

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う」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、間欠的に治療的に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・筋難病性疾患の内、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。

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)、サイバーダイン株式会社および外部委託機関 (選定中)。

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
被験者同意	○															
被験者背景	○															
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)		○	○		○				○	○				○	○	○
医療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	○				○									○		
血圧前後評価		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
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	○															
筋肉CT測定	○															○
HAL装着して下腿を動かす				○												
原による妊娠検査(妊娠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。

1. 治験計画の経緯および背景

1.1. 対象疾患の治療について

希少性神経筋難病性疾患として、脊髄性筋萎縮症(SMA)3型または4型、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、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が、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。いずれも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。医師、看護師、リハビリテーション専門職種、栄養士などで構成される多専門職種ケア(multidisciplinary care)によって、生活の質(QOL)の向上が行われているのみである。

1.2. 装着型ロボット HAL-HN01 の開発の経緯

筑波大学のシステム工学者の山海は先行研究において Cybernetics, Robotics, Informatics を融合したサイバニクス(Cybernetics)技術を用いて、人とリアルタイムに情報を交換し人を助ける装着型ロボットの開発を行ってきた。人の表面筋電図等の生体電位と装着ロボット内の内部センサーにより測定される加速度、関節角度、床反力情報を情報処理しリアルタイムに必要なモータトルクを発生させ、筋群をアシストし、随意運動を増強する装着型ロボットとして完成させ HAL(Hybrid Assistive Limb)と命名した。

HALの運動制御は以下二つにより構成されるハイブリッドメカニズムに基づいている。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(Cybernetic 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(Cybernetic Autonomous Control: CAC)である。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である。

1999年に HAL プロトタイプ HAL-1 が完成した。さらに健常者に使える完成モデルとして HAL-5 が2005年に完成した。また、その後、福祉モデル HAL を商品化し介護福祉施設や病院などで高齢者などに対して病的筋ではない群に対する福祉的利用が開始されている。

本治験の申請者の中島および開発者の山海は2005年~2008年の難治性疾患克服研究事業「特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究(中島班)」、2010年から2011年の難治性疾患克服研究事業「脊髄性筋萎縮症の臨床実態の分析、遺伝子解析、治療法開発の研究」(斉藤班)などでこの技術を希少性神経・筋難病疾患患者の病的筋群に対して利用するための先行研究を行い、その結果、これらの疾患により障害された筋の出す微弱な生体電位によっても随意制御できる HAL 神経・筋難病下肢用モデルを共同して研究した。このモデルでは上記疾患群などにおける変成した神経・筋群が出す微弱な電位を検出し情報処理し、病的筋もアシストを可能である。これを HAL 神経・筋難病下肢用モデル (HAL-HN01) として完成させた。

1.3. HAL-HN01 の治験の必要性

一般的に装着型ロボット HAL を医学応用する際に、期待される医学的効果として、1. 片脚モデル[6,7]を利用して、脳血管障害急性期のリハビリテーション期間を短縮させる効果、2. 知能化された補装具として障害、切断された四肢の一部に装着して、通常の補装具以上の機能を提供する効果 [4]、3. 間欠的使用により、希少性神経・筋難病性疾患の筋力低下、筋萎縮などによる病気進行スピードを抑制する効果または改善効果、4. 間欠的使用により、希少性神経・筋難病においておきる筋の保護効果と廃用症候群に対する筋力改善効果この様な HAL の医学応用に対して疾患や疾患群に合わせた開発研究が必要となるだけでなく、装着患者に関する組み入れ基準や除外基準を明確にし、一定の装着方法、使用法を決め、安全性や医学的効果などを確認する臨床試験が必要となる。HAL が我が国で医用機器として承認されるためには、薬事法に基づく治験を行う必要がある。

本研究では装着型ロボット HAL 神経・筋難病下肢用モデル (HAL-HN01) を使い、上記の希少性神経・筋疾患患者が定期的、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、筋の過疲労が減少し、障害された筋群が保護されると同時に、廃用症候群が抑制されるため、筋萎縮、筋力低下の

進行が抑制されるという仮説を検証する事を目的とする。このため HAL-HN01 によって上記疾患の治療効果、進行抑制効果、短期改善効果などを証明する治験を薬事法のもとで行う必要がある。この治験により、医学的な治療をおこなう医療機器として承認され、医療の中で使用可能にする必要がある。将来は治療効果をさらに高めるために、他のトランスレーショナル治療とのコンビネーション治療を視野に入れたい。

2. 治験の目的および評価項目

2.1. 治験の目的

病的筋ではなく筋活動が保たれている成人に対する HAL は既に HAL-福祉モデルとして商用化され、福祉および医療現場で福祉目的でのレンタル使用が可能になっている。しかし、これは本治験が対象とする希少性神経・筋難病疾患の脊髄性筋萎縮症(SMA)3型または4型、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、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に対してはこの HAL-福祉モデルでは動作できない問題があった。病的な筋群から装着者の運動意図を検出するための表面筋電図などの生体電位の電位が低く、電位の発火頻度が乏しいため、HAL-福祉モデルや他の HAL モデルでは動作不能だった。神経・筋疾患に対しては、身体構造の脆弱性が高いため、HAL のアシスト方法や機械的な安全性も疾患に対して検証する必要があると考えられた。これらの問題点を検討し、解決するために、HAL-HN01 が開発された。

本治験では一定の装着方法、装着時間、頻度などによって HAL-HN01 が被験者の罹患筋をアシストすることにより、歩行障害の改善などの短期の治療効果を検証し、さらに、症状の悪化などの副作用が生ずるかどうかを検証するためにおこなう。これにより、HAL-HN01 の対象疾患治療における有用性と安全性が検証できる。

