

目次：

1	治験計画の経緯及び背景	11
1.1	対象疾患の治療開発の必要性	11
1.2	各対象疾患の特徴、患者数、現在の治療法	11
1.2.1	脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy : SMA)	11
1.2.2	球脊髄性筋萎縮症 (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy : SBMA)	11
1.2.3	筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS)	12
1.2.4	シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth : CMT)	12
1.2.5	遠位型ミオパチー	13
1.2.6	封入体筋炎 (sporadic Inclusion Body Myositis : sIBM)	14
1.2.7	先天性ミオパチー	14
1.2.8	筋ジストロフィー (Muscular dystrophy)	14
1.3	生体電位駆動型装着型ロボット HAL-HN01 の研究開発の経緯	16
1.4	HAL-HN01 の治験の必要性	20
2	治験の目的及び評価項目	20
2.1	治験の目的	20
2.2	有効性に関する評価項目について	20
2.2.1	有効性評価項目	20
2.2.2	有効性評価項目の設定根拠	21
2.3	安全性に関する評価項目について	21
2.3.1	安全性評価項目	21
2.3.2	安全性評価項目の設定根拠	21
3	対象	21
3.1	選択基準	22
3.2	除外基準	22
4	目標症例数	23
5	治験実施期間	24
6	被験者の同意	24
6.1	同意取得時期	24
6.2	同意の取得について	24
6.2.1	同意取得	24
6.2.2	被験者への説明事項	24
7	治験で使用される機器について	25
7.1	被験機器	25
7.1.1	被験機器の装着及び操作	26
7.2	その他の機器	27
7.2.1	専用ホイスト	27
7.2.1.1	専用ホイストの装着及び操作	27
7.3	使用される機器の管理	27
7.3.1	機器の交付と受領	27
7.3.2	機器の管理	28
7.3.3	機器の返却・回収	28
8	被験者の群への割り付け	28
8.1	無作為化の方法	28
8.2	割り付け表の作成と保管	28
8.3	症例登録	28
8.3.1	1次登録	28
8.3.2	2次登録及び割り付け	28

9	治験方法	29
9.1	治験デザイン	29
9.2	治験の全般的計画	29
9.2.1	前観察期	29
9.2.2	治療期	29
9.2.3	移行期	29
9.2.4	後観察期	29
9.2.5	追跡調査	29
9.3	治験方法についての設定根拠	30
9.4	併用治療について	30
9.4.1	併用薬剤	30
9.4.2	併用療法	30
9.4.3	併用治療の設定根拠	31
10	調査・観察・検査・評価項目及び時期	31
10.1	調査・観察・検査・評価の時期	31
10.1.1	前観察期	31
10.1.1.1	Visit 1	31
10.1.1.2	Visit 2	32
10.1.1.3	Visit 3	32
10.1.2	治療期 1、2	32
10.1.2.1	Visit 4、14	32
10.1.2.2	Visit 5~12、15~22	33
10.1.2.3	Visit 13、23	33
10.1.3	後観察期 (Visit 24)、中止時	33
10.1.4	追跡調査 (Visit 25)	33
10.2	有効性評価のための調査項目及び調査方法	33
10.2.1	2分間歩行テスト	33
10.2.1.1	準備	33
10.2.1.2	測定方法	34
10.2.2	10m歩行テスト	34
10.2.2.1	準備	35
10.2.2.2	測定方法	35
10.2.3	患者自身による主観的歩行評価 (Patient reported outcome measure : PRO)	36
10.2.3.1	評価方法	36
10.2.3.2	評価項目	36
10.2.4	医療従事者による歩行評価	36
10.2.4.1	評価者	36
10.2.4.2	評価方法	36
10.2.4.3	評価項目	36
10.2.5	徒手筋力テスト (MMT)	37
10.2.5.1	評価者	37
10.2.5.2	評価方法	37
10.2.6	ADL評価 (Barthel index)	38
10.2.6.1	評価者	38
10.2.6.2	評価方法	38
10.2.7	HAL-HN01の使用に関する操作者の評価	40
10.2.7.1	評価者	40
10.2.7.2	評価方法	40

10.2.7.3	評価項目と尺度	40
10.3	安全性評価のための調査項目及び調査方法	40
10.3.1	有害事象の発現状況	40
10.3.2	HAL-HN01の不具合等の発現状況	40
10.3.3	生理学的検査（体重、脈拍数、血圧）	40
10.3.4	12誘導心電図検査	40
10.3.5	HAL-HN01の動作モニタリングデータ（エラー履歴）	40
10.3.5.1	評価方法	40
10.3.5.2	評価項目	41
10.4	その他	41
10.4.1	歩行プログラム	41
10.4.2	専用ホイストの使用	41
10.4.3	HAL-HN01装着による動作確認テスト（座位・立位）	42
11	有害事象及び不具合	42
11.1	有害事象	42
11.1.1	有害事象に関する調査項目	42
11.1.2	有害事象に関する判定基準	42
11.1.2.1	生理学的検査値の異常変動判定	42
11.1.2.2	有害事象の重症度	43
11.1.2.3	有害事象の転帰	43
11.1.3	有害事象の追跡期間	43
11.2	不具合	43
11.2.1	不具合に関する調査項目	43
11.3	重篤な有害事象及び不具合	43
11.4	有害事象及び不具合のHAL-HN01との因果関係	44
12	治験の安全性を確保するための事項	44
12.1	有害事象及び不具合が発生したときの措置	44
12.2	重篤な有害事象及び不具合への措置及び対応	44
12.2.1	重篤な有害事象への措置	44
12.2.2	重篤な有害事象及び不具合への対応	44
12.3	安全性情報の収集と提供	45
12.3.1	新たな安全性情報の収集	45
12.3.2	新たな安全性情報の提供	45
12.4	安全性情報連絡先	45
12.5	安全性評価委員会	45
13	治験の中止	46
13.1	個々の被験者での中止について	46
13.1.1	個々の被験者の中止基準	46
13.1.2	個々の被験者での中止手順	46
13.2	治験の終了又は中止・中断	46
13.2.1	治験の終了	46
13.2.2	治験の一部又は全体の中止・中断について	46
13.2.2.1	治験の一部又は治験全体の中止・中断	46
13.2.2.2	治験の一部又は治験全体の中止又は中断の基準	46
13.2.2.3	治験の一部又は治験全体の中止・中断の手順	47
14	統計解析	47
14.1	解析対象集団	47
14.2	解析の対象	47

