

13.2.2.3 治験の一部又は治験全体の中止・中断の手順

中止・中断する場合は以下の手順で行う。

- 1) 治験調整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各実施医療機関の治験責任医師を通じて実施医療機関の長に速やかに文書で通知する。
- 2) 治験調整医師と協議の上、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、治験調整医師が治験の一部又は治験全体の中止・中断を決定し、その旨を治験責任医師を通じて通知してきた場合、及び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、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。

14 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、解析の詳細は治験開始前に別途作成する統計解析計画書に規定する。主要評価項目の有効性評価に関して治験開始前に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治験実施計画書を改訂する（ICH ガイドライン E-9 に準拠）。副次評価項目及び探索的な解析方法の変更は治験総括報告書にその旨を明記する。

14.1 解析対象集団

最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）：

無作為割り付けされた全ての被験者のうち以下に抵触した被験者をのぞいた被験者集団とする。主要評価項目に関する測定で、治療期 1 又は治療期 2 において、前後の測定がなされていない場合。

安全性解析集団（All Subjects as Treated Set: ASaT）：

治験参加中（前観察期を含む）にホイスト又は HAL-HN01 を 1 回でも装着した全ての被験者集団とする。

治験実施計画に適合した集団（Per Protocol Set: PPS）：

主要評価項目の評価結果に影響を与える重大な選択基準又は除外基準に抵触した被験者をのぞいた被験者集団で、治療期 1 及び治療期 2 における前後の主要評価項目を測定終了したものとする。

14.2 解析の対象

有効性の主要解析対象集団は FAS とする。解析結果の頑強性を確認するために PPS に対して主要評価項目及び副次評価項目に関して有効性評価を行う。安全性評価は ASaT に対して行う。

14.3 群間における症例の内訳に関する検定

人口統計学的項目（人種、性別、年齢、体重、身長など）とベースライン値（疾患名、ADL、MMT など）は群ごとに要約し、比較検討する。連続変数は平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を示す。カテゴリ変数は群ごとに被験者数における割合を示す。スクリーニングされた被験者、FAS、ASaT、PPS の被験者数、脱落、中止などの主な理由を被験者数とともに示す。

14.4 有効性評価及び有効性に関する評価項目

14.4.1 有効性の解析

主要評価項目の解析は2群間の有意水準を両側5%とする。

14.4.2 有効性に関する主要評価項目

2分間歩行テストを主要評価項目とする。これは人の歩行機能評価における重要な評価指標であり、日常生活においては、歩行速度の改善も歩行持久力/歩行距離の改善も歩行機能の改善となる。したがって、本治験の歩行改善の指標は上記の改善が認められれば改善といえる。

14.4.3 主要評価項目の有効性解析

本治験の有効性評価の主要目的は「神経・筋難病患者が希少性神経・筋難病疾患に対してHAL-HN01を短期間、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による歩行改善を評価する」ことである。歩行機能の改善効果とは、前値からの変化率とする。

仮説：A群、B群の治療期1 (a_1+b_1) と、A群、B群の治療期2 (a_2+b_2) について、前値からの変化率には差がないという仮説に対して、検定を行う。変化率に有意差があり、治療期2 (a_2+b_2) が改善していれば、HAL-HN01の治療効果があるとする。この際に持ち越し効果を考慮した解析を実施する。(図8)

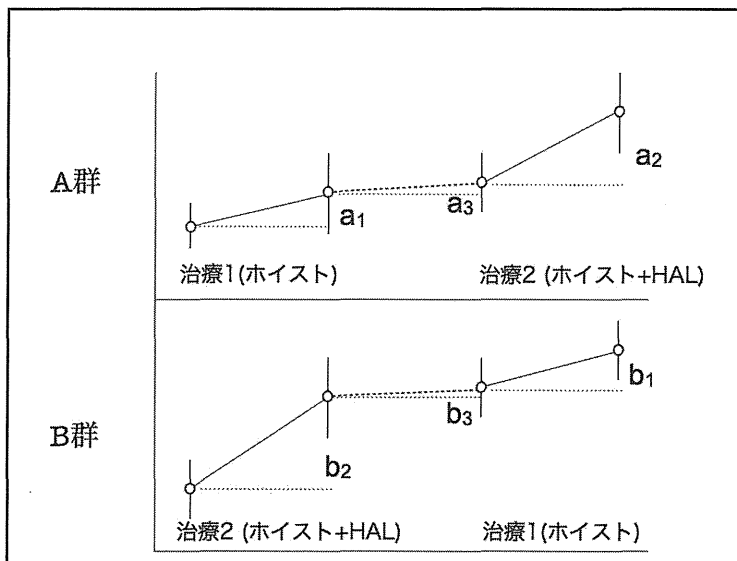


図8

14.4.4 有効性に関する副次評価項目

- ・10m歩行テスト
- ・患者自身による主観的歩行評価
- ・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

上記に関して主要評価項目の有効性評価で行った同一の時間ポイントで群間比較を行う。必要に応じて、患者自身による主観的歩行評価に対して、他の評価項目との関連の検討を行う。