すなわち、「上記の希少性神経筋難病疾患が定期的、間欠的に HAL-HN01 使用し、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。」という仮説の下で、本治験では上記対象疾患の緩徐進行性の対象患者に対して、HAL-HN01 の短期の間欠的使用により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の疾患の進行抑制効果が得られるとする。

2.2. 有効性に関する評価項目について

2.2.1. 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)
- ・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

- ・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

2.2.2. 有効性評価項目の設定根拠

歩行機能評価の際には、安全性のために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。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。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。

2.3. 安全性に関する評価項目について

2.3.1. 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

2.3.2. 安全性評価の根拠

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。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。

2.3.3. 機器安定性評価

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。

3. 対象

神経・筋難病性疾患の内、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遺伝子診断や筋病理学的に確定していなくても、上記疾患と同等と見なされるもの。

3.1. 選択基準について

3.1.1. 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16m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。

3.1.2. 選択基準の設定根拠

HAL-HN01の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10m歩行テストと2MWT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歩行する必要性があり、最低限16m歩行する能力が必要である。その能力があれば2MWTは可能である。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。

3.2. 除外基準について

3.2.1. 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。
- 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。

3.2.2. 除外基準の設定根拠

HAL-NH01の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、1)で除外した。2)～3)は被験者の安全性のため除外した。4)～9)は有効性評価に影響があるため除外した。

4. 被験者の同意

4.1. 同意取得時期

文書同意を前観察期開始時（本治験で規定された検査を実施する前）までに取得する必要がある。

4.2. 同意の取得について

4.2.1. 同意取得

各施設の治験責任医師（以下治験責任医師）は、あらかじめ医師主導治験責任医師から提供された施設ごとの同意説明文書を作成するのに必要な資料・情報（同意説明文書、同意書のひな形などを含む）を参考に、施設ごとの同意説明文書と同意書を作成して各、治験審査委員会の承認をえる。各施設の治験責任医師と治験分担医師は倫理的および科学的な観点から、本治験の目的を十分考慮した被験者を選定する。同意能力に問題がある者は被験者にしない。本人同意が自発的に行われるように十分な配慮をおこなう。

治験責任医師または治験分担医師は本治験に先立ち、文書により被験者に以下の事項を十分に説明し、被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本治験への参加について、本人の自由意志による同意を文書により同意書として得る。同意能力に問題はないが、上肢の身体障害のため、書字が不可能な場合のみ、付き添い者による代筆を認める。その場合、代筆者の住所氏名、署名または記名捺印と被験者との関係を記載する。同意書には説明を行った治験責任医師または治験分担医師が日付を記載して、これに署名または記名捺印する。また、被験者本人は日付を記載して、これに署名する。治験協力者が補足的な説明をおこなった場合にはその治験協力者も日付を記載して、これに署名または記名・捺印する

治験責任医師または治験分担医師は、同意説明文書および複写式の同意書の写しを被験者に手渡し、同意書の原本を実施医療機関にて保存する。

4.2.2. 被験者への説明事項

- 1) 当該治験は試験を目的とするものであること
- 2) 治験の目的
- 3) 治験責任医師および当該値件分単位氏の指名、職名、連絡先
- 4) 治験の方法
- 5) 予測される治験医療機器による被験者の心身の健康に対する利益および予測される被験者に対する不利益。
- 6) 他の治療法に関する事項
- 7) 治験に参加する期間
- 8) 治験の参加をいつでも取りやめることができること
- 9) 治験に参加しないことまたは参加を取りやめることにより、被験者が不利益な扱いを受けないこと
- 10) 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者、治験審査委員会並びに、規制当局が現資料を閲覧できること
- 11) 被験者に係る秘密が保全されること
- 12) 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先
- 13) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われること
- 14) 健康被害の補償に関する事項
- 15) 本治験の適否などについて調査審議をおこなう治験審査委員会に関する事項、そこで調査審議を行う事項、その他本治験に係る治験審査委員会に関する事項。
- 16) 本治験に係る必要な事項
(ア) 治験に参加予定する被験者数。

- (イ) 治験に参加するか、取りやめるかについて、被験者の意思に影響を与える者と認められる情報を入手した場合は直ちに被験者に当該情報を伝えられること。
- (ウ) 治験責任医師が被験者の治験への参加を中止させる場合の理由または条件。
- (エ) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容。
- (オ) 被験者に金銭などが支払われる場合にはその内容。
- (カ) 被験者が守るべき事項。

5. 治験で使用される機器について

5.1. 使用される機器

5.1.1. 治療期1で使用される機器：治験で試験される機器

- 1) コード名：HAL-HN01
- 2) 一般名：未定
- 3) 機器の仕様：別紙資料（サイバーダイン株式会社作成の治験機器情報・使用等）を参照

5.1.2. 治療期1および治療期2で使われる機器

- 1) 移動式ホイスト：ROPOX ALL IN ONE™
<http://www.ropox.com/uk/private-homes/lifting-systems/all-in-one.html>
- 2) リハビリテーション用車輪付き歩行器：治験施設内のものを使うか、治験費用でレンタルする。前観察期で10m歩行テスト、2分間歩行テストが終了後は歩行器を設定条件を含めて変更してはならない。

5.1.3. 上記の機器の設定根拠

安全性から、基本的に1)を使用する。上肢機能が十分にあると判断される場合は、治験分担医師の判断で1)の代わりに歩行時の安全性が確実に確保できる2)リハビリテーション用車輪付き歩行器を使うことができる。