14.3	群間における症例の内訳に関する検定	47
14.4	有効性評価及び有効性に関する評価項目	48
14.4.1	有効性の解析	48
14.4.2	有効性に関する主要評価項目	48
14.4.3	主要評価項目の有効性解析	48
14.4.4	有効性に関する副次評価項目	48
14.5	安全性に関する評価項目	49
14.5.1	安全性に関する評価解析方法	49
14.5.2	機器の不具合、安定性に関する評価	49
15	治験実施計画書の作成、変更	49
15.1	治験実施計画書の作成	49
15.2	治験実施計画書の変更	49
15.3	治験実施計画書からの逸脱	49
16	症例報告書などの作成・提出	49
17	治験のモニタリング	49
17.1	原資料などの直接閲覧	49
17.1.1	原データの特定	49
17.1.1.1	症例報告書を原資料とする事項	50
17.1.1.2	同意の原データ	50
17.1.1.3	被験者自身による主観的歩行評価の原データ	50
17.1.1.4	医療従事者による歩行評価の原データ	50
17.1.1.5	心電図の原データ	50
17.1.1.6	筋肉 CT の原データ	50
17.1.1.7	妊娠検査結果の原データ	50
17.1.1.8	被験者登録の原データ	50
17.1.2	直接閲覧	50
17.1.3	原資料と症例報告書の整合性	50
18	倫理的及び法的事項	51
18.1	GCP 及び治験実施計画書の遵守	51
18.2	被験者に対する責務	51
18.3	被験者の秘密保護に関する事項	51
19	治験の品質管理及び品質保証	51
20	治験責任医師の責務	51
21	被験者に対する補償など	51
22	記録の保存	52
22.1	実施医療機関	52
22.2	治験審査委員会	52
22.3	治験調整医師からの通知	52
23	公表に関する取り決め	52

1 治験計画の経緯及び背景

1.1 対象疾患の治療開発の必要性

本治験の対象疾患である希少性神経・筋難病疾患は、脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、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、封入体筋炎（sIBM）、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー及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 各対象疾患の特徴、患者数、現在の治療法

1.2.1 脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy : SMA）

疾患概念：脊髄性筋萎縮症（SMA）は、脊髄の運動神経核である前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、I 型（OMIM#253300）、II 型（OMIM#253550）、III 型（OMIM#253400）、IV 型（OMIM#27115）に分類される。I、II 型の 95%に SMN（survival motor neuron）遺伝子欠失が認められ、III 型では約半数、IV 型では 1~2 割において SMN 遺伝子変異を認める。

有病率など：我が国では、乳児期~小児期に発症する SMA I 型~III 型は 10 万人あたり 1~2 人と考えられている。SMA IV 型の有病率はいまだ調査がなされていないが、I 型~III 型より稀である。成人に達した III 型と IV 型の症例のうち、補助でかろうじて歩行できる程度の患者数はさらに少ないと斎藤班で調査されてきた。

既存の治療法：根治療法はない。呼吸不全、栄養障害などに対する対症療法はあるが、疾患自体を改善させる治療法の報告はない。リハビリテーションプログラムによって運動機能が改善したという報告はない。関節拘縮、廃用性萎縮の予防の意味として、さらに必要時に障害された筋を日常生活に活かせるようなリハビリテーションプログラムが実施されるのみである。

予後：I 型は人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合 2 歳までに死亡する。II 型は呼吸器感染、無気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。III 型、IV 型は生命的な予後は比較的良好である。

参考文献：

- 1) 脊髄性筋萎縮症、難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/285>
- 2) Wadman RI, Bosboom WMJ, van der Pol WL, van den Berg LH, Wokke JHJ, Iannaccone ST, Vrancken AFJE, Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III, Cochrane Summaries, Published Online: April 18, 2012, <http://summaries.cochrane.org/CD006282/drug-treatment-for-spinal-muscular-atrophy-types-ii-and-iii>
- 3) Prior TW, Russman BS. Spinal muscular atrophy. GeneReviews, Published Online: January 27, 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>

1.2.2 球脊髄性筋萎縮症（Spinal and Bulbar Muscular Atrophy : SBMA）

疾患概念：X 染色体長腕近位部に位置する、アンドロゲン受容体遺伝子第 1 エクソン内にある CAG の繰り返しが、38 以上に異常延長していることが原因となり、通常成人男性に発症する、遺伝性下位運動ニューロン疾患である。四肢の筋力低下および筋萎縮、球麻痺を主症状とし、女性化乳房など軽度のアンドロゲン不全症や耐糖能異常、高脂血症などを合併する。筋力

低下の発症は通常 30~60 歳ごろで、経過は緩徐進行性である。

有病率など：有病率は 10 万人あたり 1~2 人程度と推計される。

既存の治療法：有効な治療法は確立していない。症状の進行に応じた運動療法とともに、嚥下予防などの生活指導を行い、耐糖能異常、高脂血症などの合併症に対して治療を行う。男性ホルモン抑制療法について臨床試験が進められている。本症の筋力低下は緩徐進行性で、発症 10 年程度で嚥下障害が顕著となり、発症 15 年程度で歩行不能となり車イス生活を余儀なくされる。リハビリテーションプログラムによって歩行能力が改善したという報告はない。

参考文献：

- 1) 中島孝、伊藤博明、会田泉、小澤哲夫、木下悟、近藤浩、筋ジストロフィー診療の現状 - 診断から治療まで その 1 (症状から検査へ)、超音波検査技術 34 (6) : 688-698 2009

1.2.3 筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis : ALS)

疾患概念：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、大脳の運動野にある Betz 巨細胞から脊髄の前角に到る上位運動ニューロンと脊髄前角から筋肉に到る下位運動ニューロンの両者が侵される神経変性疾患である。ALS は常に進行性の経過をたどり、呼吸筋を含む全身の随意筋の麻痺をきたし、呼吸補助を行わなければ、患者は発症 2~5 年後に呼吸不全で死亡する難病である。ALS の多くは遺伝性が確認できない孤発症例で、その病因は不明である。一方、5~10% の症例は家族歴を有する家族性 ALS (遺伝性 ALS) であり、その一部で 10 以上の原因遺伝子が同定されているが、多くの家族性 ALS の原因遺伝子は未同定である。

有病率など：ALS の有病率は人口 10 万人あたり 2~7 人と報告されている。人種差や地域差はないとされているが、我が国の紀伊半島は、ALS の高集積地として知られている。高集積地であったグアム島では、現在 ALS の発症は著減した。

既存の治療法：リルゾールが唯一の治療薬として認可されているが、数か月程度の進行抑制効果があるにすぎず、根本的な治療法はないのが現状である。経口摂取不良による栄養障害には、経鼻あるいは経皮的に経管栄養が行われることが多い。また呼吸不全に対しては、患者の選択により非侵襲的あるいは侵襲的な呼吸補助が行われる場合もある。リハビリテーションプログラムは、疼痛・拘縮予防や嚥下・構音障害に対して行われる。リハビリテーションプログラムによって歩行能力が改善したという報告はなく、リハビリテーションプログラムは筋力を改善する目的で行うことはない。下肢筋力低下による歩行障害に対しては、車椅子等の機器の使用を勧めるのみである。

