

この治験の目的は緩徐進行性の希少性神経・筋難病患者の歩行不安定症が短期間、間欠的に HAL-HN01 を治療的装着することで改善するという有効性・安全性を検証することである。対象は、18才以上の以下の疾患患者である。脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症(SMA)、下肢症状が緩徐進行性の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、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である)。

本研究は、治験の実施、治験進捗におけるアクションリサーチおよび、難病領域全体の HAL 医療機器治験に関する研究を行った。

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ると同時に、PMDA の専門委員であり、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、薬事法、GCP 省令に基づく治験研究を行うと同時に、治験の信頼性および質のコントロールのための研究（アクションリサーチ）を行った。さらに、今後の治験として、HAM(ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型関連脊髄症)や小児科領域の HAL 治験に関する予備的研究と全体的なストラテジーに関する研究を行った。HAM 患者を対象とした臨床試験 HHH-1001 試験のプロトコールを作成した。

(倫理面への配慮)

臨床試験としてヘルシンキ宣言を遵守すると同時に、ICH-GCP を尊重し、薬事法、GCP 省令及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・実施した。治験での不測の事態に対する賠償・補償については実績のある損害保険会社の治験保険商品を契約した。治験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・社会学の専門家を加え、説明と同意文書などに被験者保護を含む倫理的検討を十分に反映させた。歩行評価、歩行訓練は被験者の安全性を保証するために移動型ホイストを使用し、転倒をしないように行っている。患者団体との話し合いを行い、ニーズと配慮を十分にやり、満足感を高めた。治験実施プロトコールは PMDA と治験相談、治験届けを行い治験実施計画の科学性、安全性に関する助言・許可・指導を得た。すべての治験実施施設で治験審査委員会での承認をえた。利益相反については指針に従い厳格に対応した。治験としての、薬事法・GCP 省令の講習会を定期的に行い、科学性、倫理性に対して、モニタリング、監査を治験実施体制の中で完全に実施した。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。関連する研究である「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験 (HHH-1001 試験)」は平成 25 年第 7 回の国立病院機構新潟病院倫理委員会にて承認された。

C. 研究結果および D. 考察

1. 臨床試験登録システムへの登録

本治験を JMACCT の JMA-IIA00156 として登録し公開した。以下が詳細である。

https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=3962

2. 本治験の進捗

第一例目の1次登録は2013年（H25年）3月6日新潟病院にて第一例開始した。H25年4月以降新潟病院をいれて合計9施設の多施設の治験審査委員会で承認され、順次1次登録および2次登録が予定に従い進捗した（図のグラフ）。2014年3月26日にPMDAより許可された合計30症例の2次登録全例が完了した。現時点での内訳は完了10例、後観察期8例、観察期6例、中止6例である。2014年7月31日に全症例で後観察期を終了予定である。



割り付け結果の一覧は以下であり、動的な層別割り付けは成功し、A群、B群に均衡して割り付けられた。

割り付け因子	A群	B群	
基礎疾患 いずれもない	9	10	
基礎疾患 腎臓性筋萎縮症	3	2	
基礎疾患 遠位型ミオパチー	3	3	
年齢 65以上	4	4	
年齢 65未満	11	11	
性別 女性	8	7	
性別 男性	7	8	
症別数合計	15	15	
実施施設	A群	B群	計
NHO国立病院機構新潟病院	3	1	4
国立精神・神経医療研究センター	4	3	7
NHO国立病院機構徳島山形院	2	0	2
NHO国立病院機構徳島玉野院	1	1	2
自治医科大学附属病院	2	1	3
東京女子医科大学病院	2	0	2
筑波大学附属病院	0	2	2
京都府立医科大学附属病院	0	2	2
NHO国立病院機構徳島病院	1	5	6
症別数合計	15	15	30

2次登録の疾患内訳はSMA5症例、SBMA4症例、ALS1症例、CMT4症例、遠位型ミオパチー6症例、封入体筋炎3症例、先天性ミオパチー0症例、筋ジストロフィー7症例であり、疾患割り付けはとして、対象疾患をほぼ網羅できた。

対象疾患	エントリー (2次登録)	一次登録中	合計				
SMA	5	0	5				
SBMA	4	0	4				
ALS	1	0	1				
CMT	4	0	4				
遠位型ミオパチー	6	0	6				
封入体筋炎	3	0	3				
先天性ミオパチー	0	0	0				
筋ジストロフィー	7	0	7				
その他	0	0	0				
合計	30	0	30				
実施施設	2次登録	対象疾患					
新潟病院	4	SMA	SBMA	SMA	筋ジストロフィー		
国立精神	7	筋ジストロフィー	筋ジストロフィー	筋ジストロフィー	筋ジストロフィー	筋ジストロフィー	筋ジストロフィー
山形院	2	封入体筋炎	ALS				
徳島玉野院	2	封入体筋炎	封入体筋炎				
自治医大	3	SBMA	SBMA	遠位型ミオパチー			
女子医大	2	SMA	SMA				
筑波大	2	SBMA	筋ジストロフィー				
京都府立	2	CMT	CMT				
山形院	5	CMT	筋ジストロフィー	CMT	筋ジストロフィー	SMA	筋ジストロフィー

3. 治験の質コントロールに関する検討

期間中に、通常のモニタリングおよび予定していたGCP監査は、新潟病院、国立・精神神経医療研究センター、徳島病院、およびCROに対して行われた。治験の質を担保するための、現在のGCPの遵守状況は問題無い。

各治験実施施設に対して行うHAL-HN01の安全使用講習会とは別に、全体で行う合同安全使用講習会を2回行った。この内容はGCPの遵守についての説明とHAL-HN01の使用法、有効性評価方法の質のコントロールの議論を行い、2013年9月29日のH25年度第1回の班員会議で、治験データの質の管理のために以下の具体的な内容が決定された。

2分間歩行テスト【有効性に関する主要評価項目】の信頼性確保のための運用 (2013/9/29 2013年度第1回班員会議での協議事項)