5.2. 使用される機器の管理

5.2.1. 機器の交付と受領

治験されるHAL-HN01はサイバーダイン株式会社が製造し管理する。サイバーダイン株式会社は必要なHAL-HN01の台数を治験期間、無償貸与する。個々の患者の治験スケジュールに従い治験医療機関に交付する。不使用時の管理保存はサイバーダイン株式会社がおこなう。移動式ホイストROPOX ALL IN ONE™は必要な台数を治験予算から購入し、サイバーダイン株式会社が管理し、必要時、実施医療機関に交付する。治験医療機関は担当者を決めて、上記機器を使用当日朝までに受領する。

5.2.2. 機器の管理

HAL-HN01および移動式ホイストは医療機関において受領後は返却の間は機器が破損したり、動作不良にならないように鍵のかかる場所に保管する。機器に動作不良または破損が認められたら、直ちに、サイバーダイン株式会社に報告し、返送する。

5.2.3. 機器の返却・回収

治験スケジュールに従い、使用されるHAL-HN01は各治験医療機関とサイバーダイン株式会社との間で、交付・受領および返却・回収を繰り返しておこなう。

6. 被験者の群への割り付け

6.1. 無作為化の方法

被験者の群への割り付けは、以下の層別化因子に基づいて NCY-3001 試験症例登録センターにて、動的割り付け法により行う。層別化因子は脊髄性筋萎縮症またはそれ以外とする。

6.2. 割り付け表の作成と保管

群への割り付け表は NCY-3001 試験症例登録センターの割り付け責任者が保管する。

6.3. 症例登録

6.3.1. 一次症例登録

同意を取得したすべての被験者について、治験責任医師または治験分担医師は、前観察期開始時に被験者としての適格性(3.対象を参照)を確認したうえで、必要事項を1次登録票に記載し、速やかに被験者登録をおこなう。NCY-3001 試験症例登録センターは1次症例の登録の可否を治験責任医師または治験分担医師に連絡する。

6.3.2. 二次症例登録および割り付け

治験責任医師または治験分担医師は前観察期終了時に被験者としての最終的な適格性(3.対象を参照)を確認したうえで、必要事項を2次症例登録票に記載し、速やかに被験者登録をおこなう。NCY-3001 試験症例登録センターは2次症例登録の可否を治験責任医師または治験分担医師に連絡すると同時に、被験者を各群へ割り付ける。記載した二次症例登録票は実施医療機関で保管する。

7. 治験方法

7.1. 治験デザイン

無作為化比較対照クロスオーバーオープン治験

7.2. 機器使用方法と群の設定(治験スケジュール表を参照)

7.2.1. 前観察期

移動式ホイストまたは歩行器または両者による歩行は10m歩行テストに先立って被験者が使用できるように調整する。歩行器は適合する機種を選択し、前観察期で10m歩行テスト、2分間歩行テストが終了後は歩行器を設定条件を含めて変更してはならない。前観察期のvisit2,3では移動式ホイストまたは歩行器または両者による歩行を定常状態になって40分行う練習をおこなう。前観察期visit4でHAL-HN01を装着して座位で膝関節運動が行えるかを確認する。

7.2.2. 治療期

- 1) 治療期1と治療期2にわけて実施する。治療期1を先行させ、次に治療期2を行うものをA群。治療期2を先行させ、次に治療期1を行うものをB群として、2群を設定する。
- 2) 治療期1：各visitで移動式ホイストまたは歩行器または両者による歩行を定常状態になって40分行う。被験者の状態に応じた休息をとる。休息時間は含めない。回数は5回行う。その頻度は一週間に3回から一週間に1回とする。一日以上あけて、連続した日程で使用しない。必要に応じて、筋肉痛、凝り、関節痛などに対して疼痛緩和のための理学療法を追加できる。
- 3) 治療期2：各visitでHAL-HN01を装着し、移動式ホイストまたは歩行器または両者による歩行を定常状態になって40分行う。被験者の状態に応じた休息をとる。休息時間は含めない。回数は5回行う。その頻度は一週間に3回から一週間に1回とする。一日以上あけて、連続した日程で使用しない。必要に応じて、筋肉痛、凝り、関節痛などに対して疼痛緩和のための理学療法を追加できる。

7.2.3. 後観察期

移動式ホイストまたは歩行器または両者による歩行は10m歩行テスト、2分間歩行テストのために使用

する。

7.2.4. 機器使用法などの設定根拠

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。また、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、一回の各 visit での装着は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。

HAL-NH01 装着歩行による効果と装着しないでおこなう歩行訓練との差を評価するために、治療期1と治療期2を設定し、どちらを先行させるかによりA群とB群の2群を設定した。

被験者により筋疲労の程度が異なり、疼痛による使用条件の悪化をきたさないために、必要に応じて疼痛緩和などの理学療法をおこなうことができるようにした。

7.3. 併用治療について

7.3.1. 併用治療

合併症の治療は許可する。2か月以上前から使われている疼痛コントロールのための薬剤投与は継続可能である。原疾患に対する治療で、併用禁止治療に当たらないもの。

7.3.2. 併用禁止治療について

7.3.2.1. 併用禁止治療および事項

2ヶ月以内に以下の治療を始めるか中止すること。新規の下肢機能に対する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や機器治療。

7.3.2.2. 併用禁止治療の設定根拠

治験の前2か月以内から治験期間に、原疾患の治療目的の治療、下肢機能を改善する治療を新たに開始するか中止した被験者は治験評価が不能になるためそのような併用を禁止する。

7.3.3. 他の併用療法

前観察期、治療期1、治療期2において、2か月前より行われている通常の保険医療として行われる下肢機能に対するリハビリテーションプログラムは継続可能である。また、疼痛コントロールのための理学療法は随時適用可能である。上肢機能などに対しておこなう、下肢機能にかかわらない通常の保険医療として行われるリハビリテーションプログラムは治験期間において一定に行うことは可能である。