14.5 安全性に関する評価項目

14.5.1 安全性に関する評価解析方法

有害事象

有害事象及び副作用について、割付群（A 群、B 群）ごと、及び治療期（治療期 1、治療期 2）ごとに有害事象の発現例数及び発現率を求める。また、有害事象を Primary SOC 及び PT に分類し、発現例数及び発現率を求める。

14.5.2 機器の不具合、安定性に関する評価

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）を事象ごとに発現件数を求める。また、動作モニタリングデータ（エラー履歴）について、項目ごとに発現件数を求める。

15 治験実施計画書の作成、変更

15.1 治験実施計画書の作成

治験調整医師は、被験機器の品質、有効性及び安全性に関する情報等、必要な資料を入手し、作成過程で多施設間の意見の調整を行いながら治験実施計画書の作成を行う。

15.2 治験実施計画書の変更

治験調整医師は、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。

治験責任医師等は、治験調整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を可能な限り早急に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提出してその承認を得る。なお、治験責任医師等は、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・提出

本治験においては、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、「症例報告書の作成変更又は修正の手引書」に基づき症例報告書を作成する。治験責任医師等は、1 次登録で適格と判定されたすべての被験者について、症例報告書を作成し、治験責任医師は記載内容を確認の上、記名捺印又は署名の上治験調整医師に原本を提出し、治験責任医師はその写しを保管する。

17 治験のモニタリング

17.1 原資料などの直接閲覧

17.1.1 原データの特定

診療録を原データとする。ただし、「17.1.1.1 症例報告書を原資料とする事項」に記す項目は症例報告書を原データとするが、診療録に記載がある場合は、診療録を原データとする。なお、通常診療録等の原医療記録に記載されない事項に関しては、症例報告書の記載自体を原データとする。

その他、原データとして指定する資料を下記 17.1.1.2 以下に特定する。

17.1.1.1 症例報告書を原資料とする事項

- (1) 選択・除外基準の確認に関する事項
- (2) 有効性評価（10m 歩行テスト、2 分間歩行テスト、MMT、Barthel index、HAL-HN01 の使用に関する操作者の評価）結果
- (3) 有害事象：事象名（臨床検査値の異常変動のみ）、重症度、重篤性、因果関係、コメント
- (4) 不具合：重篤性、因果関係、コメント
- (5) 生理学的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
- (6) 併用薬：投与経路、投与理由
- (7) 併用療法：療法名、実施理由
- (8) HAL-HN01 の動作モニタリングデータ（エラー履歴）：HAL-HN01 本体内に自動的に保存されるエラーコード及び発生日時の印刷物
- (9) 治験の中止に関する事項
- (10) 治験責任医師及び治験分担医師のコメント

17.1.1.2 同意の原データ

診療録に保管されている同意文書

17.1.1.3 被験者自身による主観的歩行評価の原データ

PRO VAS スケール用紙

17.1.1.4 医療従事者による歩行評価の原データ

視覚的歩行評価中央判定委員会における評価結果の報告書

17.1.1.5 心電図の原データ

心電図結果。ただし、正常・異常の判定、及び異常所見は症例報告書を原データとする。

17.1.1.6 筋肉 CT の原データ

筋肉 CT 検査結果。ただし、所見は症例報告書を原データとする。

17.1.1.7 妊娠検査結果の原データ

妊娠検査結果

17.1.1.8 被験者登録の原データ

1 次登録結果、2 次登録結果が表示されたブラウザ画面の印刷物

17.1.2 直接閲覧

実施医療機関の長及び治験責任医師は、治験調整医師が実施させるモニタリング、監査、並びに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、原資料等のすべての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならない。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。

17.1.3 原資料と症例報告書の整合性

モニターは、モニタリングに関する標準業務手順書に従い、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等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。

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、治験調整医師に提出する。また、その写しを実施医療機関で保存する。

18 倫理的及び法的事項

18.1 GCP 及び治験実施計画書の遵守

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療機器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「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省令第 36 号、改正平成 21 年 3 月 31 日厚生労働省令第 68 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

治験責任医師等は、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。治験責任医師等は、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等は、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 治験の品質管理及び品質保証

治験責任医師は、モニタリングに関する標準業務手順書に従い治験の品質を管理する。また、治験調整医師は、監査の実施に関する標準業務手順書に従い治験の品質を保証する。治験調整医師が指名した監査担当者は本治験が GCP、治験実施計画書及び手順書を遵守して行われているかを、通常のモニタリング及び治験の品質管理業務とは独立・分離して評価する。

20 治験責任医師の責務

治験責任医師は「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省令第 36 号、改正平成 21 年 3 月 31 日厚生労働省令第 68 号）」中の治験責任医師の責務及び本治験実施計画書に従い、治験を実施する。

21 被験者に対する補償など

本治験に起因して、被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講ずる。

本治験による被験者の健康被害に関し、被験者から実施医療機関に対し補償又は賠償の請求があった場合、又はなされる可能性がある場合、実施医療機関は直ちに治験調整医師へ連絡し、両者協力してその解決に当たる。