参考文献：

- 1) 筋萎縮性側索硬化症、難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/214>.
- 2) ALS 治療ガイドライン 2002 臨床神経学 42 巻、p669-719、2002
- 3) Amyotrophic Lateral Sclerosis. London: Brown RH Jr., Meininger V, Swash M, eds, Martin Dunitz, 2000: 2

1.2.4 シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth : CMT)

疾患概念：シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) は、一般的に四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明にともない中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきた。CMT は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。原因遺伝子が次々と明らかになり、その病態の解明が進んでいる。これまでに 40 種類以上の CMT 原因遺伝子が特定されている。CMT の約半数は PMP22 重複による CMT1A と考えられている。脱髄型 CMT の原因遺伝子として、PMP22、GJB1、MPZ など、軸索型 CMT の原因遺伝子として、MFN2、GAN1、TDP1、APTX、SETX などが報告されている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。今後、CMT の効率のよい診断シス

テムの開発、CMT データベースの構築、オーファンドラッグとしての治療法の開発が期待される。

有病率など：わが国では少なくとも約 2000 名（欧米では人口 2500 人に 1 人と報告されている）。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」研究代表者（中川正法）班で行った全国の関連医療機関計 1,841 施設を対象としたアンケート調査（回答 867 施設、有効回答率：47.2%）では、CMT 患者総数 509 例（男性患者 284 名、女性患者 225 名）の内、車椅子を常時使用する患者は 12%、一時的に使用する患者を含めると患者全体の約 20%に車椅子が必要だった。寝たきり状態の患者は 1%だった。

既存の治療法：根治療法はない。CMT の治療には、理学療法、手術療法があるが、リハビリテーションプログラムによって運動機能が改善したという報告はない。必要時に、障害された筋を日常生活に活かせるようなリハビリテーションプログラムが実施されるのみである。

参考文献：

- 1) シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル
- 2) CMT 診療マニュアル編集委員会編、金芳堂、京都、2010.
- 3) CMT mutations. <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>
- 4) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」 <http://www.cmt-japan.com/index.html>
- 5) シャルコー・マリー・トゥース病、難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/2510>

1.2.5 遠位型ミオパチー

疾患概念：一般にミオパチーは近位筋が優位に障害されることが多いとされるが、遠位筋が優位に障害されるものを遠位型ミオパチーと呼ぶ。日本では縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）と三好型遠位型筋ジストロフィー（三好型）が主な病型であり、どちらも日本で初めて報告された。DMRV は UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) が原因遺伝子であり 10 歳台後半から成人早期に下腿前面の筋が最初に障害されることが多い。筋力低下は進行し徐々に全身に広がっていく。筋病理は縁取り空胞の出現を特徴とする。三好型は *dysferlin* が原因遺伝子であり 10 歳台後半から成人早期に下腿後面の筋が最初に障害されることが多い。筋力低下は進行し徐々に全身に広がっていく。筋病理は筋線維の壊死と再生の目立つジストロフィー様変化である。

有病率など：DMRV の我が国の患者数は国立精神・神経医療研究センターの推定で約 150~400 人である。三好型の有病率に関するデータはないが極めて希少な患者数であると考えられている。

既存の治療法：根治療法はない。呼吸不全などに対する対症療法はあるが、疾患自体を改善させる治療法の報告はない。リハビリテーションプログラムによって運動機能が改善したという報告はない。必要時に、障害された筋を日常生活に活かせるようなリハビリテーションプログラムが実施されるのみである。

参考文献：

- 1) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E, Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 51: 141-155, 1981
- 2) Miyoshi K, Kawai H, Iwasa M, Kusaka K, Nishino H, Antosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. *Brain* 109: 31-54, 1986
- 3) Nishino I, Noguchi S, Murayama K, Driss A, Sugie K, Oya Y, Nagata T, Chida K, Takahashi T, Takusa Y, Ohi T, Nishimiya J, Sunohara N, Ciafaloni E, Kawai M, Aoki M, Nonaka I. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 59: 1689-1693, 2002
- 4) Liu J, Aoki M, Illa I, Wu C, Fardeau M, Angelini C, Serrano C, Urtizberea JA, Hentati F, Hamida MB, Bohlega S, Culper EJ, Amato AA, Bossie K, Oeltjen J, Bejaoui K,

McKenna-Yasek D, Hosler BA, Schurr E, Arahata K, de Jong PJ, Brown RH Jr. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. Nat Genet 20: 31-36, 1998

- 5) 米川貴博、西野一三 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに対する治療戦略、神経内科 76: 372-378, 2012

1.2.6 封入体筋炎 (sporadic Inclusion Body Myositis : sIBM)

疾患概念：封入体筋炎 (sIBM) は臨床的には緩徐進行性の経過で四肢、特に大腿部や手指・手首屈筋をおかす疾患であり、筋への炎症性細胞浸潤、特に非壊死線維への浸潤と筋線維の縁取り空胞により筋病理学的に診断される。筋への炎症性細胞浸潤があるが、副腎皮質ステロイドによる効果はないかあっても一時的である。以前、筋肉の遅発性ウィルス感染症と推定されたが、現在はこの考え方は否定されている。封入体筋炎という病名が初めて使われたのは1971年でその後、筋線維内にアミロイドが存在すること、封入体にはアミロイド前駆たんぱくやリン酸化タウが証明できることなど、アルツハイマー病との相同性が指摘されるようになっていく。蛋白分解経路の異常の病態への関与が示唆される。他の免疫疾患合併の報告はあるが、悪性腫瘍の合併については皮膚筋炎や多発筋炎のような関連はないと考えられている。多くの症例では四肢・体幹筋の筋力低下の進行により、歩行障害となり、その後、寝たきりとなり、最終的には肺炎などにより死亡する。

有病率など：欧米では100万人あたり5~10人とされる。難治性疾患克服研究事業「封入体筋炎 (IBM) の臨床病理学的調査及び診断基準の精度向上に関する研究」班 (研究代表者 青木正志) での調査によると本邦での推患者数は1000人前後と考えられる。

既存の治療法：免疫グロブリン大量療法の報告があるが、有効性は証明されていない。リハビリテーションプログラムで歩行機能が改善したという報告はない。

参考文献：

- 1) Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. Lancet Neurol. 2007;6:620-31.
- 2) Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. J Neurol. 2012;259:554-6.