8. 被験者の指導および管理

- 1) 予定来院日 (visit) には必ず来院すること。やむをえず来院できない場合は必ず連絡すること。
- 2) 予定来院日は、治験責任医師または治験分担医師の指定する時間帯に余裕をもって来院すること。
- 3) 予定来院日以外に来院を依頼された場合、速やかに指定された日時に来院すること。
- 4) 有害事象が発生した場合は速やかに連絡し、指示をうけること。
- 5) 治験参加にあたっては、現在の治療内容、使用中の薬について治験責任医師または治験分担医師に報告すること。治験期間中にやむを得ず、指示された以外の治療や治療薬を開始する必要がある場合は、治験責任医師または治験分担医師に相談すること。相談できず、開始してしまった場合は、速やかに治験責任医師または治験分担医師に報告すること。
- 6) 治験期間中に他科または他の医療機関を受診する時は、あらかじめ治験責任医師または治験分担医師に連絡するとともに、治験に参加していることを他科または他の医療機関の医師にかならず報告すること。緊急の受診などで上記を遵守できない場合でも、治験に参加していることを他科または

他の医療機関の医師、薬剤師、看護師などを伝えるとともに、速やかに治験責任医師または治験分担医師に連絡すること。

- 7) 妊娠する可能性のある被験者の場合は、治験期間中は必ず避妊を行うこと。治験期間中に妊娠が疑われる場合には、治験責任医師または治験分担医師に速やかに連絡すること。

9. 調査・観察・検査・評価項目および時期

治験責任医師、治験分担医師および治験協力者は、治験スケジュール表に従って、調査、観察、検査および評価を行う。

9.1. 被験者背景

Visit1 に以下の項目について調査完了し、その結果を症例報告書に記録する。

- 1) 文書による同意取得日（必要な場合は、再同意取得日とその理由）
- 2) 生年月日、性別
- 3) 合併症（前観察期開始時の合併症の有無と有の場合は疾患名を記載）
- 4) 妊娠検査の必要性（有の場合は妊娠検査の結果）
- 5) 既往症の有無（有の場合は疾患名と発症時期）
- 6) 希少性神経筋難病疾患の疾患名および緩徐進行性かどうかの判断。
- 7) 上記の発症時期
- 8) 前観察期開始前 2 か月以内に使用された治療薬、治療、新たなリハビリテーションプログラムの有無（有の場合は、治療内容、治療期間）
- 9) 選択基準、除外基準に関する内容

9.2. 神経学的診察

Visit 1,9,14,15 に治験責任医師または分担医師は神経学的診察をおこない別紙に記載する。

9.3. 徒手筋力テスト (MMT)

Visit 1,5,9,10,14,15,16 においてに同一評価者が評価する。理学療法士、作業療法士または医師が担当する。

9.4. ADL 評価 (Barthel index)

Visit 1,5,9,10,14,15,16 においてに同一評価者が評価する。理学療法士、作業療法士、医師または看護師が担当する。

9.5. 10m 歩行テスト

Visit 2,3,5,9,14,15,16 で評価する。移動式ホイストまたは歩行器または両者を使用した被験者に快適なスピードおよび可能な限り早いスピードで 10m 歩行させ、その定常状態となった 6m の時間を計測する方法である。それぞれ、3 回測定して平均時間を国際的に標準化されている方法を使用する。インストラクション（別紙資料 1）を日本語に翻訳して各実施医療機関で使用する。治験期間中に同一評価者が評価する。理学療法士、作業療法士または医師が担当する。Wolf SL, Catlin PA, Gage K, Gurucharri K, Robertson R, Stephen K. Establishing the reliability and validity of measurements of walking time using the Emory Functional Ambulation Profile. Phys Ther. 1999;79(12):1122-33.

9.6. 2 分間歩行テスト

Visit 2,3,5,9,14,15,16 で評価する。移動式ホイストまたは歩行器または両者を使用した被験者に可能な限り早いスピードで 2 分間歩行させ、その歩行距離を計測する方法である。国際的に標準化されている方法を使用する。インストラクションの方法（別紙資料 2）を日本語に翻訳して各実施医療機関で使用する。治験期間中に同一評価者が評価する。理学療法士、作業療法士または医師が担当する。Rossier P, Wade DT. Validity and reliability comparison of 4 mobility measures in patients presenting with neurologic impairment. Arch Phys Med Rehabil. 2001 Jan;82(1):9-13.

9.7. 患者自身による主観的歩行評価 (Patient reported outcome measure)

Visit 2,3,5,9,14,15,16 で評価する。被験者自身による歩行評価をおこなう。instrument 作成中。

9.8. 医療従事者による主観的歩行評価

Visit 2,3,5,9,14,15,16 で評価する。理学療法士または医師が別紙評価表に基づき、ビデオに撮影された映像で歩行を評価する。治験期間内は同一評価者がおこなう。現在、instrument を作成中。

9.9. 歩行分析装置による定量評価

Visit 2,3,5,9,14,15,16 で評価する。3次元歩行分析装置により、歩幅、歩隔、足角、歩行率も代理評価指標として評価する。

9.10. 生理学的検査

9.10.1. 表面筋電図検査

Visit1 で測定する。

9.10.2. 血圧、脈拍数

Visit1 に適格性を見る際に測定する。visit2 から 16 は開始前と終了時に測定する。

9.10.3. 体重、身長

身長は Visit 1 で測定する。体重は全 visit で測定する。

9.10.4. 12 誘導心電図

Visit1,5,10,14 で測定評価する。

9.10.5. 筋肉 CT 検査

Visit1 で表面筋電図測定直後に検査する。visit15 で評価する。

9.10.6. 妊娠反応

妊娠可能な被験者は visit1 で尿による妊娠反応検査を行う。

9.11. 有害事象

有害事象とは、被験者に生じたあらゆる好ましくない、または意図しない徴候（生理学的検査の以上変動も含む）、症状、合併症の悪化または新たに生じた疾患のことであり、治験との因果関係の有無はとしない。また治験開始前に発現した事象のうち、治験開始後に悪化した場合にも、新たに発現した有害事象として扱う。なお、前観察期の HAL-HN01 装着に関連するか、治療期 2 後に発現した有害事象のうち、HAL-HN01 使用との因果関係が否定できないものを副作用とする。