2分間歩行テストは、本試験における主要評価項目であり、本治験の歩行改善効果は本項目の測定結果で判定される。**被験者が疲れている状況・体調不良の状態**で、2分間歩行テストは実施しない。Visit 4, 13, 14, 23の2分間歩行テストは被験者の状態に応じたウォーミングアップ（専用ホイストを使用した歩行、5分程度）をしてから行う。2分間歩行テスト実施前に、被験者の疲労等が回復していない場合には、各Visit評価の許容範囲内の別日に2分間歩行テストを実施する。Visit 3とVisit 4においては、被験者の歩行能力は同程度と想定される。2分間歩行テストの信頼性を確

保するため、Visit 3 および Visit 4 の 2 分間歩行テストでは、その再現性を確認するため以下の運用にて行う。

Visit 3

治験実施計画書 P32 「10.1.1.3 Visit 3」を遵守し、HAL-HN01 動作確認テスト (Visit 2~3 にて、少なくとも 1 回実施) → 歩行プログラム → 2 分間歩行テストの順で実施する。

被験者が疲れている状況・体調不良の状態で、2 分間歩行テストは実施しない。

2 分間歩行テスト実施前に十分に休息をとっても、被験者の疲労等が回復していない場合には、別日に 2 分間歩行テストを実施する。尚、評価の許容範囲は、前観察期 Visit 1 より 4 週間以内である。(2 次登録は 2 分間歩行テスト実施後となる)

Visit 4

治験実施計画書 P32 「10.1.2.1 Visit4、14」を遵守し、安全性評価項目 (体重、12 誘導心電図) の実施後に 2 分間歩行テストを実施する。その際、被験者の状態に応じたウォーミングアップ (専用ホイストを使用した歩行、5 分程度) を行う。

被験者が疲れている状況・体調不良の状態で、2 分間歩行テストは実施しない。

2 分間歩行テスト実施前に十分に休息をとっても、被験者の疲労等が回復していない場合には、別日に 2 分間歩行テストを実施する。尚、評価の許容範囲は、Visit 4 を開始した日から 1 週間以内である。治験責任医師等は、Visit 3 および Visit 4 の 2 分間歩行テスト結果を確認し、Visit 4 を続行することが適切か否か確認する。

Visit 4 の 2 分間歩行テスト結果が、Visit 3 から常識を超えて変動した場合：

- ① 治験責任医師等は、Visit 3 および Visit 4 の 2 分間歩行テスト結果について、その変動理由を考察する。
- ② 治験責任医師等は、Visit 4 の 2 分間歩行テスト結果が妥当か (被験者の歩行能力が適切に評価されているか等) 否かを検討する。

【妥当と判断する場合】

Visit 4 を続行とする。

【妥当と判断できない場合】

Visit 4 の 2 分間歩行テストは失敗とし、十分な休息をとった後に再テストを実施する。治験責任医師等は、テストが適切に実施できなかったと判断した理由を原資料に残す。治験責任医師等は、再テストの結果について、上述同様に妥当か否かを検討す

る。尚、被験者が疲れている場合や体調不良等の場合は、別日での実施を考慮する。

4. 全体のストラテジー

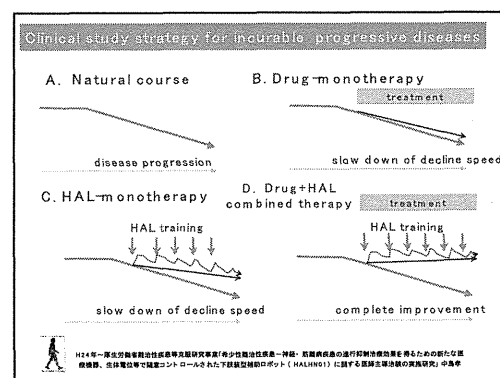
現時点では、歩行不安定症 (Ambulation disability) を来す、脳・脊髄・神経・筋疾患は以下の様に分類され、HAL-HN01 の有用性を○および◎で示しうると考えた。

歩行不安定症を起こす疾患群と HAL-HN01 の臨床的有効性 (想定)
 HAL-HN01 hypothetical efficacy and ambulation disability disorders

疾患群・病態 Disease group	代表される疾患名 Disease name	疾患のレベル level of lesion	HAL-HN01 の有用性 (想定) HAL-HN01 efficacy (hypothetical)
神経・筋疾患 Neuromuscular disease	脊髄性筋萎縮症(SMA)、ALS、加齢性筋萎縮症(SBMA)、筋ジストロフィー(Muscular dystrophy)、遠位型ミオチン病(myopathy)、シヤルコー・マリ・トワース病(GMT)など	Slow motor neuron 運動ニューロンより下位の病変	○
感染症 Infection	ポリオ(Polio myelitis)	同上	○
免疫神経疾患 I Neuroimmunological I	ギラン・バレー症候群(GRS)、CIDP	同上	○
免疫神経疾患 II Neuroimmunological II	多発性硬化症(MS)、NMO	同上	○
神経変性疾患 Neurodegenerative	パーキンソン病関連疾患(PD)、脊髄小脳変性症(SOD)、遺伝性脊髄神経変性(Hereditary Spastic Paraplegia)	同上	○
脳血管障害 CVD	脳梗塞(infarction)、脳内出血(hemorrhage)、くも膜下出血(SAH)	Above motor neuron 運動ニューロンより上位の病変	◎
感染性 Infectious	脳炎(encephalitis)、HAM	同上	◎
産前産後・先天性 围産期障害・先天性 疾患 Perinatal congenital disease	脳性麻痺(cerebral palsy)、クイノン病(Quinn's disease)、ポンベ病(Pompe disease)	同上	◎
その他脳疾患 Other brain disease	脳腫瘍(brain tumor)、脳挫傷(brain injury)、正常圧水頭症(NPH)	同上	◎
脊髄障害 spinal cord disease	脊髄腫瘍(tumor)、脊髄血管障害(vascular)、HAM	同上	◎