1.2.7 先天性ミオパチー

疾患概念：先天性ミオパチーは有病率が不明な極めて希な疾患だが、NICU (新生児集中治療室) で人工呼吸器と経管栄養が必要となる重症乳児型がある一方で、全年齢にあり、良性先天型、成人発症型がある。発症年齢が高くなるほど、緩徐進行性であり症状が軽くなるが、いずれも、進行性の治療不能な疾患であり、歩行不能となる特徴がある。筋病理学的にネマリンミオパチー、セントラルコア病、ミオチューブラーミオパチー、中心核ミオパチー、先天性筋線維タイプ不均等症、に分類されるが、発症年齢、遺伝的特徴は単一ではなく、分子遺伝学レベルでの疾患単位の研究も不十分である。

有病率など：先天性ミオパチーは有病率が不明な極めて希な疾患である。

既存の治療法：治療方法はなく、リハビリテーションプログラムによって歩行能力が改善したという報告はない。

参考文献：

- 1) 中島孝、伊藤博明、会田泉、小澤哲夫、木下悟、近藤浩、筋ジストロフィー診療の現状-診断から治療まで その1 (症状から検査へ)、超音波検査技術 34 (6) : 688-698 2009

1.2.8 筋ジストロフィー (Muscular dystrophy)

筋ジストロフィーは進行性の筋力低下、筋萎縮を呈する遺伝性筋疾患で、筋病理的に筋線維の変性・壊死を主病変とする疾患の総称であり、発症年齢、筋萎縮の特徴、遺伝形式、合併症

により様々な疾患がある。筋ジストロフィーは歴史的に原因不明、治療不能の難病とされてきた。現在では、多くの原因遺伝子異常が明らかとなっている。しかし、あらゆる、筋ジストロフィーには、現時点で治療はなく、症状をコントロールし適切に緩和することが目標とされている。

小児期に発症する X 連鎖劣性遺伝病のデュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) は人口 10 万人当たり 3~5 人発症する。運動発達の遅れを 2~3 歳で気づき、5 歳ころまでに、走るのが遅い、転びやすい、階段の昇降に手すりがあるなどの症状がおき発症に気がつき、10 歳前後で歩行不能となる。呼吸筋、心筋障害を合併し、介入しなければ 20 歳前に死亡する。ベッカー型筋ジストロフィー (Becker muscular dystrophy: BMD) は軽症型の DMD といえ、16 歳以降に歩行が不能になり、車いすが必要となる程度の筋力低下症状がおきる。DMD、BMD いずれも治療法はない。

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーでは翼状肩甲 (winged scapula) は肩甲帯付近の筋の萎縮により肩甲骨が突出し、翼のように見えるものをさす。顔面筋の筋力低下によって表情が乏しくなり笑顔がごこちなくなれば顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD) が疑わしい。FSHD は常染色体優性遺伝病であり、人口 10 万人あたり 0.2~0.5 人である。発症年齢は小児期から成人前まで幅広く、症状の程度に大きな幅がある。進行すると下肢も罹患し歩行障害となる。

先天性筋ジストロフィーは、出生時あるいは早期乳児期の時点で筋力低下が認められ、症状は進行性である。精神発達遅滞が合併する場合がある。関節拘縮など整形外科的問題、急性や慢性の呼吸機能障害、摂食嚥下障害、消化管機能障害、肥満ややせなど栄養学的問題がある。特徴的な遺伝子の同定が行われ、FCMD 遺伝子の異常によりおき、日本に多い福山型筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD)、ラミニン 2 (メロシン) の完全欠損を伴う先天性筋ジストロフィー (MDC1A)、ラミニン 2 (メロシン) の部分的欠損を伴う先天性筋ジストロフィー (MDC1B)、フクチン関連蛋白症 (MDC1C)、LARGE 関連筋ジストロフィー (MDC1D)、福山型筋ジストロフィー、Muscle-eye-brain disease (筋・眼・脳病)、Walker-Warburg (ウォーカー・ワルブルグ) 症候群、Ullrich (ウルリッヒ) 型筋ジストロフィー、Bethlem myopathy、Rigid spine muscular dystrophy、ラミン A/C 関連筋ジストロフィーなどがある。日本では、福山型先天性筋ジストロフィーは 10 万人に 2~4 人と言われる。しかし、いずれも治療法がなく、歩行が不能になる進行性の病気である。

肢帯型筋ジストロフィー (limb-girdle muscular dystrophy: LGMD) は DMD/BMD、FCMD や FSHD などの筋ジストロフィーを除外した残りの筋ジストロフィーに対して命名したもので、常染色体優性遺伝する LGMD1 と常染色体劣性遺伝する LGMD2 にわける。発症頻度は LGMD2 が桁違いに多い。代表的なものを以下にあげる。LGMD2A (calpainopathy) は成人発症例もある。

LGMD2B (dysferlinopathy) は肢帯型筋ジストロフィーの約 20% を占める。発症は 20~30 歳代が多く、緩徐進行性である。三好型ミオパチーと同様に腓腹筋、ヒラメ筋に特徴的な筋萎縮がおきる。ジスフェルリン欠損症であり、三好型ミオパチーとしてもいえる。三好型ミオパチーと対比される疾患は GNE 遺伝子変異縁取り空胞 (rimmed vacuole) を伴う遠位型ミオパチー (Distal myopathy with rimmed vacuoles: DMRV) である。LGMD2C、2D、2E、2F (sarcoglycanopathies) の臨床症状は DMD/BMD に似るが、常染色体劣性遺伝するサルコグリカン欠損症である。他の LGMD2 より重篤になり、呼吸不全、心不全がおきやすく、重症小児筋ジストロフィー (severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy: SCARMD) や悪性肢帯型と歴史的に呼ばれる。

筋強直性ジストロフィー (Dystrophia myotonica 1: DM1) は常染色体優性遺伝病で、性差なく全年齢で発症する頻度の高い疾患で、発症頻度は人口 10 万人に対して 5 人程度である。DMPK (myotonia dystrophica protein kinase) 遺伝子内にある CTG 繰り返し配列の延長により、DMPK 蛋白の発現低下によっておきる。この繰り返し配列の数が多いと若年発症、重症化する傾向がある。新生児期に発症する場合は、floppy infant となり、最初は人工呼吸器管理が必要となり NICU 管理が必要になる。成人発症では遠位筋優位の筋萎縮とミオトニアが特徴である。特有

の顔貌や白内障、知的障害、特徴的な性格、不整脈と心筋障害、糖尿病などの各種の合併症が重要である。治療法がない進行性の疾患で、歩行が不能になるが、対症療法のみが行われている。

リハビリテーションプログラムによって歩行能力が改善したという報告はない。

参考文献：

- 1) 中島孝、伊藤博明、会田泉、小澤哲夫、木下悟、近藤浩、筋ジストロフィー診療の現状-診断から治療まで その1(症状から検査へ)、超音波検査技術 34(6)：688-698 2009
- 2) Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al. and the International Standard of Care Committee for congenital muscular dystrophies. Consensus Statement on congenital muscular dystrophies. J Child Neurol 25: 1559-81,2010