治験調整医師は、治験に起因して被験者に健康被害があった場合は、治験調整医師が定める「被験者の健康被害補償に関する標準業務手順書」に従って補償を行う。

本治験による被験者の健康被害であって、後に賠償責任が生じた場合には、当該賠償責任のある者の責任と負担において賠償を行う。

治験調整医師は、上記補償又は賠償のために保険に加入する。

22 記録の保存

22.1 実施医療機関

実施医療機関の長は、次に掲げる治験に関する記録（文書を含む。）を当該被験機器にかかる製造販売の承認を受ける日（当該治験により収集された臨床試験成績に関する資料が承認申請に添付されないことを知り得た日から3年が経過した日）又は治験の中止若しくは終了後3年が経過した日のうちいずれか遅い日までの間、適切に保存するものとする。なお、保存期間延長をする場合には、別途取り決めをする。

- 1) 原資料
- 2) 契約書又は承認書、同意文書及び説明文書その他 GCP の規定により実施医療機関に従事するものが作成した文書又はその写し
- 3) 治験実施計画書、治験審査委員会等から入手した文書その他 GCP の規定により入手した文書
- 4) 被験機器の管理その他の治験にかかる業務の記録

治験調整医師が治験に係る文書は記録を保存する必要がなくなった旨を通知するまで、本治験に係る文書又は記録を保存する。実施医療機関の長又は記録の保管責任者は、保存期間中にこれらの記録が紛失又は廃棄されることがないように、また、求めに応じて提示できるような措置を講じる。治験責任医師は、治験の実施に係る文書を実施医療機関の長の指示に従って保存する。

22.2 治験審査委員会

治験審査委員会の設置者は、治験調整医師が治験に係る文書又は記録を保存する必要がなくなった旨を通知するまで、本治験に係る文書又は記録を保存する。これらの記録は規制当局の求めに応じて提示できるようにしておかなければならない。

22.3 治験調整医師からの通知

治験調整医師は、実施医療機関の長又は治験審査委員会の設置者が保存すべき治験に係る文書又は記録について、その保存の必要がなくなった場合には、その旨を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の設置者に対して通知する。

23 公表に関する取り決め

本治験実施計画書に記載された未発表データなどの情報は、治験調整医師が所有権を有しているものであり、被験者から同意を得る場合を除き、治験調整医師の事前の文書による同意なしに第三者に開示することはできない。また、本治験の結果の一部又は全部を学会、雑誌など外部に発表する場合には、事前に治験調整医師の承認が必要である。

治験実施体制

1 治験調整医師

独立行政法人 国立病院機構新潟病院 副院長 中島 孝

〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号

TEL: 0257-22-2126 FAX: 0257-22-2380

[主な業務内容]

治験の実施並びにデータの作成、記録及び報告が、治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準並びにGCPを遵守して、倫理的な配慮のもとに科学的に適正に行われていることを確認し、治験実施計画書、症例報告書、同意説明文書案、治験総括報告書を決裁する。実施医療機関及び治験責任医師の調査・選定、治験実施計画書などに関する治験責任医師との合意、治験の適切なモニタリングなど治験に関する全般的な運営及び、管理についての責任を担う。また、治験機器概要書、治験実施計画書及び治験総括報告書などの作成及び改訂についての責任を担う。

- (1) 各種標準業務手順書に関する業務
- (2) 治験機器提供者からの情報提供等に係る業務
- (3) 厚生労働大臣への治験計画届書等の届出
- (4) 治験不具合等情報の取扱いに関する業務
 - ① 他の実施医療機関の治験責任医師への治験不具合等情報の通知に関する業務
 - ② 厚生労働大臣への治験不具合等情報に関する業務
- (5) 治験実施計画書等の作成等に関する業務
 - ① 治験実施計画書等（治験実施計画書、症例報告書の見本、説明文書及び同意文書の案、治験機器概要書、その他治験実施計画書に準ずる書類を含む）の作成等
 - ② 治験中に生じた治験実施計画書等の解釈上の疑義の調整
- (6) 治験期間中に起こった事態への対応に関する各実施医療機関の調整
- (7) 問題症例の取扱い、症例データの取扱いに関する各実施医療機関の調整
- (8) 各委員への委嘱業務及び各種委員会の運営業務等に係る調整
- (9) 治験機器の品質確保及び治験機器の管理に係る業務
- (10) 開発業務受託機関（CRO）等への業務委託に係る業務
 - ① モニタリング
 - ② 監査
 - ③ 総括報告書（案）の作成
 - ④ データマネジメント
 - ⑤ 統計解析

⑥ その他の業務

- (11) モニタリング及び監査に関する業務
- (12) 記録の保存等に係る業務
- (13) 治験の中止に係る業務
- (14) 総括報告書の作成に関する業務
- (15) 当該治験機器製造販売承認申請後の当局対応に係る業務
- (16) その他必要な治験業務に係る調整

