

201231107A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

希少性難治性疾患—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の実施研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島 孝

平成25（2013）年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

希少性難治性疾患—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の実施研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島 孝

平成25（2013）年3月

目 次

平成 24 年度班員名簿	1
I. 総括研究報告書	
希少性難治性疾患－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の実施研究	5
中島孝 国立病院機構新潟病院神経内科	
II. 治験実施計画書	27
III. 分担研究報告書	
1. 希少疾病に対する医師主導治験における被験者リクルートについて	85
青木正志 東北大学大学院医学系研究科	
2. 下肢装着型補助ロボットの治験実施対象者の検討に関する研究	87
石川悠加 国立病院機構八雲病院小児科	
3. HAL を用いた医師主導治験および、患者主体の QOL 測定法(SEIQoL-DW)の 広報・啓発に関する研究	89
井手口直子 帝京平成大学薬学部	
4. ロボットスーツ HAL で培った『サイバニクス技術』を活用した神経筋難病患者のための新しい機器操作インタ ーフェースデバイスの普及に関する研究	93
伊藤道哉 東北大学大学院医学系研究科	
5. 患者および患者支援団体による研究支援の在り方に関する研究	98
川口有美子 NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会	
6. 遠位型ミオパチー患者に対する下肢装具の適応と限界について	102
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	

7. 重症障害者医療施設でのロボット機器導入の課題 105
駒井清暢
国立病院機構医王病院神経内科
8. 脊髄性筋萎縮症における運動機能評価スケールの導入 107
斎藤加代子
東京女子医科大学附属遺伝子医療センター
9. 筋ジストロフィー病棟データベースを用いた HAL-HN01 治験対象患者に関する研究 110
齊藤利雄
国立病院機構刀根山病院神経内科・小児神経内科
10. 下肢装着型補助ロボットスーツ HAL の国際開発を見据えた治験実施環境(遵守すべき規制要件)に
関する研究 114
澤口信
滋賀医科大学糖尿病・腎臓・神経内科
11. 希少性難治性疾患－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の実施研究 119
山海嘉之
筑波大学システム情報系
12. 希少性難治性疾患－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の実施研究 ～神経・筋難
病患者の生体電位信号発生状態等に関する研究～ 124
新宮正弘
CYBERDYNE 株式会社
13. 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 127
中川正法
京都府立医科大学大学院神経内科学
14. 希少性難治性疾患－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の実施研究班 131
中川義信
国立病院機構香川小児病院
15. 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試験(NCY-3001 試験) 133
中野今治
自治医科大学内科学講座神経内科学部門

16. HAL を用いた医師主導治験の広報・啓発に関する研究	135
中山優季 公益財団法人東京都医学総合研究所 難病ケア看護研究室	
17. 希少性難治性疾患－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の実施研究－HAL-HN01の装着管理及び安全性管理を中心とした運用技術に関する研究－	138
林知広 CYBERDYNE 株式会社	
18. 下肢装着型補助ロボットの機能回復訓練効果を検証する方法	140
前島伸一郎 埼玉医科大学国際医療センター	
19. PIP スキャンダルと欧州医療機器の規制強化	142
松田純 静岡大学人文社会科学部社会学科	
20. 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	145
美馬達哉 京都大学医学研究科	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	149
V. 研究成果の刊行物・別刷	157
VI. 資料(班員会議等プログラム)	329

平成24年度班員名簿

希少性難治性疾患－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の実施研究班（H24－難治等（難）－一般－006）

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
	井手口直子	帝京平成大学薬学部	准教授
	伊藤 道哉	東北大学大学院医学系研究科医療管理学分野	講師
	川口有美子	NPO法人ALS/MNDサポートセンターさくら会	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リハビリテーション科	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	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	所長・教授
	齊藤 利雄	独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科	医員
	澤口 信	滋賀医科大学医学部	客員助教
	山海 嘉之	筑波大学大学院システム情報工学研究科	教授
	新宮 正弘	CYBERDYNE株式会社研究開発本部	研究員
	中川 正法	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
	中山 優季	財団法人東京都医学総合研究所難病ケア看護研究室	主任研究員
	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リハビリテーション医学	教授
	松田 純	静岡大学人文社会科学部	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	
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
	松原 洋子	立命館大学大学院先端総合学術研究科	教授
	今井 啓二	ICT救助隊	
	仁科恵美子	ICT救助隊	
	寄本 恵輔	独立行政法人国立精神・神経医療研究センターリハビリテーション科	理学療法士
	遠藤 寿子	独立行政法人国立病院機構新潟病院神経内科	医師
	安藤 喜仁	自治医科大学附属病院神経内科	助教
	奥田 求己	京都府立医科大学附属病院リハビリテーション部	副主査
	三浦 利彦	独立行政法人国立病院機構八雲病院	理学療法室長