1.3 生体電位駆動型装着型ロボット HAL-HN01 の研究開発の経緯

筑波大学大学院のサイバニクス・システム工学者（筑波大教授、サイバニクス研究センター長、内閣府最先端サイバニクス研究コア研究統括）の山海（sankai）は、先行研究において、Cybernetics, Mechatronics, Informatics を中心に構成された人・機械・情報系の融合複合システムを扱うことのできるサイバニクス（Cybernetics）技術を駆使して、人の動作意思に対応した筋電図等の生体電位信号を用いて人の運動機能を補助する生体電位駆動型装着型ロボットの研究開発を行ってきた（後述の iBF 仮説を参照）。

人が体を動かそうとする際、その運動意思は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、最終的に筋骨格系が動くことになる。その際、微弱な生体電位信号が皮膚表面で検出される。HAL は、この微弱な生体電位情報や当該ロボット内部に組み込まれたセンサー情報（床反力、関節角度、加速度情報）を処理し、運動意思に応じてリアルタイムに身体動作補助に必要なモータトルクを生成させて身体動作を補助する。HAL は身体に密着しているため、装着者の意思によって HAL が駆動すると同時に、HAL は脚などの装着部位を動かすことになり、筋紡錘にある Ia 求心性ニューロンの信号が運動神経、脊髄を経て脳に戻ることになる。これによって、【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・神経系と身体と 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ことになる。これがサイバニック随意制御であり、2つの制御系からなるサイバニック治療制御系の特徴的治療制御方式である。また、重度の運動機能障害を呈する場合、特に、生体電位信号が検出できないような状態では、サイバニック随意制御が機能しないため、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が機能する。重心が支持脚にかかっている場合には、支持脚が安全に身体を支持できるよう力学的観点からロボットが自律的に支持脚の維持を補助することも実現できる。急性期などに見られる完全に身体が麻痺した状態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、身体の運動機能の状態に応じて生体電位信号の振幅や信号特性なども変化してくるため、サイバニック随意制御とサイバニック自律制御が混在して機能するサイバニックハイブリッド制御は柔軟な対応が可能な治療制御として機能することになる。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。

HAL の基礎研究は、1991 年から文部科学省の科学研究費補助金によって始まり（文部科学大臣および局長が国会答弁においても当該研究補助金の開始時期について説明）、その後、経済産業省の独立行政法人である NEDO、および、厚生労働省の科学研究費補助金によって研究開発が進められてきた。現在、内閣府の FIRST 最先端研究支援プログラムとして研究開発が加速されている。基礎研究から社会実装に至るまでの全プロセスを通じて、iBF 仮説の提唱と証明を研究開発の中核に据えてきた。治験推進は、当該 iBF 仮説の重要な証明プロセスとも重なり、HAL の研究開発の観点からも、極めて重要なものであり、慎重に進めるべきものと考えている。このような流れについて、内閣府に対しても、下記の iBF 仮説とその証明について、

以下のような説明を行ってきた。

HAL に関する基本的な仮説は、『動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行うロボットスーツを用いると、HAL の介在によって、HAL と人の中枢系と末梢系の間でインタラクティブなバイオフィードバックが促され、高齢化に伴い増加してくる神経・筋難病疾患患者の中枢系と末梢系の機能改善を促進することができる』ということである。このような仮説 (iBF 仮説: interactive Bio-Feedback 仮説) に基づき、小動物を用いて神経系と運動系の相互作用の検討を行い、機能的電気刺激を想定してヒト歩行支援へ介入する手法を提案している (Sankai et al., 1998)。その後、ヒトの運動意思の取得に生体電位信号を用いて動作する装着型ロボットである「HAL」を開発した (Kawamoto, Sankai et al., 2002)。さらに、ヒトの随意的な運動意思及び機械系の自律動作を組み合わせたハイブリッド制御を組み込んだ「ロボットスーツ HAL」へと発展し、下肢に障害を持つ被験者を対象として有効性を示してきた (Suzuki et al., 2007)。(図 1 を参照)

【iBF (interactive Bio-Feedback) 仮説とその証明】

【目標】 当該研究開発では、これまでの経緯に基づいて、以下の仮説を実証し、これまで世界に存在しなかった「新医療機器」として当該装置を社会で実際に活用できるようにすることを目標としている。

【iBF 仮説】 動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行うロボットスーツを用いると、「HAL の介在によって、HAL と人の中枢系と末梢系の間でインタラクティブなバイオフィードバックが促され、高齢化に伴い増加してくる神経・筋難病疾患患者の中枢系と末梢系の機能改善を促進することができる」

【成果】 研究初期の段階では、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・技術を研究開発し、健常者で基本原理の確認を行ってきた。ロボットが人の意思に従って動作を補助できるという点で、世界初の技術であり、これを用いると、神経・筋難病疾患に対する治療分野の開拓が期待できる。個別事例については良い効果を示すことはできていたが、患者の病名や症状に応じて何をどのようにすれば適切な治療効果がでるかについて系統的に捉える必要があり、筑波大学の医学系とともに探索的研究を UMIN 登録して実施してきた。

FIRST 山海プロジェクトでは、実験室レベルで健常者を用いて試した程度のものではなく、対象となる患者に対して世界水準での原理的・統計学的な臨床的効果効能について上記の「仮説」を「治験」という証明プロセス (公的に認められた証明プロセス) を経て、従来世界に存在しなかった原理を有する当該ロボットスーツが我が国の成果として新しい治療を提供する「新医療機器」として承認されることを成果としている。さらに国際連携を深めながら当該分野の開拓を進めている。

本治験の申請者の中島及び開発者の山海は 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~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性した神経・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 (以下、HAL-HN01) として完成させた。HAL-HN01 は上記アシストを可能とするために既存の HAL とは異なる特徴を有しており (後述の HAL-HN01 の特徴を参照)、意図した効果を得るために必要な性能は非臨床試験によって確認された (後述の意図した効果を得るために必要な性能を参照)。また、転倒や骨運動器の傷害予防の検討を含めて「ISO 14971:2007 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に基づくリスクマネジメントを実施し、全てのリスクが受容可能であることを確認済みである。2011 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)で治験準備研究をおこなってきた。