有害事象に関する調査項目として、有害事象名、発現日、程度、重篤度の判定、処置の有無およびその内容、経過、HAL-HN01 使用との因果関係、または因果関係を無と判定した場合の根拠などを症例報告書に記録する。同意取得から前観察期の HAL-HN01 装着より前に発現した有害事象については、事象名および重篤度の判定を症例報告書に記録する。有効性評価項目に用いる項目の悪化は有害事象としない。

9.11.1. 有害事象に関する判定基準

9.11.1.1. 生理学的検査値の異常変動判定

血圧、脈拍、心電図などの検査値の変動は以下のように判定する。正常値から異常値に変動した場合、異常値の増強が認められた場合、異常値から正常値をまたいだ異常値に変動した場合。

9.11.1.2. 有害事象の程度

有害事象の程度を以下の 3 段階で判定する。日常生活とは睡眠、動作、仕事、外出、食事、運動、入浴

などの領域を含む。通常とは被験者自身の観点でみた状況を意味する。

- 1) 軽度：通常の日常生活が妨げられない程度
- 2) 中等度：通常の日常生活に一部支障をきたす程度
- 3) 高度：通常の日常生活を不可能とする程度

9.11.1.3. 重篤な有害事象

以下の事項に該当するものは重篤な有害事象と判定する。重篤な有害事象が発現した場合は、その症状又は臨床検査項目、及び重篤と判断した理由を症例報告書に記録する。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある症例
- 3) 治療のため病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- 4) 障害(永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの)
- 5) 障害につながるおそれのある症例
- 6) 1)～5)に掲げる症例に準じて重篤である症例
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

9.11.1.4. 有害事象の経過

有害事象の経過を以下の判定基準に従い5段階で判定する。なお「追跡不能」と判定された場合は、経緯を症例報告書のコメント欄に記録する。判定：判定基準は以下である。

- 1) 消失・回復：症状の消失・回復、検査値の正常化又は投与前値への回復
- 2) 軽快：症状・異常値の程度が軽減したもの又は改善傾向が見られるもの
- 3) 不変：症状・異常値にほとんど変化がないもの
- 4) 悪化：症状・異常値の増悪が認められるもの
- 5) 追跡不能：症状・異常値の追跡に手を尽くしたが、経過を追うことが不可能となったもの(死亡も含む)

9.11.1.5. 有害事象の HAL-HN01 および併用機器との因果関係

被験者の状態、合併症、既往歴、併用療法及び発症の時間的關係などを考慮し、HAL-HN01 との因果關係を以下に従い3段階で判定する。なお、HAL-HN01 との因果關係を「無」と判定した場合は、その根拠を症例報告書に記録する。また、前観察期の HAL-HN01 装着以前に発現した有害事象については HAL-HN01 との因果關係は判定しない。HAL-HN01 との因果關係の判定：判定基準は以下の通り。

- 1) 有：HAL-HN01 の作用により(又は既知の報告から)有害事象の発現が容易に説明できるなど、HAL-HN01 の使用と有害事象発現との因果關係があると考えられる場合
- 2) 疑い：「有」、「無」以外であり、HAL-HN01 使用と有害事象発現との因果關係が疑われる場合
- 3) 無：以下のいずれかに該当するなど、HAL-HN01 使用と有害事象発現との因果關係はないと考えられる場合。
 - ・ HAL-HN01 使用以外の要因によることが明らかにされる場合
 - ・ 有害事象の発現・消退と HAL-HN01 使用との間に時間的に相關關係がなく乖離している場合
 - ・ 有害事象の発現は偶発的とみなされる場合(たとえば、治験前に度々同一事象が観察され、治験中の有害事象もその範囲内にある)
 - ・ 被験者の病歴・病態又は他の併用薬・処置治療、食事など、HAL-HN01 以外の要因が強く考えられる場合。

9.11.2. 追跡調査

前観察期の HAL-NH01 装着開始後に有害事象が発現し、後観察期終了時(又は後観察期中止時)までに、治験責任医師又は治験分担医師により、症状(または検査値)が前観察期開始時の状態に回復又は消失していないと判断された場合は、以下のいずれかの時点まで追跡調査を行う。

- 1) 治験責任医師又は治験分担医師が回復又は消失と判断したとき
- 2) 追跡調査の結果、治験責任医師又は治験分担医師が更なる追跡調査を不要と判断したとき

なお、当該事象と HAL-HN01 との因果関係の判定が確定するまでのデータは症例報告書に記録することとし、症例報告書の提出以降に追跡調査を実施する必要がある場合は、以後の結果は「有害事象追跡調査用紙」に記載する。

10. 治験の安全性を確保するための事項

10.1. 有害事象が発生したときの措置

治験期間中に有害事象が発現した場合には、治験責任医師又は治験分担医師は適切な処置を行い、被験者の安全性を確保するとともに、原因究明に努める。また、「9.11.2 追跡調査」に該当する場合は、同項に従い追跡調査を行う。