前野 崇	独立行政法人国立精神・神経医療研究センターリハビリテーション科	医師
鈴木久仁子	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター治験管理室	治験コーディネーター
立石 智則	独立行政法人国立精神・神経医療研究センターTMC	上級専門職
小金丸聡子	京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター	研究員
大竹 弘哲	前橋赤十字病院リハビリテーション科	部長
大沢 愛子	埼玉医科大学国際医療センター	講師
森田 光哉	自治医科大学神経内科	講師
桐野 友子	独立行政法人国立病院機構香川小児病院神経内科	医長
馬屋原康高	独立行政法人国立病院機構香川小児病院	運動療法主任、 理学療法士
松田 千春	財団法人東京都医学総合研究所	非常勤研究員
木村 紀久	独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科	医師
土江 宜子	独立行政法人国立病院機構刀根山病院	CRC
岩田裕美子	独立行政法人国立病院機構刀根山病院リハビリテーション科	理学療法士
荒川 玲子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	助教
伊藤 史人	一橋大学情報統括化本部	助教
松橋 眞生	京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター	研究員
猪飼 哲夫	東京女子医科大学 リハビリテーション科	教授
松尾 真理	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	講師
浦野 真理	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	臨床心理士
加藤 昌昭	東北大学病院神経内科	助教
川内 裕子	独立行政法人国立病院機構宮城病院 ALSケアセンター	看護師
青木 可奈	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	医師
猪爪 陽子	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士長
高橋 修	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法主任
並木 亮	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士
岸本 和幸	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士
北村 由季	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士
平岡 司	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士
長谷川和彦	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士
坂詰 由佳	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士
新田 大志	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士
山崎 雅史	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士
小林 範子	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士

杉田 佳澄	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	理学療法士
大島 弘子	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士長
早川 竜生	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士
山本 江実	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士
丸山 友美	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士
宮沢 真美	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士
村山 央	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士
坂井麻里子	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士
高梨 美幸	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士
佐藤 大樹	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士
森口 真	独立行政法人国立病院機構新潟病院リハビリテーション科	作業療法士
佐藤 帆紡	CYBERDYNE株式会社第二研究開発部	Researcher
川畑 共良	CYBERDYNE株式会社第二研究開発部	Research Associate
池本しおり	CYBERDYNE株式会社改善対応室／第二研究開発部	Researcher
西田 誠	CYBERDYNE株式会社改善対応室	Research Assistant
鈴木 庸平	CYBERDYNE株式会社改善対応室／品質保証部	Research Assistant
石田 千穂	独立行政法人国立病院機構医王病院臨床研究部第3診療部	部長
高橋 和也	独立行政法人国立病院機構医王病院第1診療部	部長
田上 敦朗	独立行政法人国立病院機構医王病院第4診療部	部長
本崎 裕子	独立行政法人国立病院機構医王病院神経内科	医師
野崎 一朗	独立行政法人国立病院機構医王病院神経内科	医師
池田 篤平	独立行政法人国立病院機構医王病院神経内科	医師
桐崎 弘樹	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	理学療法士長
薬師田深雪	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	主任理学療法士
廣田 智也	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	主任理学療法士
本東 剛	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	理学療法士
石崎 裕佑	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	理学療法士
渡邊 達矢	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	理学療法士
田沼 慎也	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	理学療法士
山崎 博史	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	作業療法士
芹澤 宏太	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	作業療法士
島 祥子	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	作業療法士
米田紗季子	独立行政法人国立病院機構医王病院リハビリテーション科	作業療法士

	岡部 弘生 永山 弥生 安藤しず子 高橋 純子 城竹 香 阿部 広子 植村富士子 鈴木美穂子	日本ALS協会副会長 株)生成 代表取締役 株)生成 株)生成 株)生成 吉野内科神経内科医院 独立行政法人国立病院機構新潟病院臨床研究部 独立行政法人国立病院機構新潟病院臨床研究部 独立行政法人国立病院機構新潟病院臨床研究部	ヘルパー ヘルパー ヘルパー 理学療法士 事務助手 事務助手 治験コーディネーター
事務局	阿部 広子 植村富士子 牧野 玉緒	独立行政法人国立病院機構新潟病院 〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号 TEL 0257-22-2130 (事務局直通) FAX 0257-22-2130 (”) e-mail kenkyuhan@niigata-nh.go.jp	臨床研究部 事務助手
経理事務担当者	中村 昌夫	独立行政法人国立病院機構新潟病院 〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号 TEL 0257-22-2126 (内線1220) FAX 0257-24-9812 e-mail kaikeika@niigata-nh.go.jp	企画課長

I. 総括研究報告

希少性難治性疾患-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 医師主導治験の実施研究

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、シャルコー・マリー・トゥース病、筋萎縮性側索硬化症、遠位型ミオパチー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、上記疾患等による骨格筋の筋力低下・萎縮の悪化を抑制することができず、至急に解決すべき課題である。HAL（Hybrid assistive limb）は分担研究者の山海により開発された生体電位駆動型の装着型ロボットで、人の皮膚表面の筋電位などの生体電位に加速度、関節角度、床反力センサ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、上記疾患において作動可能な 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 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。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、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事ができるという背景仮説の下で、短期使用の歩行不安定症の改善効果により新規医療機器としての承認を目指す医師主導治験方法を研究した。先行研究と H23 年度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たな新規医療機器、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"で疾患専門家と臨床評価研究者により対照群と群間評価する短期治験の実施方法を研究し、安全性と被験者保護のために、倫理・哲学者、患者団体を加え研究した。PMDA の戦略相談、開発前相談、治験相談を行い、必要な対面助言を得て治験実施計画を作成し、「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試験（NCY3001 試験）」として、治験届を提出し（H25 年 1 月 4 日受理）、照会事項に対して回答をおこない、治験を開始（H25 年 3 月 6 日）した。本研究は、H24・26 年度に行うもので、HAL-HN01 を希少性疾患用医療機器として薬事承認を得ることを目的とする。

研究分担者

青木正志（東北大学大学院医学系研究科）、石川悠加（国立病院機構八雲病院小児科）、井手口直子（帝京平成大学薬学部）、伊藤道哉（東北大学大学院医学系研究科）、川口有美子 NPO 法人 ALS/M

ND サポートセンターさくら会）、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）、駒井清暢（国立病院機構医王病院神経内科）、斎藤加代子（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター）、齊藤利雄（国立病院機構刀根山病院神経内

科・小児神経内科）、澤口信（滋賀医科大学糖尿病・腎臓・神経内科）、山海嘉之（筑波大学システム情報系）、新宮正弘（CYBERDYNE 株式会社）、中川正法（京都府立医科大学大学院神経内科学）、中川義信（国立病院機構香川小児病院）、中野今治（自治医科大学内科学講座神経内科学部門）、中山優季（公益財団法人東京都医学総合研究所難病ケア看護研究室）、林知広（CYBERDYNE 株式会社）、前島伸一郎（埼玉医科大学国際医療センター）、松田純（静岡大学人文社会科学部社会学科）、美馬達哉（京都大学医学研究科）

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）、松原洋子（立命館大学大学院先端総合学術研究科）、今井啓二・仁科恵美子（ICT 救助隊）、遠藤寿子（国立病院機構新潟病院神経内科）、青木可奈（国立病院機構新潟病院リハビリテーション科）、猪爪陽子・高橋修・並木亮・岸本和幸・田中友美・北村由季・平岡司・長谷川和彦・坂詰由佳・新田大志・山崎雅史・杉田佳澄・小林範子（国立病院機構新潟病院リハビリテーション科）、植村富士子・牧野玉緒（国立病院機構新潟病院臨床研究部）
他 64 名（詳細名は平成 24 年度班員名簿参照）

A. 研究目的

分担研究者山海は生体電位信号に基づいて人とロボットを一体化して機能させる基本原理を Cybernetics, Mechatronics, Informatics の頭文字を利用して、サイバニクス (Cybernetics) と命名し、この技術を元に人・機械・情報系の融合複合システムを扱う新たな機器を開発してきた。その成果として、生体電位信号を用いて人の随意運動意思に基づき運動機能を補助する生体電位駆動型装着型ロボットに、人の皮膚表面の生体電位（筋電位等）に加

速度、関節角度、床反力などのセンサ情報を組み合わせ、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。

研究室レベルと福祉モデルを利用した HAL モデルを利用してわかったことは、装着者の運動力学的機能を増強するエンハンスメント効果 (HAL5, HAL7) だけではなく、装着者の生体機能を直接的に変容させる効果があると想定されるに至った。つまり、医療福祉分野で、HAL は介護者の負担を軽減する装着型の介護ロボットとして使うだけではなく、患者が間欠的に装着する医療機器として使える可能性が想定され、iBF: interactive Biofeedback 仮説としてまとめられた。

人の随意運動意思はニューロンネットワークにより、微弱なイオン電流として、脳、脊髄、運動神経、筋肉へと伝達され、最終的に筋骨格系に伝わるが、その情報を HAL は皮膚表面で生体電位信号として検出する。HAL はこの電位情報と HAL 内部のセンサ情報（床反力、関節角度、加速度情報）をリアルタイムに処理し、運動意図に応じた身体動作に結果としてなるように、適切なモータートルクで動作を補助する。この際に生体と HAL の間でおきる現象を iBF: interactive Biofeedback という。

HAL が装着者の運動意思によって駆動すると HAL は装着者の肢の動きを補助する結果、肢の骨格筋内の筋紡錘の緊張が低下し、Ia 求心性ニューロンの信号変化がおき、骨格筋の伸張反射が低下し、緊張・収縮も低下する。その際に、もしその随意運動に対応する生体電位が減少すれば、HAL の補助は減少し目的運動は達成されず動作は停止してしまうが、実際には、筋緊張が低下し、伸展反射が低下したままで随意運動として動く様に HAL と人と動く様に設計されている。筋緊張が抑制された状態での随意運動が可能になりそれを反復すること

で過剰な筋緊張が低下するような運動学習が可能になると思われる。【脳→脊髄→運動神経→筋骨格系→HAL】、そして、【HAL→筋骨格系→運動神経→脊髄→脳】という、脳・神経系とHALとの間でインタラクティブなバイオフィードバックが構成されると考える（iBF: interactive Biofeedback 仮説）。これがサイバニック随意制御技術（CVC: Cybernic Voluntary Control）の中心概念であり、機械と生体が一体となりスムーズな関節運動を行うコア技術といえる。このiBFによりHAL装着によるneural plasticity（神経可塑性）のメカニズムが考えられる。

運動中に骨格筋の過剰な緊張が低下することで、筋の過負荷を免れるため、神経筋難病に対して筋の保護作用がある可能性があり、医学的な証明が待たれる。

HALは、生体電位信号が検出できないような状態や目的動作中に筋力が不足する様な場合には、人間の基本運動パターンや動作メカニズムの解析結果を元に準備されたプログラムによってロボットのように動作するサイバニック自律制御（CAC: Cybernic Autonomous Control）が機能する。例えば、重心が支持脚にかかっている場合には、筋力がたとえ十分でなくても、支持脚に対する随意運動意思が十分に検出されなくても、支持脚が安全に身体を支持できるような力学的観点からHALは自律的に支持脚の維持を補助する。脊髄損傷や脳血管障害の急性期などに見られる完全麻痺から回復期に至る過程、あるいは、神経・筋難病疾患における進行過程では生体電位信号が微弱である場合もあるし、信号特性などは多様であり、病期による変化があるため、サイバニック随意制御とサイバニック自律制御を混在させ機能するサイバニックハイブリッド制御が有用である。HALは随意制御から自律制御

までを任意に駆使することのできる特徴を有している。

2011年までの取り組みとして、希少性神経・筋疾患患者では、罹患筋を由来とする生体電位信号は微弱であり、まばらなため、HALのCVCが動作できない問題に対して、あらたなHALを開発研究した。申請者の中島は山海と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」、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」、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」において、希少性神経・筋疾患の微弱な生体電位で動作するHAL-神経・筋難病用下肢モデル（HAL-HN01）を山海らが開発した。これは希少性で治療法の無い脊髄性筋萎縮症、シャルコー・マリー・トゥース病、筋萎縮性側索硬化症などの病的筋が出す微弱な電位をも検出し病的筋をアシストする機能を有するHALである。

本研究の対象である希少性神経・筋難病患者には脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、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、封入体筋炎、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーなどが含まれるが、いずれも、進行性の骨格筋萎縮をおこし、治療法が一切ない上、機能回復訓練の妥当性に関してもまとまった見解がない。HALは前述の通り、骨格筋の過剰な緊張が低下し、筋の過負荷を免れるため、筋に対する保護的作用が想定されるため、上記疾患で動作するHAL-HN01を治療的に装着することで有用性があるかどうかを科学的に証明することを考えた。そのため、定期的、間欠的にこれを装着し歩行訓練し、適切に筋収縮を助けられることで、筋萎縮と筋力低下

の進行が抑制されるという保護的な治療効果に関する背景仮説を考えた。今回の治験は、短期試験であるため、HAL-HN01 装着歩行訓練による歩行の短期改善効果を検証する医師主導治験として治験実施プロトコールと臨床評価方法が必要だった。

2011 年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」（研究代表者：中島孝）において、臨床評価および統計解析モデルの作成を含む治験実施プロトコール、被験機器概要書、説明同意文書の作成準備を行い、PMDA と薬事戦略相談、開発前相談による対面助言を得た。

HAL-HN01 はトレッドミル装置に固定された Lokomat および LOPES のような歩行リハビリ装置ではないし、他の生体電位を利用しない装着型ロボットとでもない。HAL-HN01 は希少性神経・筋難病疾患に対して使用可能で、前述の CVC と CAC を組み合わせた新たな独創的医療機器であり、治験により有用性が証明されれば希少性疾患用医療機器の申請が可能と思われた。

研究代表者はこの専門領域における臨床評価と治療法の研究者であり HAL-HN 01 を用いた治療法を研究すると同時に、PMDA の専門委員として、新規治療法の薬事法における承認過程における研究も同時に行った。

B. 研究方法

HAL-HN01 の科学的臨床評価のために、希少性疾患が対象となる場合は、多施設共同で症例をリクルートする必要があり、そのために治験実施プロトコールなどの治験必要文書の作成、各種標準業務手順書の作成と実際の治験実施体制作りをおこなう

ための研究を必要とした。日本の薬事法・GCP 省令および ICH-GCP に関する研究と安全性情報の共有のための EU(ドイツなど)での医療機器治験の情報収集分析を、①公開されている文書による検討、②PMDA など専門家からの助言、③分担研究者の現地でのフィールドワーク、④専門医師や CRO (臨床開発業務委託機関) の見解などを基におこなった。さらに、視覚的歩行中央評価方法に関する研究と主観的歩行評価 (PRO) の開発研究をおこなう。

この研究は、治験実施研究であり、研究成果は治験終了前では、①HAL-HN01 に関する治験プロトコールおよび関係文書作成と治験届の受理、②その治験実施体制の構築であり、治験終了時点では③治験の有効性および安全性などによる医学的結果と機器の不具合情報の結果となる。

(倫理的配慮：人の臨床試験としてヘルシンキ宣言を遵守すると同時に薬事法および臨床研究の倫理指針を遵守する。また、PMDA が提供する助言、情報、レギュラトリーサイエンス学会での議論などを踏まえて、治験計画を決定する。治験での不測の事態に対する賠償・補償については HAL の福祉利用で実績のある損害保険会社の保険商品を契約する。プロトコール作成においては、疾患専門家のみならず、分担研究者に倫理学・社会学の専門家に加ってもらい、説明と同意文書などにも被験者保護を含む倫理的な検討を十分に反映させる。患者団体との話し合いを行い、ニーズと配慮を十分におこない満足感を高める。PMDA と治験相談をおこない治験実施計画の科学性・倫理性を担保する。利益相反については指針に従い対応する。治験審査委員会または受託研究委員会の承認の下で厚生労働省に治験届を提出して治験をおこなう。また、情報の公開目的で、希少疾病治験ウェブ (<http://www.nibio.go.jp/orphan/>) または JMACCT

の臨床試験登録システム

(<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/App/JMACCT/WhatsNew.aspx>) を検討している。さらに、患者団体との情報交換と情報提供目的に、厚生労働科学研究 難治性疾患等克服研究事業「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」で作成した

<https://nambyo.net/cp/menu/> などで情報を提供する予定である。)

C. 研究結果

1. 治験実施プロトコルおよび関連文書に関する結果

1.1. 治験目的

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、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。HAL-HN01 を使った歩行訓練後に HAL-HN01 を脱いだ状態での歩行機能の変容を目的とした。

1.2. 対象となる病態と主な選択基準、除外基準

疾患単位で治験対象患者を規定するのではなく、希少性神経筋難病疾患の中で、「歩行不安定症」という臨床概念を設定した。辛うじて介助などで歩けるか歩けないか程度の被験者を想定し、選択基準のなかで、「4.上記対象疾患による両下肢障害による歩行不安定症のため、杖、歩行器などを使わず、つかまらず、10m を安全に自立歩行できない患者で、軽介助があるか、つかまるか、歩行器又は移動型ホイ

ストを使うことで、10m以上歩行が可能な患者（下肢補装具は必要時使用可）」と定義した。さらに、「2. 同意取得時、満 18 歳以上の患者。20 歳未満の未成年者の場合は、本人の記名捺印又は署名に加え、親権者又は後見人による記名捺印又は署名も必要とする。」とした。成長期には、HAL-HN01 は装置のサイズが合わないだけでなく、成長発達に関わる多様な生体因子が疾患や治験に影響をあたえるためその要因を考慮した治験プロトコルを小児用に作成すべきであり、さらに、有効性や安全性の検証が終わっていない機器を、判断能力や同意能力が不十分な小児の被験者に対して使用することは倫理的に問題となることから、本治験は満 18 歳以上に限定した。この条件によって、結果的に、デュシェンヌ型筋ジストロフィーと福山型筋ジストロフィー患者は HAL 小児治験における治験対象者となる。

1.3. 除外基準

歩行訓練自体をプロトコル通りにできない、また歩行訓練で症状を悪化させる危険性がある関節痛がある患者、呼吸不全、心不全患者は、治験では除外し、「1.人工呼吸器、呼吸補助装置、酸素療法を行っている患者及び治験責任医師又は治験分担医師により人工呼吸器又は呼吸補助装置、酸素療法が必要と判断される患者。2.労作時呼吸困難や心不全等によって、歩行訓練が困難と判断される患者。3.変形性股関節症、変形性膝関節症、変形性脊椎症、側弯症等の骨格系の変形が高度であり、歩行訓練が困難と判断される患者。5.歩行訓練上問題となる出血傾向や骨粗鬆症等の合併症がある患者。」と記載した。

病態の対象を絞り込むために、「4.該当する神経・筋疾患以外の脳、脊髄、末梢神経、筋の疾患で歩行障害をきたした患者。」を除いた。この様に、

歩行不安定症の改善効果を検証するための被験者集団を絞り込めば、疾患名は多様性であっても病的にはより均一な集団を対象にできる。

1.4. 有効性評価項目に関する事項

有効性評価項目は主要評価項目と副次評価項目にわけた。主要評価項目を複数にすると多重検定になり、有意差検定上の不利になるために一項目に絞り込んだ。

歩行機能評価の際には、転倒予防などの安全性の確保のために専用ホイストを使用する。歩行機能評価に関して、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、可能な限り早い速度で歩行した時間を測定し、歩行速度を評価する。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。本治験の対象が希少性神経・筋難病疾患であることから、歩行機能の評価には、歩行速度に加えて、運動持続能力や耐久力も同時に反映する2MWTがより適切な評価項目であると判断し、主要評価項目として設定した。

副次的評価項目として、歩行速度の改善を反映する評価指標として10m歩行テストを設定した。心不全や呼吸不全による歩行障害では、2分間歩行テスト結果と10m歩行テスト結果の相関は低い。神経筋疾患ではこの二つの値は高く相関すると言われている。患者の満足度を評価するため患者自身による主観的歩行評価（PRO）を設定した。また、客観的な歩行機能の改善度を評価するため、視覚的歩行評価中央判定委員会が行う医療従事者による歩行評価を設定した。また、MMTは特別な機器を用いることなく、非侵襲的に筋力を評価することが可能であり、Barthel indexは代表的なADL評価方法

であるため設定した。また、機器有用性評価として、使用時の装着や操作性を含めた操作者の使い易さの情報収集を設定した。

1.5. 主観的歩行評価（PRO）の開発研究

HAL-HN01の歩行不安定症に関する主要評価項目としては本来、患者の主観的歩行評価が改善することが本質的に重要だが、主観評価法における計量心理学的問題としてresponse shift現象をどのように評価して良いかの研究が不足している。このため、医療機器、医薬品の臨床評価をする際に、健康概念から導かれる客観的医学的な指標のみならず、患者の主観的な感覚または認識から評価する方法として、今回の治験専用の患者の報告するアウトカム（Patient-reported outcome: PRO）の評価指標を作成した。

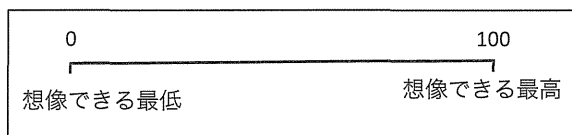
1.5.1. 評価方法

患者自身による主観的歩行評価法（Patient reported outcome measure : PRO）：被験者が各治療期の前後に評価をおこなう。治療期の最初（Visit 4、14）に行う前評価（pre-test）、治療期の最後（Visit 13、23）に行う後評価（post-test）、治療期の最後（Visit 13、23）に治療期の最初（Visit 4、14）の状況を思い出し、現在の視点から振り返って行う再評価（then-test : retrospective pre-test）の6回実施する。後評価（post-test）は、必ず再評価（then-test）の前に実施することとし、後評価（post-test）、再評価（then-test）の際、被験者に前評価（pre-test）の結果を教えるはならない。評価結果は、100mmの線分による視覚アナログ尺度が記載された専用の記載用紙に被験者が記載する。被験者による記載が困難な場合は、被験者の指示に基づき介護者等が記載することも可能とする。最低値を被験者が想像する最も低い状態、最高値を被験者が想像する最も高い状態と定義して、線分に印をつけてもらい、計

測し、1mm を 1 として連続量比尺度として計測する。

1.5.2. 評価項目と 0-100 の意味

- ① 歩行時の疲労感（想像できる最高に強い疲労感を 100 とし、想像できる最低の疲労感を 0 とする）
- ② 歩行時の足の軽さ（想像できる最高に足が軽い状態を 100 とし、想像できる反対の状態を 0 とする）
- ③ 歩行の安定性（想像できる最高に安定した歩行を 100 とし、想像できる全く安定していない歩行を 0 とする）
- ④ 歩行時の安心感（想像できる最高に安心な状態を 100 とし、想像できる全く安心でない状態を 0 とする）
- ⑤ 歩行の楽しさ（想像できる最高に歩行が楽しい状態を 100 とし、想像できる全く歩行が楽しくない状態を 0 とする）



1.5.3. 臨床効果の計算

① 臨床効果 1 : (Post-test) - (Pre-test)

治療による変化を計測する。内的な評価尺度が変化していると正しい差にならないことがある。

② 臨床効果 2 : (Post-test) - (Then-test)

治療による変化を計測する。評価尺度が変化していても過去の事象に対する記憶があきらかであれば、評価可能である。

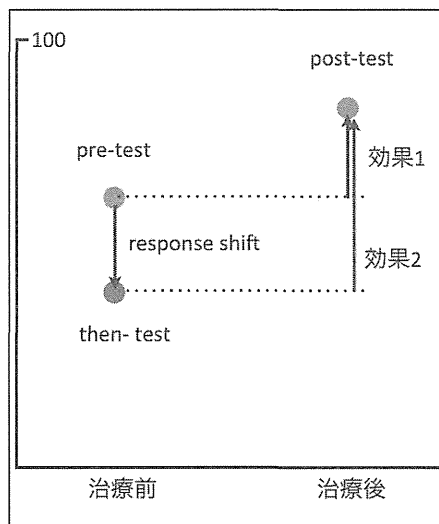
③ Response shift : (Then-test) - (Pre-test)

Response shift は治療前という過去の再評価を記憶に基づいて行っており、治療により過去

に対する評価が変化する現象を評価する。

1.5.4. 評価の際のインストラクション

- ① 診察室、心理室または面談室の様な部屋に机と椅子を置き、被験者につかってもらう。車いすの使用も問題ない。実施者は、治験コーディネータ、臨床心理士、看護師などが適しており、直接治験を行っている、治験担当医師や理学療法士、作業療法士などは行わない。



- ② 以下の文章を実施者が読み上げ、被験者も見られるようにして、内容に質問があれば理解できるまで繰り返して説明する。Pre-test と Post-test の場合は「昨日から今日にかけておこなった HAL やホイストを装着していない時の歩行の歩行状態を思い浮かべて下さい。その時の歩行状態について自分が感じた通りに 10cm の線分上で評価してください。医療従事者の評価ではなく、自分自身の感じた評価をお聞きしたいと思います。たとえば、この線分上で、右端は最高に満足して歩いた事を示し、左端は想像できる最低の満足度であることを示すとします。今の歩行に対する満足度がこのくらいなら、ここに印をいれます。」Then-test の場合は「前回の評価日の時（具体的に思い出せるように、日付を言った

り、Visit 番号を言ったり、治療内容を言ったりして特定できていることを確認する）を思い浮かべて下さい。その日と前日におこなった HAL やホイストを装着していない時の歩行の歩行状態を思い浮かべて下さい。その時の歩行状態について今の自分が感じた通りに 10cm の線分上で評価してください。医療従事者の評価ではなく、今の自分自身が感じる評価をお聞きしたいと思います。たとえば、この線分上で、右端は最高に満足してあるいた事をしめし、左端は想像できる最低の満足度であることを示すとします。今の歩行に対する満足度がこのくらいなら、ここに印をいれます。」

1.6. 視覚的歩行中央評価方法に関する研究

「医療従事者による歩行評価」は比較する 2 つの歩行プログラム、すなわち専用ホイストを使用した 40 分間の歩行練習及び、専用ホイストと HAL-HN01 を使用した 40 分間の歩行練習について、歩行プログラム実施前後の被験者の歩行状態の変化を第三者が評価尺度を用いて視覚的に評価するものである。この評価に関しては、視覚的歩行評価中央判定委員会によるビデオ映像による歩行の中央評価をおこなうことにした。


本試験では、2 つの歩行プログラムを盲検化して実施することが不可能であることから、歩行状態の変化を評価する際には歩行プログラムに関する情報を盲検化して治験実施施設とは独立した者により実施される必要がある。そこで適切に評価を実施するため、視覚的歩行中央評価方法を採用した。

1.6.1. 評価すべき画像ファイルの真正性の研究

ビデオ画像はすべて、直接 SD カードに記録され直ちに SD カードに書き込み禁止を設定する。その後、PC を使い、送付用とバックアップ用の SD カ

ードを作成する。原本は治験実施施設に保管する。

SD カードに記録されているすべてのファイルのハッシュ値を規定の PC にて計算・出力しハッシュ値と一致することを確認する。評価を行う前に、ハッシュ値が変化していないことを確認し、画像の劣化または改竄がおきていない真正性の証拠とする。アメリカ政府標準のハッシュ関数 Secure Hash Standard に採用されている SHA-1 アルゴリズムによってハッシュ値を計算するコマンド "openssl" は、アメリカ国立標準技術研究所の Cryptographic Module Validation Program のコンピュータセキュリティ標準である FIPS 140-2 において承認されたオープンソースプログラムである。コンピュータファイルのハッシュ値はデータが与えられた場合にそのデータを代表する数値であり、同一のデータであればハッシュ値も同一となるため、データ改竄の検出に用いられる。今回、治験では初めてハッシュ関数をビデオデータの真正性評価をおこなうために採用した。



```
openssl - nakajima-md_retina -- openssl -- 99x5
OpenSSL>
OpenSSL>
OpenSSL> sha1 /Users/nakajima-md_retina/Pictures/081c.m2ts
SHA1(/Users/nakajima-md_retina/Pictures/081c.m2ts)= 3e45dbdd7031a0f48c18cb0049ba2e48115815e9
OpenSSL>
```

1.7. 安全性評価項目

安全性評価項目の設定根拠として、筋肉痛、関節痛、関節炎などを含むあらゆる有害事象、副作用を収集するために設定した。また、HAL-HN01 装着による運動負荷に対する生体反応を確認するため、脈拍数、血圧、心電図を治験スケジュールに沿って測定する。さらに、機器安全性評価として、不具合情報及び HAL-HN01 本体に記録されるエラー履歴の収集により、動作が安定して正しく故障なく機能したかについて確認する。具体的には以下の 5 項目について評価する。

- ① 有害事象の発現状況
- ② HAL-HN01 の不具合等の発現状況

- ③ 生理学的検査（体重、脈拍数、血圧）
- ④ 12誘導心電図検査
- ⑤ HAL-HN01の動作モニタリングデータ（エラー履歴）

1.8. 有害事象と不具合についての考え方

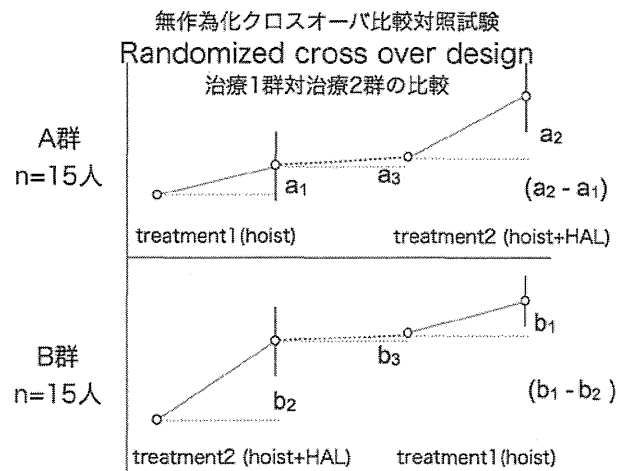
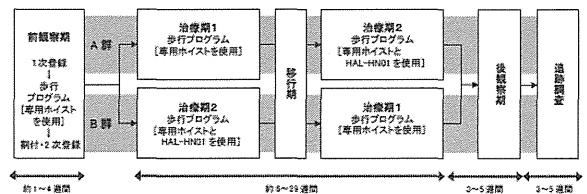
HAL 治験において「有害事象」とは、治験中（本治験では Visit 2 以降）に HAL-HN01（被験機器）が使用された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（生理学的検査の異常変動も含む）、症状、合併症の悪化、新たに生じた疾患のことであり、被験機器との因果関係の有無は問わない。発現した有害事象のうち、被験機器使用との因果関係が否定できるもの以外（因果関係が不明なものも含む）を副作用とする。なお、本治験においては、有効性評価項目の悪化及び原疾患の進行に伴う症状の悪化と判断した事象は、有害事象として取り扱わない（死亡を除く）。また、本被験機器の「不具合」とは、破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関し被験機器の具合が良くないことであり、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかは問わない。なお、本治験においては、HAL-HN01 を医療機関に搬入後、前観察期で行う初回 HAL-HN01 装着による動作確認テストより前に生じた故障や作動不良等は、不具合として取り扱わない。

2. 統計解析法について

有効性評価として、本疾患で過去に公表されたデータは存在しないが、治験実施施設の実験経験では HAL 福祉用等における歩行速度の改善率（m/s）は 28.5%、標準偏差は 21.5%を示している。仮にホイスト単独による改善率を 0%と仮定した場合（悪化変動もありうるため）、並行群間比較試験の設定で有意水準 0.05、検出力 0.90 以上で、群間差を検出するために必要な症例数は 1 群あたり 13 症例、合

計 26 症例となる。

本試験は多数の疾患が対象患者となっているために、被験者間の標準偏差、分散が予想以上に大きくなる危険性があり、被験者間の分散の影響を最小限にできるクロスオーバー試験を取り入れた。



$$n_c = \frac{1}{2(1 + \theta^2)} n_p$$

n_c : クロスオーバー試験に必要な症例数
 n_p : 並行群間比較試験に必要な症例数

$$\theta = \frac{\sigma_B}{\sigma_W}$$

σ_B : 被験者間分散
 σ_W : 被験者内分散

θ	0	0.5	1	1.5
n_c	7	6	4	2

並行群間試験の症例数をクロスオーバー試験に換算した場合の症例数は通常は被験者間の分散、被験者内の分散が推定されるため、クロスオーバー試験における必要症例数は並行群間比較試験よりも少なくなる。被験者間/被験者内分散比がゼロ（並行群間比較試験と同様）である場合に並行群間比較試