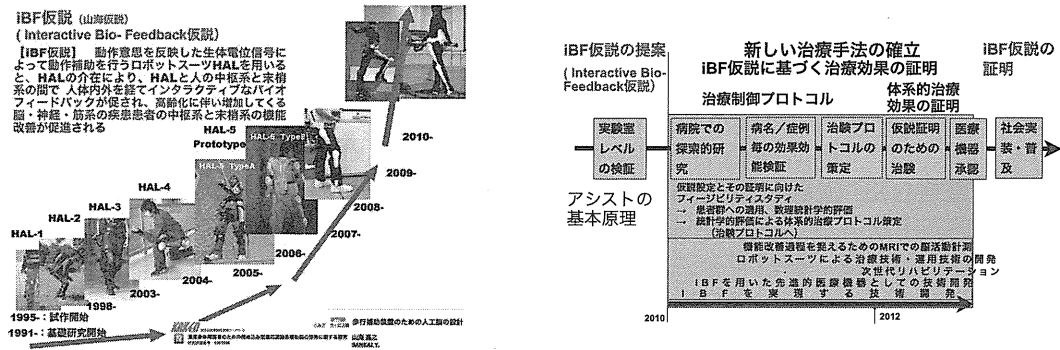


図1 研究開発の経緯 (左) と治験に向けて (右)

【HAL-HN01の特徴】

HAL-HN01 は、神経・筋難病疾患患者の治療に用いるための機能や構造を有し、医療機器として承認を得るために必要な法令や規制要求に従って設計・開発された機器である。新規に設計・開発されたHAL-HN01と既存のHAL福祉用及びHAL福祉用を改良した研究用HAL(以下HAL福祉用等)の間には特徴的な差異がある。まず、HAL-HN01には神経・筋難病疾患等に見られる特徴的な信号の検出・処理が可能な信号処理機能が実装されている。さらに、HAL-HN01では操作者が、医療の場において必要な処置を行いながら機器の操作を行えるように操作インターフェースとして機器本体上にコントローラを有する。コントローラ上の画面には信号処理後の時系列波形が表示されるため、患者の生体信号の状態を参考にしながら、患者に応じた機器の設定を行うことができる。また、HAL-HN01は疾患により筋力が低下し筋萎縮が高度な患者の歩行アシストを行うために、患者の脚に添わせた後に装具のように固定可能なフレーム調整機構、底屈を抑制可能な足関節機構、立位時の膝折れを抑制可能な脚部構造を有する。

【意図した効果を得るための性能】

意図した効果を得るために必要な性能の確認を目的として、生体信号の計測と信号処理、機器の制御、及び、機器の動作等の性能についての非臨床試験が、治験機器提供者であるCYBERDYNE株式会社においてISO 13485:2003「医療機器における品質マネジメントシステム」に従ったプロセスにより実施された。機器内部における生体信号を計測してアシストトルクを出力する機能(図2)を踏まえて以下のA、B、Cの各性能に関する試験が実施され、試験結果(試験記録一覧参照)から機器の性能が臨床試験を開始するにあたって十分であることが確認された。

- (A) 信号計測部の性能(生体信号の計測と信号処理の性能)の確認
- (B) 駆動部の性能(機器の動作等の性能)の確認
- (C) 機器の制御と動作等の性能の確認

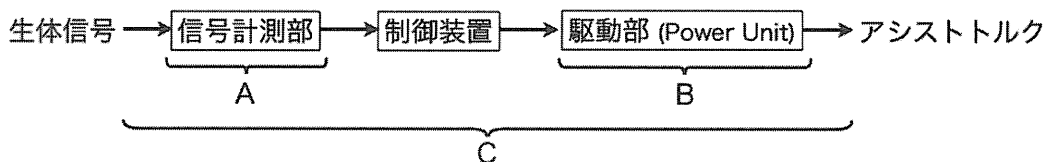


図2: 機器内部における生体信号を計測してアシストトルクを出力する機能

A、B、C それぞれの詳細についての説明及び対応する試験記録番号を以下に示す。

(A) 信号計測部の性能

信号計測部で行われる生体信号の計測と信号処理に関する設計仕様は信号処理の基礎理論、HAL に関するこれまでの研究結果（主要参考文献：[1-3]）及び HAL 福祉用等の実績から設定した。非臨床試験においては、疑似生体信号生成装置を用いて本機器へテスト用信号を入力し、信号計測部内で処理された信号と理論値との比較を行い、仕様を満たすことを確認した。また、一定時間の信号処理を行い仕様通りの信号サンプリング性能であることを確認した。これらの試験により、信号計測部の性能が設計仕様を満たすことが確認された。

（試験記録番号：HT01-DV-032、HT01-SI-010）

(B) 駆動部の性能

駆動部の設計仕様は、HAL に関するこれまでの研究結果（主要参考文献：[2, 4]）、HAL 福祉用等の実績、及び、リスクマネジメントプロセスの結果から設定した。非臨床試験においては、駆動部の最大出力及び出力特性が要求仕様を満たすこと、ならびに、経年変化による特性の変化が設計仕様の許容範囲内であることを確認した。これらの試験により、駆動部の性能が設計仕様を満たすことが確認された。

（試験記録番号：U1-08548、U1-08677、U1-08693）

(C) 機器の制御と動作等の性能

本機器の制御の性能については、試験用の指令トルクを制御装置から駆動部に入力し、出力されたトルクが設計仕様を満たすことを確認した。また、設計開発担当者と医療従事者（理学療法士）により実際の使用シナリオを模擬した装着試験を行い、装着者の生体信号に基づく動作等に関する性能及び設計の妥当性を確認した。さらに、本機器と信号計測部、制御装置、駆動部の一部性能が同等である HAL 福祉用等を用いて実施されている臨床研究の結果（主要参考文献：[5-7]）の検討を行い、本機器の性能や設計の妥当性を確認した。これらの試験や妥当性確認により機器の制御と動作等の性能が設計仕様を満たすことが確認された。

（試験記録番号：HT01-TR-053、HT01-DV-022、HT01-ST3-002）

以上の非臨床試験の結果から、本機器における生体信号の計測と信号処理、機器の制御、及び、機器の動作等の性能が臨床試験を開始するにあたって十分であることが確認された。

試験記録一覧：

[HT01-DV-032] HT01 設定検査検証記録

[HT01-SI-010] A01-01 結合記録

[U1-08548] アクチュエータの最大トルクについての試験報告書

[U1-08677] ランニングトルク経年変化確認試験中間報告書

[U1-08693] ランニングトルク経年変化確認試験最終報告書

[HT01-TR-053] 実効出力試験記録

[HT01-DV-022] PEMS 検証記録

[HT01-ST3-002] PEMS 妥当性確認報告書

参考文献：

- 1) 新宮 正弘, 江口 清, 山海 嘉之, “バイオフィードバックを用いたポリオ経験者の筋神経系制御能力の改善とロボットスーツ HAL による麻痺肢動作支援”, 日本機械学会誌(C 編), 76 巻, 772 号, pp. 3630–3639, 2010.
- 2) Kawamoto H, Sankai Y, “Power assist method based on Phase Sequence and muscle force condition for HAL”, Advanced Robotics, Vol. 19, No. 7, pp. 717-734, 2005.

- 3) 林 知広, 岩月 幸一, 長谷川 真人, 田上 未来, 山海 嘉之, “自力運動困難な麻痺患者に対するロボットスーツを用いた新しい随意運動訓練—重度脊髄損傷患者への臨床適用—”, 生体医工学, Vol. 50, No. 1, pp. 117-123, 2012.
- 4) Kenta Suzuki, Gouji Mito, Hiroaki Kawamoto, Yasuhisa Hasegawa, Yoshiyuki Sankai: “Intention-Based Walking Support for Paraplegia Patients with Robot Suit HAL”, Advanced Robotics, Vol.21, No.12, pp.1441-1469, 2007
- 5) Kanako Yamawaki, Ryohei Ariyasu, Shigeki Kubota, Hiroaki Kawamoto, Yoshio Nakata, Kiyotaka Kamibayashi, Yoshiyuki Sankai, Kiyoshi Eguchi, and Naoyuki Ochiai, “Application of Robot Suit HAL to Gait Rehabilitation of Stroke Patients: A Case Study”, Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol. 7383, pp. 184-187, 2012.
- 6) 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—”, Proceedings of the 5th world congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, San Juan, Puerto Rico, June 15, 2011.
- 7) Kubota S, Nakata Y, Eguchi K, Kawamoto H, Kamibayashi K, Sakane M, Sankai Y, Ochiai N, “Feasibility of rehabilitation training with hybrid assistive limb (HAL) for patients with limited mobility”, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation (in press).

1.4 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. 単関節又は単脚モデルを利用して、ポリオや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、3. 間欠的使用により、希少性神経・筋難病疾患の筋力低下、筋萎縮などによる病気進行スピードを抑制する効果又は改善効果、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を考えた。これらの 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。

このため、本治験を立案した。

参考文献：

- 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) T.Nakajima, Neuroethics and QOL perspectives of cybernics technology, enhancement or palliation, towards clinical trial, Cybernics Technical Reports, Special issue on roboethics, p15-22, University of Tsukuba, 2011.
- 3) 中島孝、難病における QOL 研究の展開、保健の科学、51 (2)、83-92、2009.

2 治験の目的及び評価項目

2.1 治験の目的

「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。

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

主要評価項目

- ・2分間歩行テスト

副次評価項目

- ・10m歩行テスト
- ・患者自身による主観的歩行評価（Patient reported outcome measure：PRO）
- ・医療従事者による歩行評価
- ・徒手筋力テスト（MMT）
- ・ADL評価（Barthel index）
- ・HAL-HN01の使用に関する操作者の評価

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、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、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。

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

- ・有害事象の発現状況
- ・HAL-HN01の不具合等の発現状況
（動作モニタリングデータ（エラー履歴）のみで収集された情報は除く）
- ・生理学的検査（体重、脈拍数、血圧）
- ・12誘導心電図検査
- ・HAL-HN01の動作モニタリングデータ（エラー履歴）

2.3.2 安全性評価項目の設定根拠

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。

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。

3 対象

対象となる疾患病態を希少性神経・筋難病疾患における歩行不安定症とする。

含まれる疾患例として、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、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、封入体筋炎、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー及び診断が確定していないが、上記病態として同等と見なされ

るもの。

3.1 選択基準

- 1) 本人による文書同意が可能な患者。被験者が十分な同意能力をもっているが、原疾患の進行などにより書字が困難な場合は、被験者本人が治験参加に同意していることを確認の上、代諾者より文書同意を得ることとする。
- 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。
- 3) 治験責任医師又は治験分担医師による評価で過去 3 ヶ月間急激な歩行症状の変化がない患者。
- 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）。
- 5) 体重が 40~100kg、身長が 150~190cm 以内であり、HAL-HN01 の装着が可能な患者。但し、身長に関しては範囲外であっても、大腿長、下腿長、腰幅など身体サイズが合えば装着が可能な患者とする。
- 6) 治験期間中は治験実施スケジュールに沿った外来通院又は入院のいずれかが可能な患者。

【設定根拠】

1. 2. : 「医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）」に基づき設定した。
2. : 対象となる疾患及び本人からの文書同意取得を考慮し、満 18 歳以上とした。
3. 6. : 本治験の有効性評価に影響を与えることが予想されるため設定した。なお、3 の「過去 3 ヶ月間急激な歩行症状の変化がない患者」については、過去 3 ヶ月間の Barthel index の変化が 10 点未満を目安として判断する。
4. : 対象となる疾患病態を希少性神経・筋難病疾患における歩行不安定症としており、臨床評価の対象として適切な程度の歩行障害の患者を対象とするため設定した。
5. : HAL-HN01 装着患者の条件として設定した。

3.2 除外基準

- 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。
- 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。
- 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。
- 6) 重篤な肝障害、腎障害、心血管疾患を有する患者（重篤な疾患とは、厚生労働省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」におけるグレード 3 を参考に判断する）。
- 7) 根治していない悪性腫瘍がある患者。
- 8) 前観察期より、2 ヶ月以内に以下の治療を始めるか中止した患者。
新規の下肢に対する歩行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及び本治験対象疾患に対するあらゆる進行抑制効果を狙った薬物投与。
- 9) 前観察期より、3 ヶ月以内に骨折、打撲、外傷及びその他合併症により、入院治療を必要とした患者。

- 10) 妊娠中の患者、及び妊娠している可能性のある患者。また、本治験期間中に妊娠を希望する患者。
- 11) 皮膚疾患等により、HAL-HN01 生体電極を貼付できない患者。
- 12) 前観察期において、HAL-HN01 を装着し CVC モードによるアシストで股関節運動、膝関節運動を行えない患者。HAL-HN01 の床反力センサーが動作しない患者。
- 13) 前観察期以前 12 週間以内に他の治験に参加していた患者。
- 14) HAL 福祉用等を装着し、1 年以内に歩行訓練をした患者。
- 15) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不相当と判断した患者。

【設定根拠】

1. : 呼吸機能が低下している患者を除外するため設定した。
- 5.6.7.10.13.15. : 被験者の安全性への配慮から設定した。
- 2.3.4.8.9.14. : 本治験の有効性評価に影響を与えることが予想されるため設定した。
- 11.12. : HAL-HN01 を使用できない患者を除外するため設定した。

4 目標症例数

合計 30 症例 (A 群 15 症例、B 群 15 症例)

【設定根拠】

本治験は希少性難病を対象としているという側面より、集積可能症例数として、目標症例数は各群 15 症例の合計 30 症例とする。過去に公表されたデータは存在しないが、治験実施施設の実施経験では 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^{注1)}、並行群間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 12 症例、合計 24 症例となる。

本試験はクロスオーバー試験であり、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、以下により求められる^{注2)}。