2 被験機器提供者

CYBERDYNE 株式会社

〒305-0818 茨城県つくば市学園南 D25 街区 1

TEL: 029-855-3189 FAX: 029-855-3181

[主な業務内容]

HAL-HN01 の製造・管理・貸与を行う。また、HAL-HN01 の品質・有効性・安全性に関する情報を収集し、治験調整医師へ情報を提供する。

3 治験運営関係の委員会

3.1 疾患別の医学専門家

1) 脊髄性筋萎縮症専門家：

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 教授 斎藤 加代子

2) 筋萎縮性側索硬化症専門家：

自治医科大学内科学講座 神経内科学部門 教授 中野 今治

3) 遠位型ミオパチー、封入体筋炎専門家：

東北大学大学院医学系研究科 臨床神経学 教授 青木 正志

4) シャルコー・マリー・トゥース病専門家：

京都府立医科大学 神経内科 教授 中川 正法

5) 先天性ミオパチー、筋ジストロフィー専門家：

国立病院機構八雲病院 臨床研究部 臨床研究部長 石川 悠加

6) 臨床評価アドバイザー：

埼玉医大国際医療センター リハビリテーション科 教授 前島 伸一郎

[主な業務内容]

専門的立場から治験実施計画書に関して助言する。

3.2 安全性評価委員会

東北大学大学院医学系研究科 講師 伊藤 道哉

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 美馬 達哉

CYBERDYNE 株式会社 取締役 河本 浩明

[主な業務内容]

新たな安全性情報発生時に、当該事象について医学的評価（HAL-HN01 との因果関係を含む）を行い、治験調整医師の当該事象に関する評価・対応に対して助言を行う。

3.3 視覚的歩行評価中央判定委員会

委員長：国立病院機構八雲病院 臨床研究部 臨床研究部長 石川 悠加

委員：埼玉医大国際医療センター リハビリテーション科 教授 前島 伸一郎

国立病院機構八雲病院 理学療法士 三浦 利彦

[主な業務内容]

2 分間歩行テスト、10m歩行テストの際に撮影された動画像を用いて、医療従事者による歩行評価を行う。

事務局：メビックス株式会社

責任者：豊永 達則

〒107-0052 東京都港区赤坂 1 丁目 11 番 44 号 赤坂インターシティ

TEL: 0120-935-188 FAX: 03-6229-8945

[主な業務内容]

視覚的歩行評価中央判定委員会開催の日程調整、連絡、運営、議事録作成・保管等、委員会の補助業務を行う。

視覚的歩行評価中央判定委員会に関する手順書の作成を行う。

判定結果を取り纏め、治験調整医師へ報告する。

4 各実施医療機関および治験責任医師

1) 国立病院機構新潟病院 副院長 中島 孝

〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町 3 番 52 号

TEL: 0257-22-2126 FAX: 0257-22-2380

[主な業務内容]

実施医療機関における治験実施に係わる業務（治験実施計画書などに関する治験調整医師との合意、同意説明文書の作成、被験者の選定、同意説明文書を用いた治験内容の被験者への説明、被験者からの文書による同意の取得、症例報告書の作成及び提出、症例報告書に係わる記録の作成及び提出、重篤な有害事象及び不具合などの報告、記録の保存など）を行う。また、治験に関連する医療上のすべての判断に責任を担う。

5 治験の運営体制

5.1 医学統計アドバイザー

滋賀医科大学医学部 客員助教 澤口 信

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

TEL: 077-548-2222 FAX: 077-543-3858

[主な業務内容]

解析計画書の作成、統計解析の実施、解析報告書の作成、データベースの設計等、統計全般に関して、治験調整医師に対し助言を行う。

適宜登録センターより報告される群の名前を伏した割付状況（群ごとの被験者特性の分布）に基づき、割付調整因子あるいはその他の重要な予後因子に不均等が見られる場合には、割付方法の変更を対応策とともに治験調整医師に勧告する。

5.2 症例登録センター

メビックス株式会社

責任者：山田 幸雄

〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目11番44号 赤坂インターシティ

TEL: 03-6229-8934 FAX: 03-6229-8945

[主な業務内容]

症例登録時の症例の適格性の確認、症例登録結果の報告、治験責任医師又は治験分担医師へ、1次登録時および2次登録時の適格性に関する回答を行う。

5.3 割り付け責任者

メビックス株式会社

責任者：照井 崇之

〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目11番44号 赤坂インターシティ

TEL: 03-6229-8934 FAX: 03-6229-8945

[主な業務内容]

組み入れ被験者がA群またはB群になるかの、指示を行うことを主な業務とする。

5.4 モニタリング責任者及び担当者

アール・シー・アール株式会社

責任者：平安 亜紀、担当者：宮下 佐智子、池谷 早織、川辺 晴英

〒532-0011 大阪市淀川区西中島5丁目5番15号 新大阪セントラルタワー

TEL: 06-6390-3228 FAX: 06-6390-3226

[主な業務内容]

開発業務委託契約書に基づき、モニタリング業務を行う。

実施医療機関・治験責任医師の要件調査、治験の実施状況確認、症例報告書の回収・調査、直接閲覧の実施、必須文書の保存確認、定期的な実施医療機関へのモニタリングを行う。