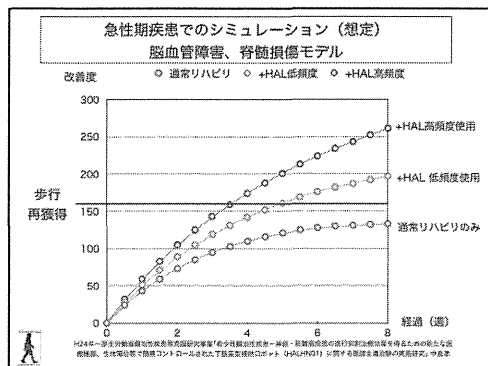
※2014年一環の難治性疾患等克服研究事業(年少性難治性疾患-神経、筋神経疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな薬物療法、生体電気で感覚コントロールされた下肢義肢補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験の実験研究) 中島孝

HAL の治療効果に対する難病モデルとして A から D のモデルと急性期のモデルを検討した。随意運動を障害する進行性の難病に対する治療の概念図として、進行性疾患の自然経過では時とともに歩行症状が悪化するが (A)、薬物療法単独で一定の効果を認め (B)、HAL による歩行訓練による効果を認めるが (C)、HAL と薬物療法との複合療法によりさらに改善効果が増す (D) と考えた。D は combined therapy(複合療法)とした。



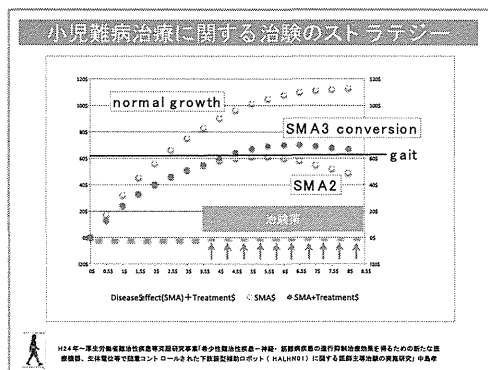
脳血管障害や脊髄障害などの急性期の病態に対

しては以下の様に HAL を使った回復曲線を想定した。通常リハビリでは歩行を再獲得できないが、HAL を使えば使うほどより早期に歩行が再獲得できる可能性を示す概念的なシミュレーションを行った。



5. 小児用 HAL 治験の準備

今後小児科領域の神経・筋難病疾患 (SMA2 など) に小児モデルの HAL を使って歩行訓練を行う際の検討を行った。発達期の小児を対象とした場合の治験の特徴は、発達曲線を考慮する必要がある。発達曲線の上昇部分では治療によらなくても、改善が認められる。その期間に、HAL を装着訓練すると一気に疾患の影響を超えて、身体機能の発達の改善を獲得することが可能と考えられる。また、発達曲線のピークでプラトーとなり、発達曲線のピークを過ぎた時期は悪化時期となり、発達曲線のピークに依存してその後、悪化する結果になる。このため、発達期に治験を行うと良いピークを得られる効果が期待できると考えた。



小児治験は小児の発達の問題と小児を保護するた

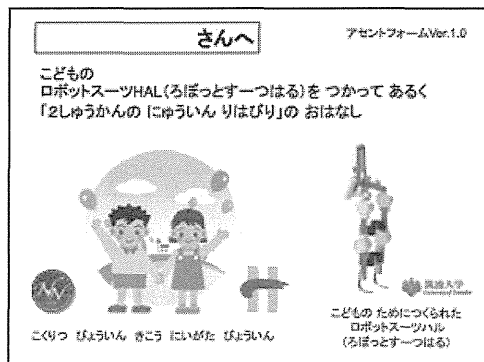
めの倫理的な視点を満たす必要がある。Shaddy R. E., Denne S. C., Committee on Drugs, Committee on Paediatric Research, Clinical report - guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in paediatric populations Paediatrics 2010, 25(4) : 850-60 を参照し、ICH-E11 : 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて (医薬審第 134 号平成 12 年 12 月 15 日)」を遵守して治験実施計画書を立案し実施する必要がある。

ICH-E11 の日本語訳である医薬審第 1334 号では「インフォームドコンセント及びインフォームドアセント (両親/法的保護者及び小児被験者からの同意) 原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることは出来ない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して両親もしくは法的保護者が責任を負うことを前提にしている。」さらに、「アセント(法的規制を受けない小児被験者からの同意)を取得すべきである(年齢は IRB/IEC や適合する国の法的要求により決定される)。治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者は両親/法的保護者とは別に作成されたアセント文書あるいはコンセント文書に本人が署名,年月日を記入すべきである。」とされており、また下記の表の様に、アセントに関係する対象年齢層が想定されている。

	対象	根拠
同意文書(コンセント)	代諾者(親権者、法的保護者)	GCP省令50条
アセント文書	小児被験者(概ね中学生以上)	医薬審第1334号,ICH-E11
アセント	小児被験者(概ね7才以上)	医薬審第1334号,ICH-E11

HAL の臨床試験・治験では 7 才未満の被験者が組み入れられる可能性が高いため、7 才未満の未就学児に対するアセントの方法を検討した。以下の図は今回、臨床試験 (非薬事法下で、臨床研究の倫理指針に基づくもの) において実際に使用したものである。事前の両親からの情報では被験者はひらがな

なら、読めるということだったが、実際には、ほとんど、被験者は読まなかった。



しかし、文書中にある写真や図には理解を示したため、写真と図を口答説明することで、主体的に試験に参加できることがわかった。実際に役立ったのは、以下のスケジュール表である。本人の好きなキャラクターを使うことで、臨床試験に対する関心が途切れないようにした。日々の試験参加に対して、シールをはることで、モチベーションが下がらないように配慮したことはとても有効だった。

薬剤治験では服薬を促す両親の協力で可能であるが、運動機能を高めるプログラムの参加や運動機能測定においては、本人の主体的な参加が必須であり、上記のシールを貼る用紙は有用と考えられた。一般に、小児治験における治験実施計画書作成は、小児の発達の問題と小児を保護するための両者の視点を重視し、主要仮説を証明する必要があるため難しい。これは成人の治験には無い課題であり、十分な研究を行う必要がある。このため、小児治験に必要な治験デザイン（統計モデルを含む）、仮説の

設定と戦略、小児のアセントなどに関する本研究は極めて重要であると考えた。医師主導治験であるからこそこれらの課題に対しても良い研究できると考えられた。

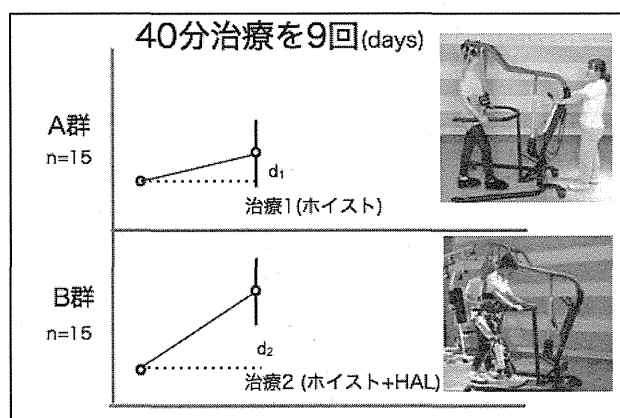
6. HAM など痙性対麻痺症の治験準備

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染者は全国で約 108 万人存在し、感染者の約 0.3% に難治性神経疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、約 5.0% に成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) を発症する。HAM は患者数が全国で推定約 3000 名と希少性難病である。HTLV-1 感染症はかつて輸血から、さらに母子間感染によっておきたことから、厚生労働行政の上で重要課題として認識され、平成 22 年度に HTLV-1 総合対策が開始され、その対策が国レベルで取り組まれている (難病情報センターより収集した情報による)。今回対象とする HAM は、進行性の痙性対麻痺を特徴とする疾病で、有効な治療法がなく、歩行不安定症などの歩行障害、自律神経障害が進行するため、日常生活動作、社会生活が極めて低下する深刻な希少性難病である。現在、HAM の治療は副腎皮質ホルモン剤、インターフェロン- α が主に使用されているが、これら薬剤は効果が不十分である上、副作用のため継続投与が困難であり、HAM 患者の機能予後は極めて不良である。このため歩行障害などの機能的予後の改善に有効性の高い新規治療法の開発が必要である。HAM 患者では、歩行障害が機能障害や ADL の低下の主要因であり、その改善は最重要課題であるが、その改善方法は確立していない。そのため、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ている。

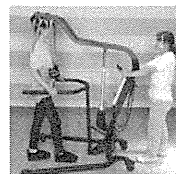
HAM 患者の治療に対しては、炎症を停止し、歩行機能の改善をめざす必要がある。HAM の歩行不安定症 (Ambulation disability) の回復として

HAL-HN01 が応用可能と考えられ、HAL 歩行練習で痙性の軽減可能か？HAL で随意性の治療が可能か？歩行パターンを想起実行できない状態、HAL で廃用性筋萎縮の治療が可能か？どの病気、重症度に対して、有効性が高いのか？等を研究する必要がある。このため、今後「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）に関する医師主導試験－HTLV-1 関連脊髄症（HAM）等の痙性対麻痺症による歩行不安定症に対する、短期の歩行改善効果についての多施設共同無作為化比較対照並行群間試験（NCY-2001 試験）」を準備することにした（資料参照）。

その準備として、「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験（HHH-1001 試験）」（資料参照）を作成した。これは新潟病院の倫理委員会にて承認された。

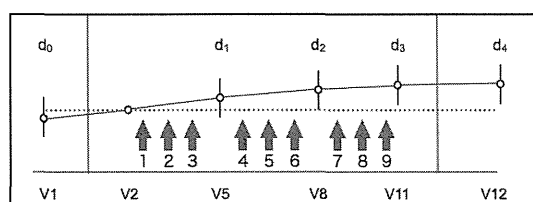


HAL 神経・筋難病下肢用モデル（HAL-HN01）が、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）患者の歩行障害を有意に改善するという仮説を検証する試験に向けた準備として、対照群として設定予定の専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するデータを収集、分析する予定である。



40分ホイスト歩行プログラムを9回 ↑ n

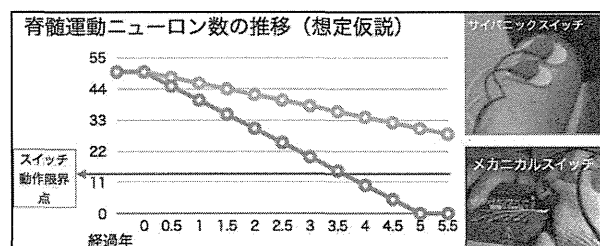
HHH-1001 試験結果に基づいて、今後予定する HAL-HN01 の試験デザインの検討と必要症例数の推測を行う。HAM に対するホイストによる効果推測(2 分間歩行テスト距離)の概念的なシミュレーションは以下の通りである。↑は歩行プログラムを示す。



ホイストによる訓練回数と 2 分間歩行テストの歩行距離の改善率とそのデータ傾向を収集し、採取的に NCY-2001 試験のプロトコールの症例数設定を行う予定である。

7. サイバニックスイッチの試作研究

HAL-HN01 は神経筋疾患患者の随意運動コントロールを行う機能があるため、この機能のみを取り出して、ALS, SMA、筋ジストロフィー、脊髄損傷など四肢麻痺患者用に、筋収縮が起きなくても意思伝達装置用のスイッチが動作するインターフェースの開発研究を行った。



開発コンセプトとして、動かない指、腕でも生体電位が検出されれば意思伝達装置、電動車いすが動かせ、姿勢や微妙な位置合わせが不要であり、スイッチに動員される運動単位の発火が少なく済み、

エネルギー消費が少ないと考えており、筋収縮に伴う、運動ニューロンと筋の興奮性が低下するため、神経・筋の過興奮が抑制され、その部位の運動ニューロン病（SMA,ALS など）進行を抑制することを想定仮説とした（グラフ参照）。今後、サイバードインと協力して、商品化を行っていき、エビデンス構築を同時に行う予定である。



サイバニックスイッチの試作

E. 結論

H24 年から開始した 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「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）」の H25 年度の進捗状況は予定どおりである。同時に付随する研究を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中島孝, ロボットスーツ HAL による歩行改善効果の可能性, 日本医事新報, No.4691, 2014, 50-51
2. 中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦, 装着型ロボット応用の現状と展望, 治療, Vol.95, No.12, 2013, 2088-2093
3. 中島孝, 新たな医療の構築を地域で目指す一病

院のイノベーション・挑戦, ドクターズマガジン, No.169 November 11, 2013, P2

4. 中島孝, 非ガン患者さんの緩和ケアと QOL を求めて, メディカルタウンの“看取りのルネサンス”～喪失から再生への地域ケア共同体へ～, 30年後の医療の姿を考える会 編, 2013, 27-75
 5. 中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦, 12. ロボットスーツ HAL, JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION, Vol.22 No.8 (8), 2013, 792-797
 6. 中島孝, 「治らない病気」と向き合える「告知」とは, 日経ビジネス アソシエ, 第12巻第10号通巻264号, August 8, 2013, 118-119
 7. Christianto A, Watanabe H, Nakajima T, Inazu T, Idursulfase enzyme replacement therapy in an adult patient with severe Hunter syndrome having a novel mutation of iduronate-2-sulfatase gene., Clin Chim Acta., 2013, Aug 23;423:66-68
 8. 中島孝, ロボットスーツ HAL の医療応用 神経・筋難病患者や高齢障害患者に新たな医療モデルを提供する, CLINIC magazine, No.529, 2013, July 7 9-12
 9. Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations., Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito, H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H., Neuropathol Appl Neurobiol. ,2013 May 10. ,doi: 10.1111/nan.12057. [Epub ahead of print] PMID: 23659519
- ### 2. 学会など発表
1. 日本医工学治療学会第29回学術大会、「シンポジウム1 医工連携によるイノベーションの実際—薬事承認・保健医療化の実例と課題」（パシフィコ横浜 2013年4月20日）
 2. 福岡 脳・神経 HAL 研究会、「ロボットスーツ HAL 医療機器モデルにむけて：神経筋難病に対する治験準備の経験から」（福岡大学医学部本館 2013年6月13日）
 3. 東京女子医科大学医学部人間関係教育 医学教養講義、「ロボットスーツ HAL の医療への応用」（東京女子医科大学 2013年7月3日）
 4. 第2回筋ジストロフィー臨床試験ネットワークワークショップ、「ロボットスーツ HAL-HN01 治験と今後—plasticity と発達」（横浜ワールドポーターズ 2013年7月27日）
 5. 第8回庄内緩和医療研究会、「日本における緩和ケアの誤解を解くために—QOL、健康、延命、尊厳、痛み、スピリチュアリティとは何か—」（東京第一ホテル鶴岡 2013年8月10日）

- 日)
6. 第6回HTLV-1研究会、「HAMの歩行障害に対するロボットスーツHALの治験準備研究と戦略」（東京大学医科学研究所 2013年8月25日）
 7. 第4回ALSフォーラム、「ALSケアにおける緩和の考え方」（シェラトン都ホテル東京 2013年8月31日）
 8. 患者会対象説明講演会 com-passの会、「ロボットスーツHALの治験参加について」（品川インターシティ 2013年9月14日）
 9. 第7回日本緩和医療学会、「非がんの緩和ケア—ALSチーム医療への参加」（幕張メッセ国際会議場 2013年9月15日）
 10. 患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー、「主観的評価が医療を変える QOLの新しい実践」（帝京平成大学中野キャンパス 2013年10月27日）
 11. 第3回県央緩和ケア研究会、「緩和ケアにおけるQOL評価とその方法」（燕三条地場産業振興センター 2013年11月1日）
 12. 柏崎特別支援学校PTA主催講演会、「難病におけるロボットスーツの医療応用」（柏崎特別支援学校 2013年11月9日）
 13. 国立精神・神経医療研究センター研修会、「QOL新しい実践SEIQoL-DW」（国立精神・神経医療研究センター 2013年11月17日）
 14. 第25回日本生命倫理学会、「新しい医療機器としてのロボットスーツHAL—治験プロトコルにおける新たな治験概念とエンハンスメント」（東京大学本郷キャンパス 2013年12月1日）
 15. H25難病医療従事者研修会、「患者さんとご家族の主観的評価を高める難病ケアと緩和ケア」（ボルファートとやま 2013年12月5日）
 16. HAM患者会シンポジウム、「ロボットスーツHALについて」（熱海アカオリゾート ロイヤルウイング 2013年12月8日）
 17. 第2回日本脳神経HAL研究会、「神経難病とロボットスーツ」（福大メディカルホール 2013年12月21日）
 18. TRI10周年記念シンポジウム、「脳、脊髄、神経・脳疾患に対するHALの医療応用の基本戦略—医師主導治験の経験から」（JA共済ビルカンファレンスホール 2014年1月19日）
 19. H25年度 厚生労働省 難治性疾患等克服研究推進事業 研究成果発表会、「運動ニューロン病（SMA,ALS等）に対する治療法の研究—新たな医療機器を目指して」（JA共済ビルカンファレンスホール 2014年1月19日）
 20. 新潟県立柏崎特別支援学校校内研修、「新潟病院新病棟の理念と学校に期待すること」（柏崎特別支援学校 体育館 2014年1月27日）
 21. 患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー、「主観的評価が医療を変える QOLの新しい実践」（九州大学病院コラボステーション1 視聴覚ホール 2014年2月8日）
 22. 難病地域支援ネットワーク研修会、「3回の地震災害の中でおこなった難病ケアのアクションリサーチ—災害時の業務継続性、医療搬送、個別支援計画等の再検討」（シンフォニア岩国大会議室 2014年2月12日）
 23. 第4回北多摩ブロック学術集会、「リハビリテーションの意義と緩和ケア、そしてHAL」（東京 社会医学技術学院 2014年2月16日）
 24. 第6回HTLV-1対策推進協議会、「ロボットスーツHALの医学応用、HAMの歩行改善効果と治験に向けた準備について」（KKRホテル東京 2014年3月13日）
 25. NCY2001試験に向けての説明会、「ロボットスーツHALの医学応用について—随意運動機能改善効果をめぐる治療モデルの提唱—」（霧島リハビリテーションセンター 2014年3月20日）
 26. 神経内科・難病治療研究センター 合同セミナー、「HTLV-1関連脊髄症（HAM）におけるロボットスーツHALの臨床応用について—臨床試験等の御紹介」（聖マリアンナ医科大学別館8階臨床講堂 2014年3月27日）
 27. 第三回さくさべセミナー、QOL、緩和ケア、難病ケア、意思決定理論の誤解を解くために」（さくさべ坂通り診療所 2014年3月29日）
- H. 知的所有権の取得状況
- 研究班としては取得しなかった。

II. 統括研究報告書資料

治験実施計画書

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）

独立行政法人 国立病院機構新潟病院
副院長 中島孝

版番号：6.0.0

作成日：2013年12月24日

治験実施計画の概要

治験課題名：

希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、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）

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。

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

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
- ・ 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）

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。

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。

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、リルズール投与、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。

中止基準：

- 1) 被験者より治験中止の申し出があった場合
- 2) 除外基準1、2、3、4、5、6、7、10、11に該当する事象が治験期間内におきた場合
- 3) 治療中に、3週間以上歩行プログラムが実施出来なくなった場合
- 4) 有害事象が発現し、治験の継続が困難となった場合
- 5) 治験責任医師又は治験分担医師が有効性評価又は安全性確保の上で、治験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合
- 6) 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
- 7) 被験者が治験責任医師又は治験分担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30症例（A群15症例、B群15症例）

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試験
- 2) 実施手順・治験スケジュール

本治験は、前観察期、被験者が専用ホイストを使用し歩行プログラムを行う治療期 1、移行期、被験者が専用ホイストと HAL-HN01 を使用し歩行プログラムを行う治療期 2、後観察期、追跡調査より構成される。全体の Visit 数は 25 回であり、外来、入院は問わないが、治療期 1 と治療期 2 における外来、入院は原則統一することとする。なお、有害事象等による一時的な入院については、その限りではない。

文書同意の得られた被験者を対象とし、被験者としての適格性を確認の上、前観察期（最大 4 週間）に登録する（1 次登録）。前観察期においては、専用ホイストを使用した歩行プログラムを 2 回行い、HAL-HN01 装着による動作確認テストの可否を確認する。

前観察期終了時、最終的な適格性が確認できた被験者を対象とし、治療期 1 を先行させ、次に治療期 2 を行う A 群と、治療期 2 の次に治療期 1 を行う B 群に、無作為に割り付けを行う（2 次登録）。

治療期 1 は専用ホイスト、治療期 2 は専用ホイストと HAL-HN01 を使用し、1 日 1 回 40 分間の歩行プログラムを各々 9 回行い、最終歩行プログラム実施から 1~3 日後に評価を行う。治療期 1、治療期 2 の 9 回の歩行プログラムは、13 週間以内に完了させる。1 週目の歩行プログラムは、週 3 回までの実施を可能とするが、連日での実施は不可とする。2 週目以降の歩行プログラムは治験責任医師又は治験分担医師と相談の上、週 4 回までの実施を可能とするが、3 日間以上の連続した実施は不可とする。

治療期 1 から治療期 2、治療期 2 から治療期 1 への移行においては、移行期として各治療期の最終歩行プログラムの実施（Visit 12）から 1~3 週間あける。

治療期 1、治療期 2 の最終歩行プログラム（Visit 22）終了 4 週後に、後観察期の評価を行う。

後観察期（Visit 24）の 4 週後に、追跡調査を行い有害事象の発現状況を確認する。

調査項目等詳細については、治験スケジュール（表 1）参照。

- 3) 併用禁止薬
治験薬
- 4) 併用制限薬
以下の薬剤については、前観察期～後観察期までの間、1 日投与量を変更しない限り、併用を可能とする。
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
- 5) 併用禁止療法
なし
- 6) 併用制限療法
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を行わない限り、リハビリの継続を可能とする。
- 7) その他
専用のホイスト（ROPOX ALL IN ONE™）を使用すること。

治験実施期間：

2012 年 11 月 1 日から 2014 年 10 月 31 日まで（24 ヶ月）

治験実施施設・治験実施体制：別紙 1

治験スケジュール (表1)

A群

Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	移行期	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25				
	前観察期			治療期1											治療期2										後観察期 中止時*12	追跡調査				
観察・検査・評価時期	4週間以内			13週間以内										移行期 終了日 翌日 *13	13週間以内										V22翌日 ~V22の 3日後	V22から 4週後 *3	V24から 4週後 *3			
		V1翌日 以降	V2翌々日 以降	V3翌々日 以降 *13											V12翌日 ~V12の 3日後															
被験者同意	○																													
被験者背景	○																													
神経学的所見	○																													
被験者の適格性	○		○																											
2分間歩行テスト *6			○										○*5												○	○				
10m歩行テスト *7													○												○	○				
患者自身による主観的歩行評価(PRO)													○												○	○				
MMT	○												○												○	○				
ADL評価 (Barthel index)	○												○												○	○				
HALの使用に関する操作者の評価																														
HALの動作モニタリングデータ		1次	2次																											
体重	○		○																							○				
身長	○																													
12誘導心電図	○																													
血圧・脈拍数	○	○*4	○*4										○*11		○*5										○*11	○*11				
歩行プログラム(専用ホイス使用)		○*1	○*1										○*11		○*4	○*4	○*4	○*4	○*4	○*4	○*4	○*4	○*4	○*4	○*4	○*11	○*11			
歩行プログラム(専用ホイス+HAL使用)																														
筋肉CT測定 *8															○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2	○*2					
HAL-HN01装着による動作確認テスト *9																														
尿による妊娠検査(女性のみ)	○																													
有害事象・不具合情報																														
併用薬・併用療法																														

- *1: Visit 2, 3の歩行プログラムを連日で実施することは不可とする。
- *2: 1週目の歩行プログラムは、週3回までの実施を可能とするが、連日の実施は不可とする。
2週目以降の歩行プログラムは治験責任医師等と相談の上、週4回までの実施を可能とする。各Visitを2日間連続することは可とするが、3日間以上の連続は不可とする。
- *3: 後観察期、追跡調査の許容範囲は、±1週間とする。
- *4: 歩行プログラム前後に測定する。
- *5: 歩行プログラム前に実施する。
- *6: Visit 4, 13, 14, 23のみビデオにて撮影。
- *7: 3回実施する。Visit 4, 13, 14, 23のみビデオにて撮影。2分間歩行テストの後に実施する。
- *8: Visit 1-3にて1回実施する。
- *9: Visit 2-3にて、少なくとも1回実施する。
- *10: 有害事象・不具合等が発現し、前観察期中止となった症例は、最終Visitから4週(±1週間)後に追跡調査(TELでも可)を実施する。
- *11: 有効性評価項目終了後に実施する。
- *12: 中止時検査は、最終Visitから4週後に実施する。評価の許容範囲は、±1週間とする。
- *13: Visit 4, 14が複数日に亘る場合、検査・評価の許容範囲は各Visitを開始した日から1週間とする。原則として、各Visitの検査・評価は2日間完了することとし、*5の項目と歩行プログラム関連の項目に分けて実施する。
また、Visit 4, 14の歩行プログラム実施日から13週間以内に、治療期1又は2の歩行プログラムを完了させることとする。

B群

Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	移行期	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25			
	前観察期			治療期2											治療期1										後観察期 中止時*12	追跡調査			
	4週間以内			13週間以内											13週間以内										V22翌日 ~V22の 3日後	V24から 4週後 *3	V24から 4週後 *3		
観察・検査・評価時期	V1翌日 以降		V2翌々日 以降	V3翌々日 以降 *13											V12翌日 ~V12の 3日後	V12から 1~3週間 移行期 終了日 翌日 *13											V22翌日 ~V22の 3日後	V24から 4週後 *3	V24から 4週後 *3
被験者同意	○																												
被験者背景	○																												
神経学的所見	○																												
被験者の適格性	○		○																										
2分間歩行テスト *6			○											○															
10m歩行テスト *7				○										○															
患者自身による主観的歩行評価 (PRO)				○										○															
MMT	○													○															
ADL評価 (Barthel index)	○													○															
HALの使用に関する操作者の評価		1																											
HALの動作モニタリングデータ		←	→																										
体重	○		○																										
身長	○																												
12誘導心電図	○													○															
血圧・脈拍数	○	○*4	○*4	*10										○*11															
歩行プログラム (専用ホイス使用)		○*1	○*1											○*11															
歩行プログラム (専用ホイス+HAL使用)														○*11															
筋肉CT測定 *8	←		→																										
HAL-HN01装着による動作確認テスト *9	←		→																										
尿による妊娠検査 (女性のみ)	○																												
有害事象・不具合情報		←																											
併用薬・併用療法		←																											

- *1: Visit 2、3の歩行プログラムを連日で実施することは不可とする。
- *2: 1週目の歩行プログラムは、週3回までの実施を可能とするが、連日の実施は不可とする。
2週目以降の歩行プログラムは治療責任医師等と相談の上、週4回までの実施を可能とする。各Visitを2日間連続することは可とするが、3日間以上の連続は不可とする。
- *3: 後観察期、追跡調査の許容範囲は、±1週間とする。
- *4: 歩行プログラム前後に測定する。
- *5: 歩行プログラム前に実施する。
- *6: Visit 4、13、14、23のみビデオにて撮影。
- *7: 3回実施する。Visit 4、13、14、23のみビデオにて撮影。2分間歩行テストの後に実施する。
- *8: Visit 1-3にて1回実施する。
- *9: Visit 2-3にて、少なくとも1回実施する。
- *10: 有害事象・不具合等が発現し、前観察期中止となった症例は、最終Visitから4週 (±1週間) 後に追跡調査 (TELでも可) を実施する。
- *11: 有効性評価項目終了後に実施する。
- *12: 中止時検査は、最終Visitから4週後に実施する。評価の許容範囲は、±1週間とする。
- *13: Visit 4、14が複数日に亘る場合、検査・評価の許容範囲は各Visitを開始した日から1週間とする。原則として、各Visitの検査・評価は2日間で完了することとし、*5の項目と歩行プログラム関連の項目に分けて実施する。
また、Visit 4、14の歩行プログラム実施日から13週間以内に、治療期1又は2の歩行プログラムを完了させることとする。

治験実施計画書(案)

希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための
新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた
下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験—
HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における短期効果としての
歩行改善効果に関する多施設共同無作為化比較対照並行群間試験
(NCY-2001 試験)

国立病院機構新潟病院
副院長 中島 孝

版番号 : 0.0.0

作成日 : 2014 年 3 月 12 日

～秘密保全～

本文書は、医療機関の長、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び治験審査委員会及び治験機器管理者に限定して提供しています。そのため、本文中の内容を公表又は第三者に開示する場合には、事前に研究代表者の同意を得るようお願いいたします。コピー等による本治験実施計画書の複製を禁止します。

- 1 -

Confidential

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－HTLV-1 関連脊髄症（HAM）における短期効果としての歩行改善効果に関する多施設共同無作為化比較対照並行群間試験

目的：

「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）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 HTLV-1 関連脊髄症（HAM）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。

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
- ・納の運動障害重症度（OMDS）
- ・痙性（Modified Ashworth scale：MAS）評価
- ・下肢クロヌス持続時間（SCATS Clonus scale）
- ・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

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
- ・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）

対象：

HAM/TSP 診断指針（1988 年鹿児島 WHO 学術会議による）に基づき、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）と診断された患者における歩行不安定症とする。

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) HAM を発症してから 2 年以上経過している患者。
- 4) 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く、納の運動障害重症度 (OMDS) のグレードに変化がない患者。
- 5) HAM 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)。
- 6) 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。
- 7) 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。

除外基準：

- 1) 労作時呼吸困難、心不全、不整脈、心筋梗塞等によって、歩行訓練が困難と判断される患者。
- 2) 変形性脊椎症、後縦靭帯骨化症、黄色靭帯石灰化症などの脊柱管狭窄症によって脊髄圧迫病変を合併し、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、コントロール不良の関節リウマチ、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) HAM 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 (Visit 1) より、6 ヶ月以内に以下の薬物を投与した患者。
 - ・インターフェロン- α
 - ・ボトックス注
- 9) 前観察 (Visit 1) より、3 ヶ月以内にステロイドパルス療法を実施した患者。
- 10) 前観察 (Visit 1) より、2 ヶ月以内に以下の薬物において、1 日投与量を変更した患者。
 - ・ステロイド剤 (皮膚塗布、吸入など局所投与以外)
 - ・サラゾスルファピリジン、その他免疫抑制剤
 - ・エリスロマイシン
 - ・抗痙縮薬 (チザニジン塩酸塩、エペリゾン塩酸塩、バクロフェン等)
 - ・神経障害性疼痛に対する薬物 (プレガバリン、デュロキセチン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、クロナゼパム等)
 - ・HAM に対する進行抑制効果を狙った薬物
- 11) 前観察 (Visit 1) より、2 週間以内に以下の薬物において、1 日投与量を変更した患者。
 - ・ビタミン C
- 12) 前観察 (Visit 1) より、2 ヶ月以内に、歩行改善を目的としたリハビリテーションプログラムを新たに始めるか中止または頻度を大きく変更した患者。
- 13) 前観察 (Visit 1) 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。
- 14) 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。
- 15) 皮膚疾患等により、HAL-HN01 生体電極を貼付できない患者。
- 16) 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。
- 17) 前観察 (Visit 1) より、12 週間以内に他の治験に参加していた患者。

- 18) 前観察 (Visit 1) より、12 週間以内に、移動型ホイストを装着し歩行訓練をした患者。
- 19) 前観察 (Visit 1) より、1 年以内に、HAL[®]福祉用、HAL[®]下肢用 (NON-MEDICAL) 等を装着し歩行訓練をした患者。
- 20) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加を不適当と判断した患者。

中止基準：

- 1) 被験者より治験中止の申し出があった場合
- 2) 除外基準 1、2、3、4、5、6、7、14、15 に該当する事象が治験期間内におきた場合
- 3) 治療中に、3 週間以上歩行プログラムが実施出来なくなった場合
- 4) 有害事象が発現し、治験の継続が困難となった場合
- 5) 治験責任医師又は治験分担医師が有効性評価又は安全性確保の上で、治験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合
- 6) 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
- 7) 被験者が治験責任医師又は治験分担医師の指示を守らないことが判明した場合
- 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を中止すべきと判断した場合

目標症例数：

30 症例 (HAL 群 15 症例、対照群 15 症例)

治験方法：

- 1) 治験デザイン

多施設共同無作為化比較対照並行群間試験

- 2) 実施手順・治験スケジュール

本治験は、前観察期、被験者が専用ホイストもしくは専用ホイストと HAL-HN01 を使用し歩行プログラムを行う治療期、後観察より構成される。全体の Visit 数は 14 回であり、外来、入院は問わない。

文書同意の得られた被験者を対象とし、被験者としての適格性を確認の上、前観察期 (最大 4 週間) に登録する (1 次登録)。前観察期においては、専用ホイストを使用した歩行プログラム、2 分間歩行テスト、及び 10m 歩行テストを各 2 回行い、HAL-HN01 装着による動作確認テストの可否を確認する。

前観察期終了時、最終的な適格性が確認できた被験者を対象とし、専用ホイストを使用した歩行プログラムを行う対照群と、専用ホイストと HAL-HN01 を使用した歩行プログラムを行う HAL 群に、無作為に割り付けを行う (2 次登録)。

治療期開始時に評価を行った後、専用ホイストもしくは専用ホイストと HAL-HN01 を使用した 1 日 1 回 40 分間の歩行プログラムを 9 回行い、最終歩行プログラム実施から 1~3 日後に治療期終了時の評価を行う。治療期の 9 回の歩行プログラムは、13 週間以内に完了させる。歩行プログラムは、週 4 回までの実施を可とするが、3 日間以上の連続した実施は不可とする。治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の筋疲労や筋肉痛等、被験者状態を考慮の上、歩行プログラム実施の頻度を決定する。

治療期の最終歩行プログラム (Visit 12) 終了 4 週後に、後観察の評価を行う。

調査項目等詳細については、治験スケジュール (表 1) 参照。

- 3) 併用禁止薬

治験薬、ステロイド剤 (パルス療法)、インターフェロン- α 、ボトックス注

- 4) 併用制限薬

以下の薬剤については、前観察 (Visit 1) から後観察 (Visit 14) 又は中止時評価終了時まで、1 日投与量を変更しない限り併用を可能とする。

- ・ステロイド剤 (皮膚塗布、吸入など局所投与以外)
- ・サラゾスルファピリジン、その他免疫抑制剤

- ・ エリスロマイシン
 - ・ ビタミン C
 - ・ 抗痙縮薬（チザニジン塩酸塩、エペリゾン塩酸塩、バクロフェン等）
 - ・ 神経障害性疼痛に対する薬物（プレガバリン、デュロキセチン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、クロナゼパム等）
 - ・ HAM に対する進行抑制効果を狙った薬物
- 5) 併用禁止療法
治験機器
 - 6) 併用制限療法
前観察（Visit 1）から後観察（Visit 14）又は中止時評価終了時点まで、新たな歩行改善を目的としたリハビリテーションプログラムを行わない限り、リハビリの継続を可能とする。
 - 7) その他
専用のホイスト（ROPOX ALL IN ONE™）を使用すること。

治験実施期間：

2014年8月1日から2015年3月31日まで（8ヶ月）（予定）。