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

n_c : クロスオーバー試験で必要な症例数

n_p : 並行群間比較試験で必要な症例数

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

σ_B : 被験者間分散

σ_W : 被験者内分散

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(表 2)。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験で必要な 12 症例は、クロスオーバー試験では治療期 1、治療期 2 の 2 種類の治療を繰り返すため、12(並行群間比較試験の必要症例数) / 2(治療の数)で、各群 6 症例(両群計 12 症例)となる。各群 15 症例(両群計 30 症例)でクロスオーバー試験を行った場合には、十分に 95%以上の検出力を確保できる。

本治験は希少性難病および機器の安全性に関するデータ収集の観点、および複数の基礎疾患に対する層別解析の可能性を考慮し、各群 15 症例(合計 30 症例)にて実施する。

表 2 被験者間/被験者内分散比と必要症例数の関係 (有意水準 0.05、検出力 0.90 と設定)

θ	0	0.5	1	1.5
nc	6	5	3	2

注 1) ホイスト単独による歩行訓練後においては、疲労により歩行速度が低下するケースもある。

注 2) 丹後俊郎・上坂浩之 編「臨床試験ハンドブック (朝倉書店 2006 年)」第 16 章

5 治験実施期間

2012 年 11 月 1 日～2014 年 3 月 31 日 (予定)。なお、おおよその症例数に達しない場合は、治験調整医師は治験期間延長の手続きを行う。

6 被験者の同意

6.1 同意取得時期

前観察期開始時まで文書同意を取得する。

6.2 同意の取得について

6.2.1 同意取得

治験責任医師又は治験分担医師 (以下、治験責任医師等) 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する。説明にあたり、治験責任医師等は、同意を得る前に、被験者が質問する機会を与え、かつ当該質問に十分に答え、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。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、本人の自由意思による同意を文書により同意書として得る。被験者の同意能力に問題はないが、原疾患の進行などにより書字が困難な場合、被験者本人が治験参加に同意していることを確認の上、代諾者より文書同意を得ることを認める。その場合、同意に関する記録とともに代諾者と被験者との関係を記載する。被験者が 20 歳未満の未成年者の場合は、本人による文書同意に加え、親権者、又は後見人による文書同意も必要とする。

同意書には説明を行った治験責任医師等が日付を記載して、これに署名又は記名捺印する。また、被験者本人 (代諾者) 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、これに署名又は記名・捺印する。

治験責任医師等は、同意説明文書及び複写式の同意書の写しを被験者本人に手渡し、同意書の原本を実施医療機関にて保存する。

6.2.2 被験者への説明事項

- (1) 治験が研究を伴うこと
- (2) 治験の目的
- (3) 治験の方法 (治験の試験的側面、被験者の選択基準、及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む)
- (4) 被験者の治験への参加予定期間
- (5) 治験に参加する予定の被験者数
- (6) 予期される臨床上的利益及び危険性又は不便 (被験者にとって予期される利益がない場合には、被験者にその旨を知らせなければならない)
- (7) 当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- (8) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び

治療

- (9) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- (10) 治験への参加の継続について被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者又はその代諾者に伝えられること
- (11) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- (12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者又はその代諾者が記名押印又は署名することによって閲覧を認めたことになること
- (13) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- (14) 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- (15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容（支払額算定の取決め等）
- (16) 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- (17) 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- (18) 被験者が守るべき事項
- (19) 治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項、各治験審査委員会の設置者の名称及び所在地、当該設置者に係る閲覧可能な情報等
- (20) 治験審査委員会の手順書等を確認することができ、治験審査委員会の手順書等を確認したい場合には申し出てほしいこと及び治験審査委員会の手順書等を実施医療機関等のホームページで公表している場合は当該ホームページのアドレスを、公表していない場合は一般の閲覧に供していること

7 治験で使用される機器について

7.1 被験機器

コード名：HAL-HN01

機器の仕様：治験機器概要書参照

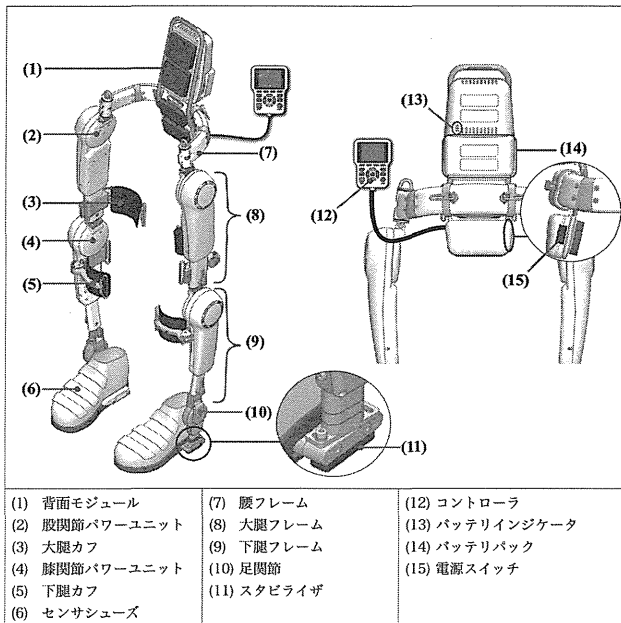


図 3 : HAL-HN01

制御モード：

アシストを行うために本装置には以下の3つの制御モードが搭載されている。

サイバニック随意制御モード（CVC：Cybernic Voluntary Control モード）

サイバニック自律制御モード（CAC：Cybernic Autonomous Control モード）

サイバニックインピーダンス制御モード（CIC：Cybernic Impedance Control モード）

これらのモードは関節ごとに設定可能であり、組み合わせて使用することが可能である。

CVCモードでは、本装置は生体電位信号の強度にもとづいてアシストトルクを制御する。本モードでは、関節ごとに、屈曲、伸展方向それぞれに対応した生体電位信号を計測する。

CACモードでは、あらかじめプログラムされた脚の動作パターンに合わせたアシストを行う。動作パターンは動作（立ち上がり～立位保持／立位保持～歩行）ごとに設定されている。

CICモードでは、関節の動きに応じた出力（インピーダンス制御）を行う。CVCモード、CACモードのような積極的なアシストは行わない。

詳細はHAL-HN01取扱説明書を参照のこと。

7.1.1 被験機器の装着及び操作

CYBERDYNE 株式会社（以下、治験機器提供者）が実施する「HAL-HN01 安全使用講習」を受講した理学療法士、作業療法士又は医師が、被験者に被験機器を装着・操作する。HAL-HN01の被験者への装着はHAL-HN01操作者が行う。

【設定根拠】

安全にHAL-HN01を使用するため、治験機器提供者が指定するインストラクターが講師となって実施する「HAL-HN01 安全使用講習」を受講した者のみがHAL-HN01を装着・操作に携われるよう規定した。