5.5 データ管理責任者及び担当者

メビックス株式会社

責任者：山田 幸雄、担当者：宮坂 直樹

〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目11番44号 赤坂インターシティ

TEL: 03-6229-8934 FAX: 03-6229-8945

[主な業務内容]

症例報告書の設計、データベースの設計、データの入力・チェック・固定、データの検証・バリデーション、症例報告書の見本の作成及び改訂を行う。

5.6 解析責任者及び担当者

メビックス株式会社

責任者：橋本 弘隆、担当者：大橋 渉、酒井 美良、有川 和美

〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目11番44号 赤坂インターシティ

TEL: 03-6229-8934 FAX: 03-6229-8945

[主な業務内容]

解析計画書の作成、解析計画書に基づく解析の実施及び解析結果報告書を作成する。

5.7 監査責任者

メビックス株式会社

責任者：原 信次

〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目11番44号 赤坂インターシティ

TEL: 03-6229-8934 FAX: 03-6229-8945

[主な業務内容]

治験調整医師及び実施医療機関の治験実施体制、GCP 及び治験実施計画書の遵守状況の調査、直接閲覧による原資料等との整合性を調査する。

Ⅲ. 分担研究報告

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

研究分担者 青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科 教授

研究要旨

希少疾患（難病）に対する創薬、医療機器、再生医療の開発は、社会から最も切望されている課題の一つである。その治験を担うのは多くの場合は大手製薬企業とは限らず、大学病院などのアカデミアが主体となる医師主導治験が選択されることが多い。この場合は費用の問題もあり、元々患者数が少ないために困難である被験者（治験を受ける患者）のリクルートがさらに困難となる。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を開始するに際しては患者会などと協力して治験の被験候補者をリクルートすることが重要な課題である。

共同研究者

加藤昌昭（東北大学病院神経内科）

割田 仁（東北大学病院神経内科）

川内裕子（東北大学病院神経内科・徳洲会病院
ALS ケアセンター）

佐藤裕子（東北大学病院地域医療連携センター）

の疾患も「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」の対象疾患となっている。

（倫理面への配慮）

患者個人情報はいらないで研究を行った。

A. 研究目的

希少疾患に対する治験はいわゆる大手製薬メーカーが担うとは限らず、医師主導治験あるいはベンチャー企業と大学病院の共同開発の形態をとることが多い。この場合、費用の問題もあり、元々患者数が少ないために困難である被験者（治験を受ける患者）のリクルートが、さらに困難となる。

B. 研究方法

東北大学病院で施行した縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）に対する医師主導治験（フェーズ I 試験）あるいは同院で現在施行中の筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する肝細胞増殖因子（HGF）治験（フェーズ I 試験）における患者エントリーの状況を検証した。いずれ

C. 研究結果

遠位型ミオパチーに分類される DMRV はわが国で約 300 名程度の患者しかいない希少疾患であり、これまでに確立した治療法はない。一方で、国立精神神経医療研究センターの西野らが動物モデルにシアル酸を補充することで症状の改善に成功し、治療法の開発が期待されている。シアル酸（N アセチルノイラミン酸）を用いた DMRV に対するフェーズ I 試験（第 1 段階）は東北大学病院にて医師主導治験として行われた。被験者は 6 名であったが、遠位型ミオパチー患者会のメーリングリストのよる呼びかけにて全国から患者を登録してもらうことができた。現在、徐放化製剤および用量を増やした追加フェーズ I 試験を計画中である。

ALS も治療法が確立していない難病である。
企業による治験も行われているが、東北大学病院
では強力な神経再生作用をもつ、HGF を用いた
治療法の開発をベンチャー企業と共同で進めて
いる。

2011 年 6 月に治験届を提出し、同 7 月からフ
ェーズ I 試験を開始した。試験開始にあたっては
東京で記者会見を行い、情報提供に努めた。開始
当初は全国から問い合わせがあったが、その後、
患者・主治医からの問い合わせは徐々に少なくな
り、エントリーに苦勞している。

D. 考察

遠位型ミオパチーあるいは ALS などの進行
性難治性疾患に対するロボットスーツ HAL の
臨床応用が期待されているが、全国の患者へど
のように治験の情報を伝えていくかは重要な問
題である。患者会が協力して治験の被験候補者
を登録するシステムなどの構築が求められる。

E. 結論

「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」を進め
る上で、さらに広く実用化されるためにも患者会
などと協力して治験を進めることが重要な課題
である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 石川悠加 国立病院機構八雲病院小児科

研究要旨

当院で診療している小児期発症の希少性神経・筋難病性疾患患者 200 例において、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）の治験実施計画に参加できる患者の選定をした。除外基準に抵触しないわずかな患者でも、治験のスケジュールのために勤務の都合をつけることが困難であるなど、選定は容易ではない。

