吸筋をアシストすることで筋力低下速度を減弱できるという治療効果が、呼吸筋群の補助機器による非侵襲的換気療法において証明されており（Carratu, P et. al, 2009）、本研究で骨格筋においても同様の効果を期待できると考えた（図2）。

希少性神経・筋難病性疾患として、この仮説を治験で、証明するためには、緩徐進行性な神経筋疾患

を選ぶ必要がある。さらに、対象疾患は希少性疾患であるため、単一疾患に絞らねばと症例数が得られない。このため、SMA3型または4型、緩徐進行性で下肢から始まるALS、CMTを選定し、さらに、同様の障害をきたしうる疾患群として、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、先天性筋ジストロフィーおよび遺伝子診断や病理診断が確定していないが、上記疾患と臨床的に同等であるものが含まれることにした。さらに、神経原性および筋原性の筋萎縮の両方に対して、HAL 神経・筋難病下肢モデル（HAL-HN01）は有効性をしめしうるのではないかと考えた。

これらの疾患頻度と既存の治療法について検討した。いずれも人口10万人あたり0～5人程度の患者数であり、希少な難病である。筋萎縮の進行により徐々に四肢筋力が低下し、歩行機能が低下する特徴がある。歩行機能の低下により、移動能力が低下し、日常生活動作が障害され、社会参加の機会が失われるだけでなく、医療や介護の依存性が高まる。しかし、現在これらに対する根本治療法の開発は成功しておらず、症状を改善する治療技術も存在しない。

そのため、本治験により進行抑制効果や短期改善効果を示し得れば画期的な新治療と言えると考えた。

2. 選択基準に関する検討

HAL-HN01 の上記対象疾患に対する有効性を適切に評価するために、転倒事故などを起こさず、安全に後述の10m歩行テストと2分間歩行テストを評価するためには、移動型ホイストまたは歩行器またはその両者をつかって定常状態で10m歩行する能力が必要である。その能力があれば2分間歩行テストは可能である。さらに、HAL-HN01には装置としての身長の上限下限が定められており、また体重には上限が定められていて、遵守する必要がある。このため、選択基準として、①緩徐進行性の上記疾患により両下肢障害による歩行障害があるが、移動型ホイストまたは歩行器または両者を使うと10m以上歩行が可能な上記疾患。②HAL-HN01が利用できる体重と身長の上限と下限の範囲内であること。③治験期間中は治験実施スケジュールにそった外来通院または入院のいずれかが可能な患者とした。除外基準として、HAL-NH01はサイバ

ニック随意制御が使われているため指示に従えない場合は、安全性が保てず除外した。被験者の安全性に影響のある項目と有効性評価に影響がある項目を除外した。さらに、HAL-HN01を駆動できない被験者は除外することにした。①治験担当医師の指示に従えない方。②歩行時に人工呼吸器または呼吸補助装置を必要とする方。③重篤な肝障害、腎障害、糖尿病、高血圧、不整脈、貧血がある方。活動性の肺炎がある方。④根治していない悪性腫瘍がある方。⑤2ヶ月以内に以下の治療を始めるか中止した患者。新規のリハビリテーションプログラム、皮膚塗布、吸入など局所投与以外のステロイド剤投与、リルゾール投与、バルプロ酸ナトリウム投与および上記疾患に対するあらゆる進行抑制効果を狙った薬物投与。⑥3ヶ月以内の入院治療を必要とした骨折、打撲、外傷およびその他合併症。⑦その他治験責任医師により本治験に対して、不適格とされる合併症があるか、併用薬を投与中のもの。⑧妊娠可能な被験者においては、妊娠中のもの、および避妊が守れないもの。⑨治験前観察期において、HAL-HN01を装着しての膝関節運動が行えない場合。とした。

3. 有効性評価に関する検討

有効性評価として、歩行機能の改善効果を第一に考えた。その歩行機能評価の際には、安全性のために移動性ホイストまたは歩行器、またはその両者を使用してもらうことにした。歩行機能評価に関しては海外の論文を含めて標準化されたものは10m歩行テストと2分間歩行テスト（2MWT）である。6分間歩行テストも標準化されているが、負荷量が多く、反復検査することを考えて、2分間歩行テストとした。10m歩行テストでは快適な速度で歩行した時間を測定する。2MWTでは歩行距離が評価されるが、一時的な歩行中断などの休み時間も加味されるので、歩行速度だけでなく、運動持続能力や耐久力も同時に反映される。この二つの主要評価項目で、歩行機能の改善または悪化は検出できる。

副次的評価項目として、被験者の主観的歩行評価、医療従事者（医師、理学療法士、看護師など）による主観的歩行評価により、患者の満足度や医療環境における改善度を評価できる。また、従来の歩行分析装置による歩幅、歩隔、足角、歩行率も代理評価指標として評価することにした。①主要評価項目

ホイストまたは歩行器または両者を用いた・10m 歩行テスト（歩行速度評価）。・2 分間歩行テスト（2MWT: 2 minute walk test）（歩行持久力を含む歩行距離評価）②副次評価項目よして、・被験者による主観的歩行評価（Patient reported outcome measure）、・医療従事者による主観的歩行評価、・歩行分析装置による定量評価とした。

4. 安全性評価

安全確保に関しては、移動式ホイスト（図 2）または歩行器またはその両者の併用をおこなうことにして、転倒転落事故を一切おこさない様にした。さらに、起きうる可能性のある筋肉痛、関節痛、関節炎などを含むあらゆる有害事象、副作用を収集することにした。運動負荷に対する生体反応として脈拍、血圧、心電図を治験スケジュールにそって測定する。動作が安定して正しく故障なく機能したかを機器内部の情報を使用中に収集してモニタリングする。

5. 治験デザインと割り付け

医療機器の治療の有効性評価では、盲検試験ができない。また、被験者リクルートの観点から、非装着群を設定することは困難である。無作為化比較対照クロスオーバーオープンデザインとした。図 4 の様に、前観察期、治療期、後観察期とするが、治療期を二つに分け、被験者がホイストまたは歩行器または両者を使用し歩行する治療期 1 および被験者がホイストまたは歩行器または両者と HAL-HN01 を使用し歩行する治療期 2 を設定し、A 群は治療期 1→治療期 2、B 群は治療期 2→治療期 1 とした。A 群、B 群の割り付けは無作為化をおこなうが、二次登録時に層別化因子により動的割り付け方法つかうが、層別化因子として現時点で SMA とそれ以外とすることを検討している。

6. 機器の使用法について

HAL-HN01 の使用は専門にトレーニングされた理学療法士などの医療職が医師の指導のもとでおこなうことにした。HAL-福祉モデルにおける先行研究において、HAL 装着による歩行は連続 40 分程度行われていることが多い。障害者の理学療法においても 40 分の運動療法は標準的な分量であるとされている。それ以上では筋疲労がたまり易く効果的でないと考えられるため、今回の治験においても一回の各 visit での HAL-HN01 装着は 40 分とし

た。負荷時間を一定にするが、被験者による疲労度が異なるため、休憩時間を含めず歩行時間を一定の 40 分とした。

7. 治験実施医療施設の選択と症例数の設定

治験対象患者群の想定では、部分介助などで、社会生活を営み、適職場などで就業されている方が多いため配慮し、外来通院と入院に対応するために、西日本、東日本、北海道地域に合計 5 カ所を選定した。症例数は無作為化比較対象クロスオーバー試験の場合の有意差に見合う数を検討している。現時点では 20 症例、一群 10 症例が妥当と考えたが、群間比較で優位差が出ない場合は、A 群、B 群を統合し、治療の前後比較で有意差を証明することも検討している。

8. PMDA との面談結果

必要書類およびデータを準備し、医薬品医療機器総合機構(PMDA) 薬事戦略相談事業 個別相談が行われ、その結果、薬事戦略相談が開始された。ロボットスーツ HAL 神経筋難病モデル (HAL-HN01) を新規医療機器として承認するに至る過程に関して PMDA の開発前相談に進めてもよいとされた。開発前相談対面助言をおこなった。今後、治験相談対面助言に進め、治験届けを提出できる見込みとなった。PMDA からは希少性疾患用医療機器の申請がふさわしいと助言されたため、現在、それに向けてサイバーダイン社は申請を準備することとした。

9. 説明同意文書（案）の作成

治験は薬事法、GCP において行われるため、基本的には同意の方法は、機器の治験であっても特別ではない。今回の治験ではサイバニック随意制御を使うので、同意能力だけでなく、指示に従えない被験者の組み入れはできない。上肢の障害があり文書同意の際に自筆書字ができない場合に、意思伝達装置の使用や代筆などを許可できる。治験計画書に基づき説明同意文書案を作成している。

10. 医師主導治験計画書（案）の完成

希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験—短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー治験(NCY-3001 試験)医師主導治験計画書（案）Version 0.00.003 を本研究の研究成果とし

て発行した。（概要は図3）

11. 患者リクルートに関する検討

科学的で患者にとって魅力的な治験実施計画であることが必要である。医師主導治験実施計画は十分にそれを検討して作成した。さらに、患者団体と共催で、治験患者リクルートと患者団体との情報交換の為に研究会を研究的に開催することにした。主催はNPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会で本研究班、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究」および他の患者団体は共催とした。テーマは「ロボット工学と難病医療の夕べ、HAL といっしょに未来を語ろう」日時は2012年1月28日18:00～20:00で、場所は東京フォーラムD5ホール。患者、家族、患者支援団体と研究者、市民が新規の難病医療機器の治験などに関して集った。

D. 考察

HAL の様な装着型ロボットは日本で世界に先駆けて開発されており、世界では臨床試験や治験の実績がない。このため、今回の医師主導治験にむけた研究として、先行研究を参照することはほとんどできなかった。補助機器を利用した歩行リハビリテーション用具にはGait trainer, Lokomatがありコ克蘭データベース（CD006876）で脳血管障害の歩行訓練に一部有効と評価されているが、生体信号を利用せず、トレッドミル装置に固定し、外的に強制的に訓練するもので、本研究での対象疾患である希少性神経・筋難病疾患における病的な罹筋傷を傷害する危険性がある。オランダで開発されているLOPES は表面筋電図などよりアシストする点はHAL に類似するが、トレッドミル装置に固定され自由に歩行できない欠点がある。米国で開発中のBLEEX という装着型ロボットの主目的は軍用であり、医療用の使用には制限がある。このため、本研究は上記の海外の研究とは異なり、きわめて独創的で有効性が高く、日本発の世界に発信できる医療技術となり得ると考えられた。

今回の研究に基づいて、今後、PMDA の開発前助言、治験前相談において得られる助言やその後の研究結果に基づいて、医師主導治験計画書（案）の治験前の改訂を行った上で、医師主導治験を我が国で

率先して実施する価値がきわめて高いと考えられた。

E. 結論

本年度研究の達成目標、すなわち、希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験計画書（案）の作成は達成され、PMDA との助言のプロセスも進捗した。来年度に、希少性疾患用医療機器としての薬事承認を目指した治験ができる状況となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 中島孝、神経・筋難病患者が装着するロボットスーツ HAL の医学応用に向けた進捗、期待される臨床効果、保健医療科学 60(2),130-137, 2010
2. 中島孝、医療における QOL と緩和についての誤解を解くために、医薬ジャーナル、47:1167-1174,2011
3. T.Nakajima, Neuroethics and QOL perspectives of Cybernetics technology, enhancement or palliation, towards clinical trial, Cybernetics Technical Reports, Special issue on roboethics, p15-22, University of Tsukuba, 2011.
4. Maeshima S, Osawa A, Nishio D, Hirano Y, Takeda K, Kigawa H, Sankai Y: Efficacy of a hybrid assistive limb in post-stroke hemiplegic patients: a preliminary report. BMC Neurology 2011, 11:116
5. Tsukahara, Y. Hasegawa and Y. Sankai, "Gait Support for Complete Spinal Cord Injury Patient by Synchronized Leg-Swing with HAL," in *Proc. of the 2011 IEEE/RSJ Int'l Conf. on Intelligent Robots and Systems*, San Francisco, CA, USA, Sep. 2011, pp. 1737-1742.
6. S.R. Taal and Y. Sankai, "Exoskeletal spine and shoulder girdle for full body exoskeletons with human versatility," in *Proc. of the International Conference on Robotics and Automation 2011*, Shanghai, China, May 2011, pp. 2217-2222.
7. C. Nabeshima, H. Kawamoto and Y. Sankai, "Typical Risks and Protective Measures of Wearable Walking Assistant Robots," in *Proc. of 2011 IEEE/SICE International Symposium on System Integration*, Kyoto, Japan, Dec. 2011 (in press)

8. H. Kawamoto, T. Shiraki, T. Otsuka and Y. Sankai, “Meal-Assistance by Robot Suit HAL using Detection of Food Position with Camera,” in *Proc. of IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics*, Phuket, Thailand, Dec. 2011 (in press)
 9. T. Otsuka, K. Kawaguchi, H. Kawamoto and Y. Sankai, “Development of Upper-limb type HAL and Reaching Movement for Meal-Assistance,” in *Proc. of IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics*, Phuket, Thailand, Dec. 2011 (in press)
 10. K. Hasebe, H. Kawamoto, K. Kamibayashi, A. Matsushita, and Y. Sankai, “Stepwise Process of Clinical Trials in Safety-Conscious Development of Human Assistive Robots,” in *Proc. of IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics*, Phuket, Thailand, Dec. 2011 (in press)
 11. K. Yamawaki, H. Kawamoto, K. Eguchi, Y. Nakata, Y. Sankai and N. Ochiai, “Gait training for a spinal Canal Stenosis Patient using Robot Suit HAL –A Case Report–,” in *Proc. of the 6th world congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine*, Istanbul, Turkey, June 2011 (in press)
 12. 山海嘉之, 鍋島厚太、河本浩明, “ロボットスーツHALの安全技術,” 日本ロボット学会誌 vol. 29, no. 9, pp. 780-782, 2011.
 13. 林 知広, 岩月 幸一, 山海 嘉之, “神経・筋活動の制御に支障がある重度対麻痺患者の脚上げ意思推定と歩行アシスト,” 日本機械学会論文集C編, vol. 77, no. 774, pp. 439-449, 2011.
 14. 長谷部浩二, 河本浩明, 上林清孝, 松下明, 山海嘉之 “段階的な臨床試験プロセスによる人支援型ロボット開発の提案,” 日本ロボット学会誌, vol.29, no. 3, pp.14-18, 2011.
 15. 山田 陽滋, 山海嘉之, 河本浩明, 李秀雄, 鍋島厚太, 山海嘉之, “パワーアシスト機器の安全,” 日本機械学会誌, vol. 114, no. 1106, pp. 45-48, 2011.
 16. 青木正志, 筋萎縮性側索硬化症に対する治療法の開発, 保健医療科学 2011; 60: 125-9
 17. Nakagawa M. A commentary on Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Hum Genet* 56:341-342, 2011
 18. Noto YI, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Nakagawa M., Kuwabara S. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clin Neurophysiol* 2011 Jul 14.
2. 学会発表
1. T. Nakajima, Issues in Testing Care Robotic Devices in the Field: Using HAL in a Japanese Hospital, Care Robotics in the Aging Society: Integrating Users, Developers and Technology, Deutsches Institut für Japanstudien (ドイツ日本研究所ワークショップ) 11.Nov.2011. Tokyo. http://www.dijitokyo.org/events/care_robotics_in_the_aging_society
 2. 中島孝、神経・筋疾患に対する装着型ロボット HAL を用いた研究、2011年5月18日、第52回日本神経学会学術大会、名古屋国際会議場。
- G. 知的所有権の取得状況
- 今回の研究年ではあらたな取得はなかった。

図1. 本年度の研究から、来年度以降の研究予定



図2. HAL-HN01の装着(上段右)、装着による歩行改善効果(下段)

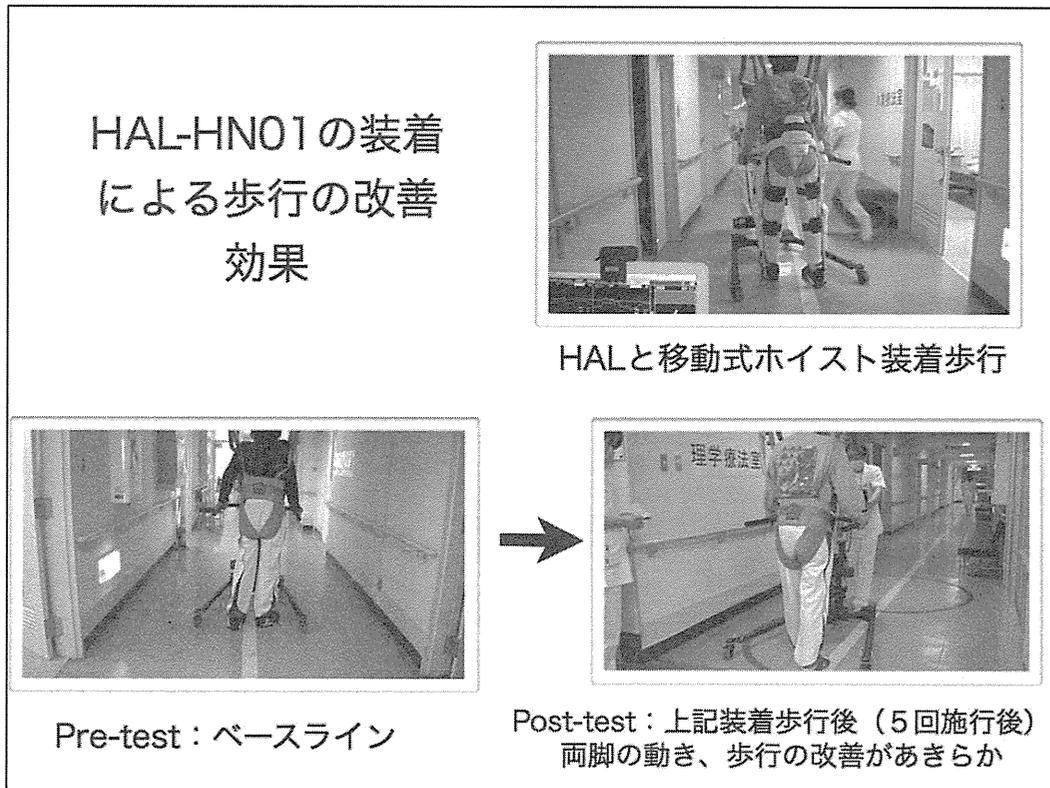


図3. 治験実施計画の概要(案) Confidential

HAL-HN01
NCY-3001 試験
2012年1月23日

治験実施計画の概要

治験課題名：

希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験－短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー治験(NCY-3001 試験)

目的：

「神経・筋難病患者が希少性神経・筋難病疾患に対して開発された下肢装着型ロボット、HAL 神経・筋難病下肢用モデル（以下 HAL-HN01）を定期的、間欠的に治療的に装着し、適切に筋収縮を助けられることで、病的筋線維の過疲労が減少し、筋萎縮と筋力低下の疾患の進行が抑制されるといふ」仮説の下で、本治験では緩徐進行性の対象患者が HAL-HN01 を短期間、間欠的に治療的装着することによる歩行改善効果を証明し、有効性と安全性を評価する。短期効果を継続的複数回繰り返すことにより長期効果が得られるとする。

1. 有効性評価項目

1) 主要評価項目

ホイストまたは歩行器または両者を用いた、10m 歩行テスト（歩行速度評価）および2分間歩行テスト（2MWT: 2 minute walk test）（歩行距離および持久力評価）

2) 副次評価項目

患者自身による主観的歩行評価（Patient reported outcome measure）
医療従事者による主観的歩行評価
歩行分析装置による歩行の定量評価

2. 安全性評価項目

- 1) 有害事象の発現状況
- 2) 副作用の発現状況
- 3) 生理学的検査（体重、脈拍、血圧）
- 4) 12誘導心電図検査

対象：

希少性神経・筋難病疾患の内、脊髄性筋萎縮症3型または4型、下肢症状が緩徐進行性の筋萎縮性側索硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、先天性筋ジストロフィーおよび診断が確定していないが、上記疾患と病態として同等と見なされるもの。

選択基準：

1. 緩徐進行性の上記疾患により両下肢障害による歩行障害があるが、移動型ホイストまたは歩行器または両者を使うと10m以上歩行が可能な上記疾患。
2. HAL-HN01 が利用できる体重と身長の上限と下限の範囲内であること。
3. 治験期間中は治験実施スケジュールにそった外来通院または入院のいずれかが可能な患者。

除外基準：

1. 治験担当医師の指示に従えない方。
2. 歩行時に人工呼吸器または呼吸補助装置を必要とする方。
3. 重篤な肝障害、腎障害、糖尿病、高血圧、不整脈、貧血がある方。活動性の肺炎がある方。
4. 根治していない悪性腫瘍がある方。
5. 2ヶ月以内に以下の治療を始めるか中止した患者。新規のリハビリテーションプログラム、皮膚塗布、吸入など局所投与以外のステロイド剤投与、リルゾール投与、バルプロ酸ナトリウム投与および上記疾患に対するあらゆる進行抑制効果を狙った薬物投与。
6. 3ヶ月以内の入院治療を必要とした骨折、打撲、外傷およびその他合併症がある方。

- 2 -

Version 0.00.003 :23/ Jan / 2012 発行

Confidential

HAL-HN01
NCY-3001 試験
2012年1月23日

7. その他治験責任医師により本治験に対して、不適格とされる合併症があるか、併用薬を投与中のもの。
8. 妊娠可能な被験者においては、妊娠中のもの、および避妊が守れない方。
9. 治験前観察期において、HAL-HN01 を装着しての膝関節運動が行えない場合。

中止基準：

1. 被験者より治験参加の同意の撤回があった場合
2. 偶発的な事故が発生した場合
3. 除外基準に該当する事象が治験期間内におきた場合。
4. 効果不十分または症状悪化のため、治験の継続が困難となった場合。
5. 有害事象が発現し（原疾患の増悪、合併症の増悪または偶発症を含む）、治験の継続が困難となった場合
6. 治験責任医師または治験分担医師が治験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合
7. 被験者の都合により治験が中断された場合（転居、転医・転院、多忙、追跡不能等）
8. 治験開始後、被験者が対象症例ではないことが判明した場合
9. 被験者が治験担当医師の指示を守らないことが判明した場合

目標症例数：

合計の症例数 20 例
群別症例数 10 例

治験方法：

1. 治験デザイン
無作為化比較対照クロスオーバー治験
2. 治験医療機器の使用法、使用回数または期間
被験者がホイストまたは歩行器または両者使用し歩行する治療期1および被験者がホイストまたは歩行器または両者と HAL-HN01 を使用し歩行する治療期2をそれぞれ1回40分間5回行う。治療期1を先行させ、治療期2をおこなうA群と、治療期2の次に1を行うB群に、無作為に割り付け実施する。被験者の全体 visit は合計16回であり、一回の visit は週1回から週3回まででとし、連日の visit は認めない。
3. 調査、観察、検査、評価項目および時期
治験スケジュール（表1参照）
4. 併用禁止薬および禁止療法
上記の「治療」、「併用禁止薬」、リハビリテーションプログラム以外の治療は可とする。
5. 許容される治療法
原疾患および現病歴にある合併症の治療の継続。
6. その他、禁止事項など
ホイスト、歩行器の選定は前観察期間にのみおこなうこと。治療期に使用するホイスト、歩行器は変更不可である。

治験実施期間：

2012年8月1日から2014年7月31日まで（24ヶ月）（予定）

治験実施施設：

国立病院機構新潟病院、国立病院機構刀根山病院、東京女子医大病院、国立精神・神経医療研究センター、国立病院機構八雲病院、合計5カ所（予定）。

治験組織：

H23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新

HAL-HN01
NCY-3001 試験
2012年1月23日

規医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボットに関する治験準備研究班、および H24 年度～H26 年度、希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験に関する研究班（申請中）、サイバーダイナミクス株式会社および外部委託機関（選定中）。

図4. 治験実施スケジュール

HAL-HN01
 NCY-3001 試験
 2012年1月23日

治験スケジュール（表1）

治験スケジュール	二次登録時に、治療期1→治療期2または治療期2→治療期1の二群にわけて治験が実施される、3 visits/1 weekから1 visit/1 weekの範囲で治験実施可能。すなわち、5週から16週の範囲で終了。															
	前観察期				治療期1				治療期2				後観察期			
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
治験者同意	○															
治験者登録	○															
適格性確認	○															
症例登録(一次)	○															
神経学的診察	○								○					○	○	
MMT	○				○				○	○				○	○	○
ADL評価 (Barthel index)	○				○				○	○				○	○	○
10m歩行テスト (ホイスト&/or歩行器歩行)		○	○		○				○	○				○	○	○
2分間歩行テスト (ホイスト&/or歩行器歩行)		○	○		○				○	○				○	○	○
上記二つの歩行ビデオ撮影		○	○		○				○	○				○	○	○
歩行分析		○	○		○				○	○				○	○	○
患者自身による主観的歩行評価 (Patient reported outcome measure)		○	○		○				○	○				○	○	○
医師従事者による主観的歩行改善評価		○	○		○				○	○				○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身長	○				○									○		
12誘導心電図	○				○					○				○		
血圧	○				○									○		
血生化学評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ホイスト&/or歩行器歩行		○	○		○	○	○	○	○	○				○	○	○
ホイスト&/or歩行器歩行+HAL					○					○	○	○	○	○		
上記二つの歩行ビデオ撮影					○				○	○				○		
表面筋電図測定	○															
筋力GT測定	○															○
HAL装着して下脱を動かす				○												
筋による延縮検査(延縮可能な被験者の場合)	○															
症例登録(二次)				○												

無作為化クロスオーバー試験であり2群を設定する。
 A群は治療期1→治療期2の順でおこなう。
 B群は治療期2→治療期1の順でおこなう。

Ⅱ. 治験実施計画案

希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、
生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01)
に関する医師主導治験—短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化
比較対照クロスオーバ治験 (NCY-3001 試験)
医師主導治験実施計画書 (案)

医師主導治験責任医師
独立行政法人 国立病院機構新潟病院 副院長 中島孝

版番号 : Version 0.00.003
発行年月日 : 2012年1月23日