10.2. 重篤な有害事象への措置および対応

10.2.1. 重篤な有害事象への措置

「9.11.1.3 重篤な有害事象」に示す重篤な有害事象が発現した場合は、治験責任医師又は治験分担医師は適切な緊急処置を施し、被験者の回復に努める。

10.2.2. 重篤な有害事象への対応

10.2.2.1. 当該施設治験責任医師の対応

10.2.2.1.1. 医師主導治験責任医師への報告

治験責任医師又は治験分担医師は重篤な有害事象の発現を知り得てから 24 時間以内に医師主導治験責任医師に電話又は FAX(「重篤な有害事象に関する速報」)で連絡し、治験責任医師は 3 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」(当該実施医療機関に報告様式の定めがある場合には、その様式に従う)を提出する。

10.2.2.1.2. 当該施設実施医療機関の長への報告

治験責任医師は、重篤な有害事象が発現した場合は、当該実施医療機関の規定に則り、実施医療機関の長に速やかに報告する。なお、当該実施医療機関に報告様式などの定めがない場合には、「重篤な有害事象に関する報告書」を使用して報告する。

10.3. 妊婦への措置および対応

治験期間中の妊娠が明らかとなった場合又は疑われた場合は、治験責任医師又は治験分担医師は速やかに治験を中止する。また、治験責任医師又は治験分担医師は、治験期間中の妊娠を疑う情報を知り得た後、速やかに医師主導治験責任医師にその旨を連絡する。

10.4. 安全性情報の収集と提供

10.4.1. 新たな安全性情報の収集

医師主導治験責任医師は、被験者の安全に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験継続に関する治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報について継続的に収集・評価する。

10.4.2. 新たな安全性情報の提供

医師主導治験責任医師は HAL-HN01 の安全性に関し、治験責任医師などへの報告が必要な新たな情報を速やかに治験に関与するすべての治験責任医師、実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に文書で通知する。治験責任医師又は治験分担医師は、その情報が被験者の治験継続の意思に影響を与えるものと認める場合には、当該情報を直ちに被験者に伝え、治験継続の意思を確認する。その際、被験者に当該情報が伝えられたこと及び治験継続の意思を確認した結果を文書(診療記録など)に記録する。また、治験責任医師は、同意説明文書の改訂が必要と判断される場合には、速やかに当該情報に基づき同意説明文書を改訂し、あらかじめ治験審査委員会の承認を得る。治験参加中の被験者に対しては、治験責任医師又は治験分担医師は、改訂した同意説明文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続につ

いて被験者から自由意思による同意を文書により得る。なお、同意説明文書の改訂承認、までは、原則として新規の被験者の治験への組み入れは行わない。ただし、医師主導治験責任医師及び治験責任医師が治験の変更、中止、中断などの必要がないと判断する場合には、組み入れを行うことも可能である。この際は、改訂前の同意説明文書を用いるとともに治験継続の意思に影響を与える新たな安全性情報を伝え、それを記録する。なお、治験審査委員会の承認後に改訂した同意説明文書を用いて再同意を取得する。

10.5. 安全性情報連絡先

945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号
独立行政法人国立病院機構新潟病院 治験管理室
電話：0257-22-2126 Fax (hospital): 0257-24-9812
夜間休日：中島孝
070-5083-8092(携帯電話1)または 090-3484-7498 (携帯電話2)

10.6. 独立安全性モニタリング委員会の設置

被験者の安全性確保のため、医学専門家、治験責任医師、治験分担医師及び医師主導治験責任医師から独立した独立安全性モニタリング委員会を設置する。独立安全性モニタリング委員は、独立安全性モニタリング委員会での評価が必要と判断された症例について、治験継続の可否を速やかに評価する。なお、独立安全性モニタリング委員会での評価に際して、事務局は、評価対象症例の背景、生理学的検査値、12誘導心電図所見、臨床検査値及び有害事象の発現状況等を提供する。詳細は別途手順書に規定する。

11. 治験の中止

11.1. 個々の被験者での中止について

11.1.1. 個々の被験者での中止

治験期間中に、「中止基準(個々の被験者での中止)」に該当する事例が発生した場合は、治験を速やかに中止し、その時点で可能な限り検査及び評価を行い、中止理由及び必要に応じてその後の経過を症例報告書に記録する。また、有害事象の発現により治験を中止した場合は、治験責任医師又は治験分担医師は速やかに適切な処置をするとともに、「追跡調査」に従い追跡調査を行う。

11.1.2. 個々の被験者の中止基準

- 1) 有害事象の発現により、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続困難と判断した場合(該当する有害事象名を症例報告書に記録する)
- 2) 原疾患の症状が悪化し、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続困難と判断した場合
- 3) 独立安全性モニタリング委員が治験継続困難と判断した場合
- 4) 治験期間中に、GCP違反、選択基準違反又は除外基準抵触などの治験実施計画書からの重大な逸脱が判明した場合(理由の詳細を症例報告書に記録する)
- 5) 被験者の自由意思による治験中止の申し出があった場合(理由の詳細を症例報告書に記録する)
- 6) その他、上記以外に、治験実施計画書の遵守が不可能になった場合、もしくは治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を必要と判断した場合(理由の詳細を症例報告書に記録する)

11.1.3. 来院しない被験者の調査

予定来院日に来院できなくなった場合、治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は速やかにその理由とその後の経過について、電話、封書又は訪問などで調査を行い、被験者の健在を確認し、その内容を症例報告書に記録する。

11.2. 治験の一部または全体の中止について

11.2.1. 治験の一部または治験全体の中止

治験期間中に、以下の中止基準に該当する事例が発生した場合は、医師主導治験責任医師又は治験責任

医師は治験の一部又は治験全体の中止・中断も考慮の上、対応を決定する。

11.2.2. 治験の一部または治験全体の中止基準

- 1) 新たな安全性情報(重篤な有害事象の発現を含む)により、治験継続が困難と判断された場合
- 2) 医師主導治験責任医師、実施医療機関又は治験責任医師のいずれかが重大な GCP 違反、治験実施計画書違反または契約違反などを行い、適正な治験継続に支障を及ぼすと判断された場合
- 3) 治験実施体制の変更(例:治験責任医師の異動など)により、治験継続が困難と判断された場合
- 4) その他、治験実施中の新たな情報又は情勢の変化により治験継続が不適切と判断された場合

11.2.2.1. 治験の一部または治験全体の中止・中断の手順

中止・中断する場合は以下の手順で行う。

- 1) 医師主導治験責任医師が治験の一部又は治験全体を中止・中断する場合には、その旨とその理由の詳細を実施医療機関の長に速やかに文書で通知する。
- 2) 治験責任医師が治験を中止・中断した場合には、実施医療機関の長に速やかにその旨とその理由を文書で報告する。
- 3) 実施医療機関の長は、医師主導治験責任医師が治験の一部又は治験全体の中止・中断を決定し、その旨を通知してきた場合は治験責任医師及び治験審査委員会に対し、また治験責任医師が治験を中止・中断し、その旨を報告してきた場合は医師主導治験責任医師及び治験審査委員会に対し、それぞれ速やかにその旨を文書で通知するとともに、中止又は中断の理由などについて文書で報告する。なお、治験責任医師は、治験の中止・中断の通知を受けた場合には、投与中の被験者に対して速やかにその旨を伝え、適切な事後処理を行う。

12. 統計解析

データの解析は統計解析責任者の指示に従い、統計解析担当者が行う。主要な解析方法は以下の通りであり、解析の詳細は開票前に別途作成する統計解析計画書に規定する。なお、必要に応じて医学専門家の助言を受ける。また、あらかじめ規定した以外の解析の必要性が生じた場合は、統計解析責任者の判断により適切な方法を用いて解析を行う。

12.1. 解析対象集団

統計解析アドバイザーと作成中

12.2. データの取り扱い

統計解析アドバイザーと作成中

12.3. 解析の対象

統計解析アドバイザーと作成中

12.4. 群間における症例の内訳に関する検定

統計解析アドバイザーと作成中

12.5. 有効性に関する評価項目

12.5.1. 有効性に関する主要評価項目

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)

12.5.2. 主要評価項目の解析方法

統計解析アドバイザーと作成中

12.5.3. 有効性に関する副次評価項目

- ・ 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

12.6. 安全性に関する評価項目

安全性に関する評価項目は、有害事象及び副作用、生理学的検査、臨床検査及とする。なお、有害事象及び副作用は、治療期用 HAL-HN01 投与後に発現した事象を対象とする。

12.6.1. 安全性に関する評価解析方法

- 1) 有害事象及び副作用
有害事象及び副作用について、群ごとに有害事象及び副作用の発現例数及び発現率を求める。また、有害事象及び副作用を Primary SOC 及び PT に分類し、発現例数及び発現率を求める。
- 2) 生理学的検査
定量値について、群ごとに各評価時点の要約統計量を算出し、Visit1 と治療期最終評価時の測定値の散布図を作成する。定性値について、群ごとに各評価時点の頻度集計を行い、Visit1 と治療期最終評価時の測定値のクロス集計を行う。

12.6.2. 機器の安定性に関する評価

HAL-HN01 に内蔵され、使用中に集積しているエラーデータなどを収集分析する。

13. 目標症例数に関する事項

13.1. 目標症例数

20 例（1 群あたり、10 例）

13.2. 目標症例数の設定根拠

本治験の目的は HAL-HN01 の歩行改善効果についての有効性と安全性の検討であり、希少性の疾患群であり、組み入れ基準と除外基準に合致する症例として、多数は見込めないため、20 例と設定した。

14. 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）なお、目標症例数に達しない場合は、医師主導治験責任医師は治験期間延長の手続きを行う。

15. 治験実施計画書の確定、変更

15.1. 治験実施計画書の合意

治験責任医師は、医師主導治験責任医師から提示された治験実施計画書及び症例報告書の見本の内容に合意し、また、本治験実施計画書を遵守することについて合意した旨を証するため、医師主導治験責任医師とともに治験実施計画書、文はそれに代わる文書に記名捺印又は署名し、日付を記載する。

15.2. 治験実施計画書の変更

医師主導治験責任医師は、HAL-HN01 の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知った場合、必要に応じ治験実施計画書を改訂する。治験実施計画書及び症例報告書の見本(レイアウトの変更を除く)が改訂される場合、並びに治験審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の指示により治験実施計画書及び症例報告書の見本(レイアウトの変更を除く)が修正される場合も治験責任医師との合意を行う。

治験責任医師または治験分担医師は、治験責任医師が医師主導治験責任医師との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。ただし、被験者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ないものである場合又は治験の事務的事項のみに関する変更である場合にはこの限りではない。

15.3. 治験実施計画書からの逸脱

被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ず治験実施計画書を逸脱又は変更を行った場合は、治験責任医師は逸脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書の改訂が適切な場合にはその案を可能な限り早急に医師主導治験責任医師並びに実施医療機関の長及び実施医療機関の長を經由して治験審査委員会に提出してその承認を得るとともに、実施医療機関の長の了承及び実施医療機関の長を經由して医師主導治験責任医師の合意を文書で得る。なお、治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為をすべて記録する。

16. 症例報告書などの作成

16.1. 症例報告書の作成・提出

本治験におし、ては、調査・観察・検査・評価項目などの臨床試験データを収集、記録し、症例報告書とする。治験責任医師又は治験分担医師は、同意が得られたすべての被験者について、症例報告書を作成し、治験責任医師はすべての記載内容を確認する。なお、症例報告書への入力は、原則として48時間以内に行うこととする。症例報告書作成方法は別途定める手順書に従うものとする。

16.2. 有害事象追跡調査用紙の作成・提出

- 1) 有害事象の追跡調査結果は症例報告書に記録するが、医師主導治験責任医師への症例報告書提出以降に追跡調査を実施した場合は、以後の結果を有害事象追跡調査用紙に記載する。ただし、当該事象と HAL-HN01 との因果関係の判定が確定するまでのデータは症例報告書に記録する。
- 2) 治験責任医師又は治験分担医師は、追跡調査終了後に速やかに有害事象追跡調査用紙を作成し、これに記名捺印又は署名の上、医師主導治験責任医師に提出する。なお、医師主導治験責任医師に提出した有害事象追跡調査用紙の写しを実施医療機関で保存する。
- 3) 治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象追跡調査用紙の変更、追記又は修正にも日付を記載して、これに捺印又は署名する。なお、重要事項に関する変更又は修正の場合は理由を付記する。
- 4) 治験協力者が有害事象追跡調査用紙を作成する場合、作成範囲は医学的な判断を伴わない原資料からの転記に限る。

17. 治験のモニタリング

モニターは、医師主導治験責任医師で規定するモニタリングに関する手順書に従い、被験者の人権、安全及び福祉が保護されていること、治験が最新の治験実施計画書、GCPを遵守して実施されていること及び治験責任医師又は治験分担医師から報告された治験データなどが正確かつ完全で、原資料などの治験関連記録に照らして検証できることを確認する。

17.1. 原資料などの直接閲覧

17.1.1. 原資料

「原資料」とは、症例報告書などの元となる文書、データ及び記録をいう。具体的には、同意書、症例登録票、被験者に係る診療録、生理検査データ、10m 歩行テスト、2分間歩行テスト、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定量評価、筋肉 CT、表面筋電図、スクリーニング登録名簿など治験の事実経過の再現と評価に必要な記録を指す。

17.1.2. 症例報告書を原資料とする事項

症例報告書に記録する内容のうち、以下の項目は症例報告書を原資料とする。なお、診療録に記載がある場合は、診療録を原資料とする。

- 1) 妊娠検査の必要性の有無及び妊娠の有無
- 2) 既治療薬:投与量、投与期間
- 3) 選択・除外基準の確認に関する事項

- 4) 有害事象:事象名(臨床検査値の異常変動のみ)、発現日、程度、重篤の判定、処置、経過、因果関係、コメント、有害事象追跡調査用紙の使用
- 5) 12誘導心電図:正常・異常の判定、及び「異常」の場合は異常所見
- 6) 臨床検査値異常変動判定、異常変動「有」の判定基準に該当するが異常変動「無」とした理由
- 7) 併用薬:投与経路、投与量、投与期間、投与理由、変更内容、変更理由
- 8) 併用療法:実施期間、変更内容、変更理由
- 9) HAL-HN01:使用の実際、移動式ホイストおよび歩行器の使用実際も含む。
- 10) 治験の中止に関する事項
- 11) 重篤な有害事象に関する事項
- 12) 治験責任医師及び治験分担医師のコメント
- 13) 治験責任医師確認日、再同意理由

17.1.3. 直接閲覧

「直接閲覧」とは治験の評価をする上で重要な記録や報告を調査、分析、確認し、複写することである。実施医療機関の長及び治験責任医師は医師主導治験責任医師によるモニタリング、監査、治験審査委員会及び国内外の規制当局による調査を受け入れ、原資料を直接閲覧に供しなければならない。医師主導治験責任医師は、モニタリング、監査、治験審査委員会及び国内外の規制当局による調査時に、被験者の原医療記録が直接閲覧されることについて、各被験者が文書により同意していることを確認する。

17.1.4. 原資料と症例報告書の整合性

医師主導治験責任医師は、治験責任医師が作成した症例報告書の内容と原資料などの治験関連記録類を相互に照合し、これらが正確であることを確認する。症例報告書は原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料との何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成し、医師主導治験責任医師に提出する。また、その写しを実施医療機関で保存する。

18. 倫理的および法的事項

18.1. GCP などの遵守

本治験は、最新のヘルシンキ宣言に基づく倫理的精神に留意し、薬事法第14条第3項及び第80条の2及びこれらにおいて厚生労働大臣の定める基準のうち医薬品の臨床試験の実施に係るもの並びに厚生労働省令で定める基準として制定された「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月27日厚生省令第28号)及び本治験実施計画書を遵守して実施する。

18.2. 被験者に対する責務

治験責任医師などは、HAL-HN01の適正な使用方法を被験者に説明し、必要に応じて被験者がHAL-HN01を適正に使用しているかどうかを確認する。また、被験者が他の医師により治療を受けている場合には、被験者の同意のもとに被験者が治験に参加する旨を当該他の医師に通知する。治験責任医師などは、被験者に有害事象が生じ治療が必要な場合、その旨を被験者に通知する。実施医療機関の長及び治験責任医師などは、被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう、事前に必要な措置を講じる。

18.3. 被験者の秘密保護に関する事項

実施医療機関の長は被験者の秘密の保全が担保されるよう必要な措置を講じる。症例報告書などにおける対象被験者に関する記録に際しては被験者識別コードで特定するなど人権保護について十分配慮する。また、モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原資料を閲覧した際には被験者の秘密を保護する。

19. 治験の品質管理および品質保証

医師主導治験責任医師は、標準業務手順書に従い治験の品質管理及び品質保証を行う。医師主導治験責