共同研究者

三浦利彦（国立病院機構八雲病院理学療法部）

A. 研究目的

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）の治験実施計画に参加できる患者を選定する。

B. 研究方法

当院入院または外来で診療している希少性神経・筋難病性疾患の中から、治験対象、選択基準、除外基準をあてはめ、医師と理学療法士で、治験参加が可能な症例を検討する。

C. 研究結果

当院入院外来で診療している小児期発症の希少性神経・筋難病性疾患患者 200 例中、18 歳以上で、ホイストまたは歩行器で歩行できる小児期発症の希少性神経・筋難病性疾患患者は、ベッカー型筋ジストロフィー2 例、先天性ミオパチー1 例、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー1 例、シャルコー・マリー・トゥース病 1 例であった。

ベッカー型筋ジストロフィー2 例は、当院からは 100km～200km の場所に住んでおり、会社や店に勤務しており、治験のために勤務を休んで通院することは困難と考えられた。

先天性ミオパチー1 例、ウルリッヒ型先天性筋

ジストロフィー1 例は、当院から 1000km 以上離れた地から、非侵襲的陽圧換気療法や呼吸リテーションのために当院を年に 1 回は訪れている。1 例は、1 週間から 1 ヶ月程度の入院をすることも何回かあった。しかし、両者とも、昼間の覚醒時にも非侵襲的陽圧換気療法をしているため、除外基準の“歩行時に人工呼吸器を必要とする方”となるため、治験に参加できない。

シャルコー・マリー・トゥース病の例は、当院に長期入院し、しばらく家族とは疎遠になっている。難聴があり、家族と疎遠のせいか頑固な面があり、除外基準としての“治験担当医師の指示に従えない方”になる可能性があり、慎重に検討している。

新たな対象患者、希望患者について、大学などの関連機関に連絡し、紹介を依頼している。

D. 考察

神経筋疾患では、疾患によっては運動機能発達期に歩行の改善を認める疾患もあるが、多くは疾患の進行および加齢に伴い、歩行機能低下を認める。この歩行の維持改善効果の可能性のある新しい医療機器の治験参加例を選定するにあたって、除外基準に抵触しない例が、当院で診療している患者のうち、わずかであった。さらに、実際に治験参加が可能かどうかの点では、遠隔から通院しており、勤務の都合で長期入院や短期間に複数回

の通院は困難であった。新たに、治験参加可能な患者の受診が待たれる。

E. 結論

当院で診療している小児期発症の希少性神経・筋難病性疾患患者において、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）の治験実施計画に参加できる患者の選定は、容易ではない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 井手口 直子 帝京平成大学薬学部 准教授

研究要旨

下肢装着ロボットであるHALの治験については、対象が歩行障害のある患者であり、チーム医療・介護の全人的なケアが必要である。また、今回の治験の評価の一部にPRO（Patient Reported Outcome）を導入するにあたり、ケアの質向上のためには、かかわる医療従事者及び患者自身の理解も不可欠である。今回、患者支援団体、医師、看護師、薬剤師からなる広報班として、医療従事者を対象とした啓発活動を行った。1つは今回の医師主導治験の背景と理解、患者レジストリの有用性を理解してもらうセミナー、もう2つは主観的QOL測定の手法であるSEI-QoLDWの手法を理解、習得するセミナーを実施した。参加者のアンケートデータ等から、今回の3回のセミナーの実施は、既存の概念の枠を超え、患者主体のケアへの意識付け、そして本治験の理解に有効であったと考える。

共同研究者

中山優希（公財東京都医学総合研究所）

松田千春（公財東京都医学総合研究所）

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）

今井啓二（ICT サポート救助隊）

仁科恵美子（ICT サポート救助隊）

A. 研究目的

本医師主導治験の対象者は、難治性稀少疾患の歩行障害の患者であり、治癒を治療の目標としづらい領域である。QOLの測定時、客観的な視点で一元化する方法をこの領域の患者に適用すると、時として「死」よりも低い評価値がでて、ケアの視点を失うだけでなく、医療の配分の視点で切り捨てられる危険をはらんでいる。

またケアする側の医療従事者も患者の主観的QOLについて学ぶ機会が少なく、「燃え尽き症候群」に結び付きかねない。

我々は、患者に関わる医療従事者の啓発を目的とし、代表的な患者の報告するアウトカム

（PRO: Patient reported outcome）とされる、アイルランドで開発された患者の主観的評価法としての「SEIQoL」の演習を通して医療従事者がPROおよびSEIQoL（The Schedule for the evaluation of the individual Quality of Life）について学ぶワークショップを、日本緩和医療薬学会、日本医療薬学会、そしてH24年度厚生労働省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」橋本操班と共催で実施し、広く本治験の社会的認知、難病療養者の関心を高めることを目的とした。

B. 研究方法

1. 2012年10月7日、第6回日本緩和医療薬学会と希少性難治性疾患—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および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、共

催で3時間（9:00-12:00）のワークショップ
「患者主導型臨床研究（Patient Reported Outcome：PRO）と臨床試験におけるこれからの緩和的なかわり」を開催した。シンポジストは、

中島孝 医師主導治験の実施研究班班長 新潟病院副院長「緩和ケアと難病ケア、その課題」

山海嘉之 筑波大学教授 株式会社サイバーダイン代表取締役「HALの開発と治験について」

川口有美子 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 ケアサポートモモ代表「患者および患者支援団体による研究」

岡部宏生 日本ALS協会副会長「患者の立場から治験と医療従事者に期待すること」

本ワークショップでは参加者に調査表記載を依頼し回収、分析した。

2. 2012年10月27日、第22回日本医療薬学会（新潟）にて、日本ファーマシューティカルコミュニケーション学会と共催のワークショップ「多職種ケアチームで共有する実践的QOL評価法のワークショップ」を開催、SEIQoLの実施方法の習得プロセスでの医療従事者の、患者QOLへの意識の変化を測定した。

講師 中島孝 医師主導治験の実施研究班班長 新潟病院副院長

SEIQoLの手法を習得するための実習では、筋ジストロフィーの患者の症例と生活状況を紹介し、EQ-5D（EURO-QOL）で測定を試みたのち、講義をはさんで再度、スケールで測定、その後SEIQoLの測定法を実習した。

ワークショップ中および終了後に参加者にアンケートをとり、集計、分析した。

3. 2013年2月10日、東京国際フォーラムにおいて、「患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー」を実施。（プログラム別紙）

このワークショップでは医療従事者のみならず、

介護従事者、学生、患者、患者家族と幅広い立場の参加者が共に学ぶことで理解を深めることも目的とした。

またスピーカーも、患者会の代表者2名を招き、患者視点をもってQOLを理解することに焦点をあてた。ワークショップでのQOL測定の値、および参加者アンケートを実施し、集計分析した。

【倫理的配慮】アンケートは無記名、研究協力のお願いと、個人が特的できないこと、結果は公表されることを文書と口頭で説明、同意のチェックがあるもののみを集計した。

C. 研究結果

1. 「患者主導型臨床研究（Patient Reported Outcome：PRO）と臨床試験におけるこれからの緩和的なかわり」

参加者はポスター発表の時間とかさなり、23名と少数であった。参加者の80%が病院に勤務する薬剤師であった。

参加者の感想（抜粋）

・終末期患者または難病患者は不健康だと思っていたが、健康の概念が変わることにより、より理解が深まり患者さんの接し方にも生かせると思った。

・QOLの考え方、表し方についてすべて納得のいくものであった。

・難病ケアという概念は今まで自分中に存在していなかった。

・レスポンスシフト。スタッフの人間性が上がることが大切である、しかし、患者はスタッフを選べない。

・良い医療者に恵まれることが、患者の今後のQOLに影響する。患者が選択していくには医療者の情報提供が必要である。責任を持ってしっかり自己研鑽していきたい。

・良いレスポンスシフトを生じるようにするための在り方について考えることができた。

・治らないとわかっている人（非がん患者）へ

の緩和ケアは自分の中で見落とされていたテーマだったので、目からうろこだった。

- ・患者会からの発信と日本社会の現状を考えさせられた。
- ・患者自身がすすめる入力サイト、患者主導型のものががん以外の難病などにもあることを初めて知った。
- ・難病に対する協会の存在を知ったことは大きかった。
- ・ALS の患者でありながら、患者であるからこそ代表として活躍されている橋本さんのような方がいらっしゃることを知り、家族に頼らなくても自律していけることを初めて知った
- ・ALS で呼吸器をつけて一人暮らしが可能になっていることに驚いた。

参加者の考え方の変化

5つの質問を Yes か No でワークショップの前で回答してもらったところ、表1のようになった。

表1 「患者主導型臨床研究（Patient Reported Outcome: PRO）と臨床試験におけるこれからの緩和的なかかわり」ワークショップ前後の意識の違い

項目	NO の数 (プレ)	No の数 (ポスト)
1 良い医療とは費用対効果の高いものである	10	15
2 費用対効果が低い医療は削減されてもしかたがないと思う	14	16
3 病状の進行に伴い、その患者のQOLは低下していくと思う	5	14
4 患者の個人的な語りに基づくよりも、客観的データに基づく医療を行うほうがよい	2	15
5 医薬品や医療機器の研究開発が、患者の利益と一致していないこともあると思う	0	5

特に大きな変化が見られたのは、「治療にかける費用対効果がよいものが質の高い医療であると思う」、および「病状の進行に伴い、その患者のQOLは低下していくと思う」であった。（表1）

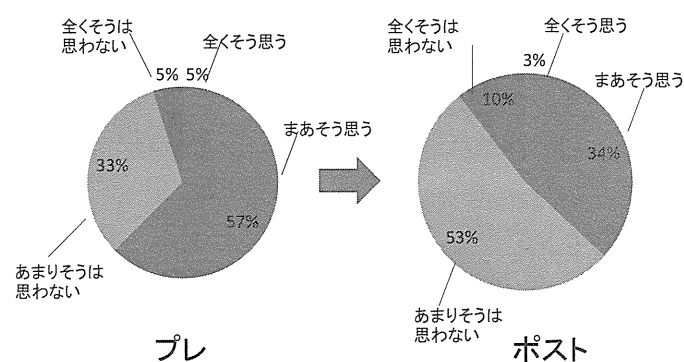
2. 「多職種ケアチームで共有する実践的 QOL 評価法のワークショップ」

同意が得られた、42名の参加者のデータを使用した。今回も参加者の85%が病院薬剤師であった。

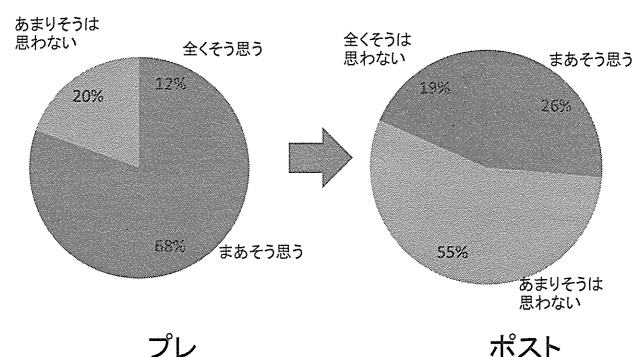
SEIQoL 測定のベースとなる PRO と緩和ケアの講義の前後では、QOL のスケールが有意に高値になった。また、本ワークショップの前後で、参加者の意識の変化が見られた。（図1）

図1 「多職種ケアチームで共有する実践的 QOL 評価法のワークショップ」参加者アンケート

Q7-1 良い医療とは費用対効果の高いものである



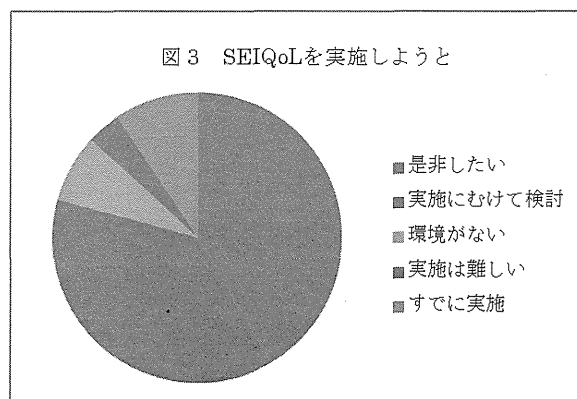
病状が進むにつれQOLは低下する



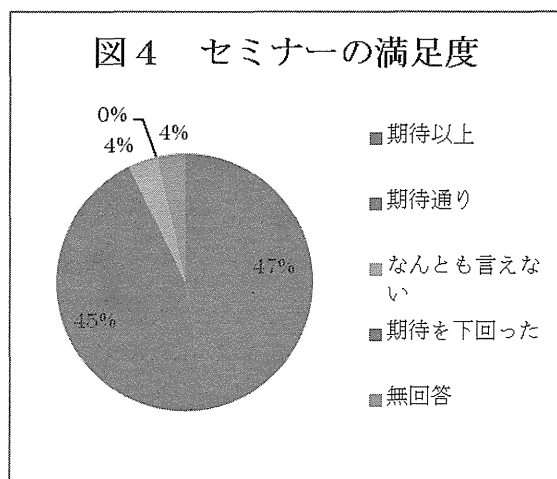
3. 「患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー」

参加者は63名、属性は医師1名、看護師18名、薬剤師7名、作業療法士7名、介護職8名、患者会2名、学生11名、その他10名 不明2名であった。

ワークショップ参加後アンケートではSEIQoLの前向きな実施の意志を8割が持っていた。



またセミナーの満足度も高いものであった。



D. 考察

1997年のGCPの改正により、治験参加者の人権と安全性の確保が法制上明確になり、治験に対する適切な情報提供の必要性がより重要視されている。本治験は、医療機器であり、盲検は不可能であることから、より慎重かつ公正な広報が求められている。そのため、治験内容に関わる直接的な広報というよりは、その周辺領

域（HAL技術やPROを用いた評価方法）に関する啓発を適切に行うことで、本研究班活動全体認知度の向上に寄与できると考えられた。今回は、薬剤師を中心とした医療従事者への啓発を目的に研究班の目的と研究内容を網羅するワークショップと、PROに軸足をおいた、患者の主観的QOLの測定法のワークショップを行ったが、参加者の意識の変容は顕著であった。このことは患者主体の意識価値観の理解につながり、ひいては質の高いケアと患者満足に繋がる。2009年12月、FDA（米連邦食品医薬品庁）は、患者のアウトカム（PRO）に関する指針を発行し、以降 医薬品、医療機器の申請における使用を認めた。SEIQoLを多くの関係者が用いることで治験対象者の拡充が可能になると思われた。

E. 結論

広報・啓発活動としてのワークショップの開催にて、HAL技術やPROなど治験周辺領域の理解が促進されることが期待できた。今後広報・啓発効果の検証として、web評価、セミナー評価、SEIQoL-DWの蓄積によるPRO評価が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし