

治験スケジュール (表 1)

【対照群】

Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	前観察期			*2 *3	治療期									後観察 中止時 *4	
観察・検査・評価時期の範囲	4週間以内			13週間以内										V12翌日 ~3日後	V12から 4週後±1週間
被験者同意 *1	○														
被験者背景	○														
神経学的所見	○														
被験者の適格性	○		○												
身長	○														
尿による妊娠検査(女性のみ)	○														
HAL装着による動作確認テスト *5															
2分間歩行テスト *6		○*10	○*10			○*11 *12							○	○	
10m歩行テスト *7		○*10	○*10			○*12							○	○	
歩行テスト時のビデオ撮影						○*12							○	○	
患者自身による主観的歩行評価(PRO)						○*12							○	○	
納の運動障害重症度(OMDS)	○					○*12							○	○	
痙性評価(MAS)						○*12							○	○	
下肢クローズ持続時間 *8						○*12							○	○	
徒手筋力テスト(MMT)						○*12							○	○	
ADL評価(Barthel index)						○*12							○	○	
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															
体重	○		○			○*12							○*13	○*13	
12誘導心電図	○					○*12							○*13	○*13	
血圧・脈拍数	○					○*14	○*14	○*14	○*14	○*14	○*14	○*14	○*14	○*13	○*13
歩行プログラム(専用ホイス使用) *9		○	○				○	○	○	○	○	○			
歩行プログラム(専用ホイス+HAL使用) *9															
有害事象・不具合情報															
併用薬・併用療法															

- *1: Visit 1までに取得する。
- *2: Visit 4は、Visit 3を完了した翌日から3週間後までに実施する。
- *3: Visit 4が複数日に亘る場合、検査・評価の許容範囲はVisit 4を開始した日から1週間とする。
原則として、検査・評価は2日間で完了することとし、歩行プログラム及び前後の血圧・脈拍数測定は、その他の評価を完了後に実施する。
- *4: 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。
- *5: Visit 2-3にて、少なくとも1回実施する。
- *6: 原則として、被験者が疲れている状況や体調不良の状態では実施しない。
- *7: 2分間歩行テストの後に実施する。3回実施する。
- *8: 3回実施する。
- *9: 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が、3日間以上の連続した実施は不可とする。
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。
- *10: 治療期以降に歩行テストが適切に実施できるよう、前観察期に歩行テストの練習を2回実施する。
- *11: Visit 4の測定結果が、前観察期で実施した2回の歩行テスト練習時の測定結果や被験者の歩行能力から妥当でないと判断される場合は、十分な休息の後に再測定をおこなう。
- *12: 歩行プログラム前に実施する。有効性評価項目は、安全性評価項目(体重、12誘導心電図)終了後に実施する。
- *13: 有効性評価項目終了後に実施する。
- *14: 歩行プログラム前後に測定する。
- *15: 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。

【HAL群】

Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	前観察期			*2 *3	治療期									後観察 中止時 *4
観察・検査・評価時期の範囲	4週間以内			13週間以内									V12翌日 ~3日後	V12から 4週後±1週間
被験者同意 *1	○													
被験者背景	○													
神経学的所見	○													
被験者の適格性	○		○											
身長	○													
尿による妊娠検査(女性のみ)	○													
HAL装着による動作確認テスト *5														
2分間歩行テスト *6		○*10	○*10										○	○
10m歩行テスト *7		○*10	○*10										○	○
歩行テスト時のビデオ撮影													○	○
患者自身による主観的歩行評価(PRO)													○	○
納の運動障害重症度(OMDS)	○												○	○
療性評価(MAS)													○	○
下肢クロス持続時間 *8													○	○
徒手筋力テスト(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													○	○
体重	○		○										○*13	○*13
12誘導心電図	○												○*13	○*13
血圧・脈拍数	○	○*14	○*14										○*13	○*13
歩行プログラム(専用ホイスト使用) *9		○	○											
歩行プログラム(専用ホイスト+HAL使用) *9														
有害事象・不具合情報														
併用薬・併用療法														

- *1: Visit 1までに取得する。
- *2: Visit 4は、Visit 3を完了した翌日から3週間後までに実施する。
- *3: Visit 4が複数日に亘る場合、検査・評価の許容範囲はVisit 4を開始した日から1週間とする。
原則として、検査・評価は2日間で完了することとし、歩行プログラム及び前後の血圧・脈拍数測定は、その他の評価を完了後に実施する。
- *4: 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。
- *5: Visit 2-3にて、少なくとも1回実施する。
- *6: 原則として、被験者が疲れている状況や体調不良の状態では実施しない。
- *7: 2分間歩行テストの後に実施する。3回実施する。
- *8: 3回実施する。
- *9: 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が、3日間以上の連続した実施は不可とする。
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。
- *10: 治療期以降に歩行テストが適切に実施できるよう、前観察期に歩行テストの練習を2回実施する。
- *11: Visit 4の測定結果が、前観察期で実施した2回の歩行テスト練習時の測定結果や被験者の歩行能力から妥当でないと判断される場合は、十分な休息の後に再測定をおこなう。
- *12: 歩行プログラム前に実施する。有効性評価項目は、安全性評価項目(体重、12誘導心電図)終了後に実施する。
- *13: 有効性評価項目終了後に実施する。
- *14: 歩行プログラム前後に測定する。
- *15: 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。

臨床試験実施計画書

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)

国立病院機構新潟病院
副院長 中島 孝

版番号 : 1.0.0
作成日 : 2013 年 12 月 25 日

～秘密保全～

本文書は、医療機関の長、臨床試験責任医師、臨床試験分担医師、臨床試験協力者及び倫理委員会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。コピー等による本臨床試験計画書の複製を禁止します。

臨床試験実施計画の概要

臨床試験課題名：

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

目的：

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（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治験に向けた準備として、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、分析し、今後予定する HAL-HN01 の治験デザインを検討する。

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
- ・納の運動障害重症度（OMDS）
- ・痙性（Modified Ashworth scale : MAS）評価
- ・下肢クローヌス持続時間（SCATS Clonus scale）
- ・徒手筋力テスト（MMT）
- ・ADL 評価（Barthel index）

安全性評価項目：

- ・有害事象の発現状況
- ・生理学的検査（体重、脈拍数、血圧）

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、被験者本人が臨床試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) 臨床試験責任医師又は臨床試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) 臨床試験期間中は臨床試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」（「24 参考資料」参照）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）
- 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
 - ・カゼイシロタ菌
- 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、本臨床試験期間中に妊娠を希望する患者。
- 15) 前観察（Visit 1）より、12 週間以内に他の臨床試験、治験に参加していた患者。
- 16) HAL[®]福祉用等を装着または専用ホイストを装着し、1 年以内に歩行訓練をした患者。
- 17) 臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師が本臨床試験への参加を不相当と判断した患者。

中止基準：

- 1) 被験者より臨床試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 に該当する事象が臨床試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、臨床試験の継続が困難となった場合
- 5) 臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師が有効性評価又は安全性確保の上で、臨床試験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合
- 6) 臨床試験開始後、被験者が対象症例ではないことが判明した場合
- 7) 被験者が臨床試験責任医師等の指示を守らないことが判明した場合
- 8) その他、臨床試験責任医師等が臨床試験を中止すべきと判断した場合

目標症例数：

10 症例（予定）

臨床試験方法：

1) 臨床試験デザイン

多施設共同探索的研究

2) 実施手順・臨床試験スケジュール

本臨床試験は、前観察、症例登録、被験者が専用ホイストを装着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 12 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、本臨床試験に登録する（症例登録）。

治療期開始時に評価を行った後、専用ホイストを装着し、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の翌日~7日後（3日以内が望ましい）に評価を行う。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。臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師は、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 10）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、臨床試験スケジュール（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 12）又は中止時まで、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
- ・カゼイシロタ菌
- ・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）

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 12）又は中止時まで、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。

臨床試験実施期間：

2014年1月1日から2014年8月31日まで（8ヶ月）（予定）。

臨床試験スケジュール (表 1)

Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	前観察	治療期										後観察 中止時 *4	
観察・検査・評価時期の範囲	0	13週間以内 *1										V10翌日 ~7日後	V10から 4週後±1週間
		V1開始翌日 以降 *2 *3											
被験者同意	○												
被験者背景	○												
神経学的所見	○												
被験者の適格性	○												
身長	○												
12誘導心電図 *5	○												
2分間歩行テスト *6	○	○			○			○			○	○	
10m歩行テスト *6 *7	○	○			○			○			○	○	
納の運動障害重症度(OMDS)	○	○									○	○	
瘻性評価(MAS)		○									○	○	
下肢クローヌス持続時間		○									○	○	
徒手筋力テスト(MMT)		○									○	○	
ADL評価(Barthel index)		○									○	○	
体重	○	○									○	○	
血圧・脈拍数	○	○*8	○*8	○*8	○*8	○*8	○*8	○*8	○*8	○*8	○	○	
歩行プログラム		○	○	○	○	○	○	○	○	○			
有害事象													
併用薬・併用療法													

- *1: 臨床試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が、3日間以上の連続した実施は不可とする。
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。
- *2: Visit 2は、Visit 1開始翌日以降、2週間後までに実施する。
- *3: Visit 2が複数日に亘る場合、検査・評価の許容範囲はVisit 2を開始した日から1週間とする。
なお、歩行プログラム及び前後の血圧・脈拍測定は、その他の評価を完了後に実施する。
- *4: 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。
- *5: 過去3ヶ月以内のデータ使用も可能とする。
- *6: 臨床試験責任医師等の判断に応じ、ビデオ撮影可とするが、ビデオ撮影に関する文書同意取得を必須とする。
- *7: 2分間歩行テストの後に実施する。3回実施する。
- *8: 歩行プログラム前後に測定する。

目次：		
1	臨床試験計画の経緯及び背景	9
1.1	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療開発の必要性	9
1.2	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の特徴、患者数、現在の治療法	9
2	臨床試験目的及び評価項目	11
2.1	臨床試験の目的	11
2.2	有効性に関する評価項目について	11
2.2.1	有効性評価項目	11
2.2.2	有効性評価項目の設定根拠	11
2.3	安全性に関する評価項目について	12
2.3.1	安全性評価項目	12
2.3.2	安全性評価項目の設定根拠	12
3	対象	12
3.1	選択基準	12
3.2	除外基準	12
4	目標症例数	13
5	臨床試験実施期間	14
6	被験者の同意	14
6.1	同意取得時期	14
6.2	同意の取得について	14
6.2.1	同意取得	14
6.2.2	被験者への説明事項	15
7	専用ホイストについて	15
8	症例登録	16
9	臨床試験方法	16
9.1	臨床試験デザイン	16
9.2	臨床試験の全般的計画	16
9.2.1	前観察 (Visit 1)	16
9.2.2	治療期 (Visit 2~11)	16
9.2.3	後観察 (Visit 12)	17
9.3	臨床試験方法についての設定根拠	17
9.4	併用治療について	17
9.4.1	併用薬剤	17
9.4.2	併用療法	17
9.4.3	併用治療の設定根拠	18
10	調査・観察・検査・評価項目及び時期	18
10.1	調査・観察・検査・評価の時期	18
10.1.1	前観察 (Visit 1)	18
10.1.2	治療期 (Visit 2~11)	19
10.1.2.1	Visit 2	19
10.1.2.2	Visit 3~10	19
10.1.2.3	Visit 11	19
10.1.3	後観察 (Visit 12)、中止時	19
10.2	有効性評価のための調査項目及び調査方法	20
10.2.1	2分間歩行テスト	20
10.2.1.1	準備	20
10.2.1.2	測定方法	20
10.2.2	10m 歩行テスト	21

10.2.2.1	準備	21
10.2.2.2	測定方法	21
10.2.3	納の運動障害重症度 (OMDS)	22
10.2.3.1	評価者	22
10.2.3.2	評価方法	22
10.2.4	痙性 (Modified Ashworth scale : MAS)	22
10.2.4.1	評価者	22
10.2.4.2	評価方法	22
10.2.5	下肢クローヌス持続時間 (SCATS Clonus scale)	23
10.2.5.1	評価者	23
10.2.5.2	評価方法	23
10.2.6	徒手筋力テスト (MMT)	23
10.2.6.1	評価者	23
10.2.6.2	評価方法	23
10.2.7	ADL 評価 (Barthel index)	24
10.2.7.1	評価者	24
10.2.7.2	評価方法	24
10.2.8	ビデオ撮影	26
10.3	安全性評価のための調査項目及び調査方法	26
10.3.1	有害事象の発現状況	26
10.3.2	生理学的検査 (体重、脈拍数、血圧)	26
10.4	その他	26
10.4.1	歩行プログラム	26
10.4.2	専用ホイストの使用	26
11	有害事象	27
11.1	有害事象に関する調査項目	27
11.2	有害事象に関する判定基準	27
11.2.1	生理学的検査値の異常変動判定	27
11.2.2	有害事象の重症度	27
11.2.3	有害事象の転帰	28
11.3	有害事象の追跡期間	28
11.4	重篤な有害事象	28
11.5	有害事象の専用ホイスト装着歩行プログラムとの因果関係	28
12	臨床試験の安全性を確保するための事項	29
12.1	有害事象が発生したときの措置	29
12.2	重篤な有害事象の措置及び対応	29
12.2.1	重篤な有害事象の措置	29
12.2.2	重篤な有害事象の対応	29
12.3	安全性情報の収集と提供	29
12.3.1	新たな安全性情報の収集	29
12.3.2	新たな安全性情報の提供	29
12.4	安全性情報連絡先	30
13	臨床試験の中止	30
13.1	個々の被験者での中止について	30
13.1.1	個々の被験者の中止基準	30
13.1.2	個々の被験者での中止手順	30
13.2	臨床試験の終了又は中止・中断	30
13.2.1	臨床試験の終了	30

13.2.2	臨床試験の一部又は全体の中止・中断について	30
13.2.2.1	臨床試験の一部又は臨床試験全体の中止・中断	30
13.2.2.2	臨床試験の一部又は臨床試験全体の中止又は中断の基準	30
13.2.2.3	臨床試験の一部又は臨床試験全体の中止・中断の手順	31
14	統計解析	31
14.1	解析対象集団	31
14.2	解析の対象	31
14.3	症例の内訳に関する記述的評価	31
14.4	有効性評価及び有効性に関する評価項目	32
14.4.1	有効性の解析	32
14.4.2	有効性に関する主要評価項目	32
14.4.3	主要評価項目の有効性解析	32
14.4.4	有効性に関する副次評価項目	33
14.5	安全性に関する評価項目	33
14.5.1	安全性に関する評価解析方法	33
15	臨床試験実施計画書の作成、変更	33
15.1	臨床試験実施計画書の作成	33
15.2	臨床試験実施計画書の変更	33
15.3	臨床試験実施計画書からの逸脱	33
16	症例報告書などの作成・提出	33
17	原データの特定	34
17.1	症例報告書を原資料とする事項	34
17.2	同意の原データ	34
17.3	心電図の原データ	34
18	倫理的及び法的事項	34
18.1	臨床研究に関する倫理指針及び臨床試験実施計画書の遵守	34
18.2	被験者に対する責務	34
18.3	被験者の秘密保護に関する事項	34
19	臨床試験責任医師の責務	34
20	被験者に対する補償など	35
21	記録の保存	35
22	公表に関する取り決め	35
23	研究組織	35
24	参考資料	36

1 臨床試験計画の経緯及び背景

1.1 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療開発の必要性

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。

今回対象とする HAM は、進行性の痙性脊髄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、その方法は確立していない。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いない。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) の向上が試みられているのみである。

そこで、HAM 患者の最大の難題ともいえる身体機能の回復を目指し、筑波大学の山海らによって開発された、生体電位駆動型の装着型ロボット HAL[®] (Hybrid Assistive Limb) に着目した。HAL は、装着した筋肉から発生する生体電位信号をもとに下肢の随意運動をアシストする装着型ロボットで、生体と機器との interactive Bio-Feedback を通して、歩行機能の改善が期待される。HAL により、多様な疾患および病態に対する歩行不安定症の改善効果が期待されている。HAM に対しても下肢運動機能と日常生活動作 (ADL) の改善が期待される。既に、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の「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 (研究代表者：中島孝)」では、「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) (治験調整医師：中島孝)」として、18 才以上の脊髄性筋萎縮症、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、筋ジストロフィーおよび同等な病態に対する歩行不安定症の改善効果についての医師主導治験を実施中である。また、少数の HAM 患者を対象として、HAL[®] 福祉用を用いて、HAM 患者における歩行不安定症の改善効果を学会報告している。さらに、今後、HAL-HN01 を用いて、HAM 患者への適応拡大をめざした追加の医師主導治験を実施する可能性を検討している。

本研究では、今後の追加試験における治験計画の作成に必要な情報 (一定の選択基準、有効性評価指標等) を収集するために、専用ホイスト装着歩行プログラムを行い、ある範囲の重症度レベルの HAM 患者に対する歩行不安定症の改善効果や安全性に関する探索をおこなう。

1.2 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の特徴、患者数、現在の治療法

【定義】

HTLV-1-associated myelopathy (HAM) は、成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスである Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) のキャリアにみいだされた慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す一群として、1986 年に日本から提唱された疾患単位である。カリブ海諸国で HTLV-1 陽性の熱帯性痙性麻痺 (Tropical spastic paraparesis: TSP) と HAM は同一疾患として HAM/TSP

と呼称することが WHO から提唱されている。我が国を中心に精力的に解析がすすめられている。

【疫学】

患者は西日本を中心に HTLV-1 感染者の多い九州・四国、沖縄に多いが、全国的に分布しており、東京や大阪など、人口の集中する大都市では九州に匹敵する数の患者が分布している。全国疫学調査が 2007 年、2008 年、神経内科診療施設を対象に施行された。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者数との比較より、全国でおよそ 3000 人余りの HAM 患者がいるものと推定された。患者の分布は九州・沖縄地方で 52.0% を占めていたが、関東 15.4%、近畿地方 15.9% と大都市圏でも多くの HAM 患者が集計されている。毎年 30 人前後の新規発症が示されている。抗体陽性者が生涯に HAM を発症する可能性は日本では 0.25% と報告されている。

世界的には、HTLV-1 キャリア、ATL の分布と一致してカリブ海沿岸諸国、南アメリカ、アフリカ、南インド、イラン内陸部などに患者の集積があり、それらの地域からの移民を介して、ヨーロッパ諸国、アメリカ合衆国など、世界的に患者の存在が報告されている。

HTLV-1 の感染経路は母乳を介する母子間垂直感染と、輸血、性交渉による水平感染であり、いずれでも HAM は発症する、輸血後数週間で発症した例もある。感染後長期のキャリア状態を経て発症する ATL とは異なっている。輸血後発症する HAM の存在の指摘をうけて、1986 年 11 月より日赤の献血に抗 HTLV-1 抗体のスクリーニングが開始され、以後、輸血後発症がなくなった。発症は中年以降の成人が多いが、10 代、あるいはそれ以前の発症と考えられる例もある。男女比は 1:2.0-2.5 と女性に多く、男性に多い ATL と異なる。

【病理機序】

HTLV-1 感染が原因であるが、一部の患者にのみ発症する機序は不明である。患者脊髄は胸髄全長にわたって萎縮し、病理組織所見ではリンパ球・マクロファージの浸潤による慢性炎症が胸髄中・下部にみられる。炎症周囲の脊髄実質の軸索、髄鞘の崩壊変性がみられる。HTLV-1 は脊髄に浸潤している T リンパ球に感染しており、その量に比例して炎症が起きている。つまり、HAM の発症機序として、HTLV-1 感染 T リンパ球が脊髄に浸潤し、その場でウイルス抗原を発現することにより、感染 T リンパ球を排除しようとするウイルス特異的免疫応答が生じ、その炎症反応に巻き込まれて周囲の脊髄組織が傷害されると考えられている。

【臨床】

初発症状は下肢のつっぱり感による歩行障害が多く、頻尿、排尿困難、尿失禁、便秘などの排尿排便障害を伴う。急性の尿閉により、HAM が始めて診断される例もある。感覚障害は運動障害に比して軽度であり、しびれ感や痛みなどの自覚的なものが多い。その他、進行例で下半身の発汗障害や起立性低血圧によるめまい、インポテンツなどもみられる。これらの症状はいずれもミエロパチーによるもので、HAM の中核症状である。それに加え、手指振戦、運動失調、あるいは軽度の痴呆を示し、病巣の広がりや想定される例もある。症状は緩徐進行性で慢性に経過するが、亜急性に進行し数週間で歩行不能になる例もある。高齢での発症者で進行度が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺と体幹部の筋力低下により座位が保てなくなり寝たきりとなる。一方で、運動障害が軽度のまま長期にわたり症状の進行がみられない例も多い。上肢の完全麻痺や嚥下・発声障害などの球症状を来たす例はほとんどない。HAM の診断は特徴的な臨床徴候・神経学的検査、MRI 所見と血清・髄液の抗 HTLV-1 抗体陽性によりなされる。

【治療】

HAM の病態に対応した治療を行う。髄液ネオプテリン高値、末梢血中プロウイルス高値などの指標より炎症の活動期と判断される例では、過剰な免疫応答を調整するため、副腎皮質ホルモン剤による治療、免疫療法、抗ウイルス療法が行われている。高齢者、女性の骨粗鬆症が起きやすく、副腎皮質ホルモン剤の長期間継続は避ける。インターフェロン- α は HAM に対して

唯一医療保険適応となった薬剤だが、効果は不十分であり、副作用としての発熱やうつ状態による活動性低下は運動機能の低下につながるため問題がある。このため、新たな創薬が待たれている。炎症の活動性期でないと考えられる例では、痙性や排尿障害に対する対症療法や、リハビリテーションが推奨されるが、確立したリハビリテーションプログラムはなく、結果的に、歩行障害は進行するため、新たな歩行リハビリテーション技術が切望されている。頻尿、尿閉に対して、外出への不安解消や夜間頻尿による不眠の改善などの目的で間歇自己導尿が導入されることがある。

参考文献：HTLV-1 関連脊髄症（HAM）（難病情報センター、平成 23 年 10 月 12 日、<http://www.nanbyou.or.jp/entry/212>）

2 臨床試験目的及び評価項目

2.1 臨床試験の目的

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（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治験に向けた準備として、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、分析し、今後予定する HAL-HN01 の治験デザインを検討する。

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
- ・納の運動障害重症度（OMDS）
- ・痙性（Modified Ashworth scale : MAS）評価
- ・下肢クローヌス持続時間（SCATS Clonus scale）
- ・徒手筋力テスト（MMT）
- ・ADL 評価（Barthel index）

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。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。納の運動障害重症度（OMDS）は既に確立した HAM の重症度スケールとして使われているため設定した。下肢機能に影響を与える HAM の重要な臨床症状であり、歩行距離、歩行速度の改善効果のメカニズムに直接関連する下肢の痙性を評価するため、痙性（Modified Ashworth scale : MAS）評価および下肢クローヌス持続時間（SCATS Clonus scale）を設定した。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。

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
- ・生理学的検査（体重、脈拍数、血圧）

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、歩行プログラム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、血圧を臨床試験スケジュールに沿って測定する。

3 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。

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、被験者本人が臨床試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) 臨床試験責任医師又は臨床試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) 臨床試験期間中は臨床試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. 4. 6. : 本臨床試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。
5. : 対象を HAM 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。

3.2 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」（「24 参考資料」参照）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)
 - 11) 前観察 (Visit 1) より、2週間以内に以下の薬物を投与した患者。
 - ・ビタミンC
 - ・カゼイシロタ菌
 - 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、本臨床試験期間中に妊娠を希望する患者。
 - 15) 前観察 (Visit 1) より、12週間以内に他の臨床試験、治験に参加していた患者。
 - 16) HAL[®]福祉用等を装着または専用ホイストを装着し、1年以内に歩行訓練をした患者。
 - 17) 臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師が本臨床試験への参加を不適当と判断した患者。

【設定根拠】

1.2.3.4.8.9.10.11.12.13.16. :

本臨床試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。

5.6.7.14.15.17. : 被験者の安全性への配慮から設定した。

4 目標症例数

10 症例 (予定)

本試験では、今後行われる治験において、専用ホイスト装着歩行プログラム群を対照群として設定する際に必要なデータを収集する。専用ホイスト装着歩行プログラムによって生ずる主要評価項目の変化率と標準偏差を求める。希少性難病を対象としている探索的試験という側面より、集積可能症例数として、目標症例数は合計 10 症例とする。過去に公表されたデータは存在しない。症例数が 10 例のときに対応のある t 検定で変化率が 0 かどうかの検定を行ったとき、真の変化率と標準偏差を与えたときの検出力は以下の表 2 のとおりとなる(注)。変化率と標準偏差が同程度の値であれば、80%の検出力を確保できることが分かる。さらに、症例数が 10 例のときどの程度の精度で標準偏差を推測できるかを見積もるため、母標準偏差の 90%および 95%信頼区間の長さを表 3 にまとめた(注)。

表 2 検出力

変化率	標準偏差							
	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4
0.05	0.81	0.29	0.15	0.11	0.09	0.08	0.07	0.06
0.1	1.00	0.81	0.47	0.29	0.20	0.16	0.13	0.11
0.15	1.00	0.99	0.81	0.56	0.40	0.29	0.23	0.19
0.2	1.00	1.00	0.96	0.82	0.62	0.47	0.37	0.29
0.25	1.00	1.00	1.00	0.94	0.80	0.66	0.52	0.43
0.3	1.00	1.00	1.00	0.99	0.92	0.80	0.68	0.56
0.35	1.00	1.00	1.00	1.00	0.98	0.91	0.80	0.70
0.4	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.96	0.90	0.80

表 3 95%信頼区間の長さ

標準偏差	95%信頼区間	90%信頼区間
0.05	0.055	0.045
0.1	0.110	0.089
0.15	0.165	0.133
0.2	0.221	0.178
0.25	0.276	0.222
0.3	0.332	0.267
0.35	0.388	0.312
0.4	0.442	0.356

注) 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7章

5 臨床試験実施期間

2014年1月1日から2014年8月31日まで(8ヶ月)(予定)。

6 被験者の同意

6.1 同意取得時期

前観察(Visit 1)開始までに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

臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師(以下、臨床試験責任医師等)は本臨床試験に先立ち、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、臨床試験責任医師等は、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、臨床試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、本臨床試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、被験者本人が臨床試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臨床試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。臨床試験協力者が補足的な説明をおこなった場合にはその臨床試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。

臨床試験責任医師等は、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) 臨床試験が研究を伴うこと
- 2) 臨床試験の目的
- 3) 臨床試験の方法（臨床試験の試験的側面、被験者の選択基準を含む）
- 4) 被験者の臨床試験への参加予定期間
- 5) 臨床試験に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上の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臨床試験方法の有無及びその臨床試験方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- 8) 臨床試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) 臨床試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、被験者の臨床試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、臨床試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) 臨床試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) 臨床試験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 12) 倫理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) 臨床試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) 臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- 17) 被験者が臨床試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臨床試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) 臨床試験の適否等について調査審議を行う倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項、各倫理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) 倫理審査委員会の手順書等を確認することができ、倫理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倫理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 専用ホイストについて

商品名：ROPOX ALL IN ONE™（以下、専用ホイスト）

機器の仕様：ROPOX ALL IN ONE™取扱説明書参照

【設定根拠】

転倒予防などの安全性の確保のため、歩行プログラム、2分間歩行テスト及び10m歩行テス

トを行う際に使用することとした。

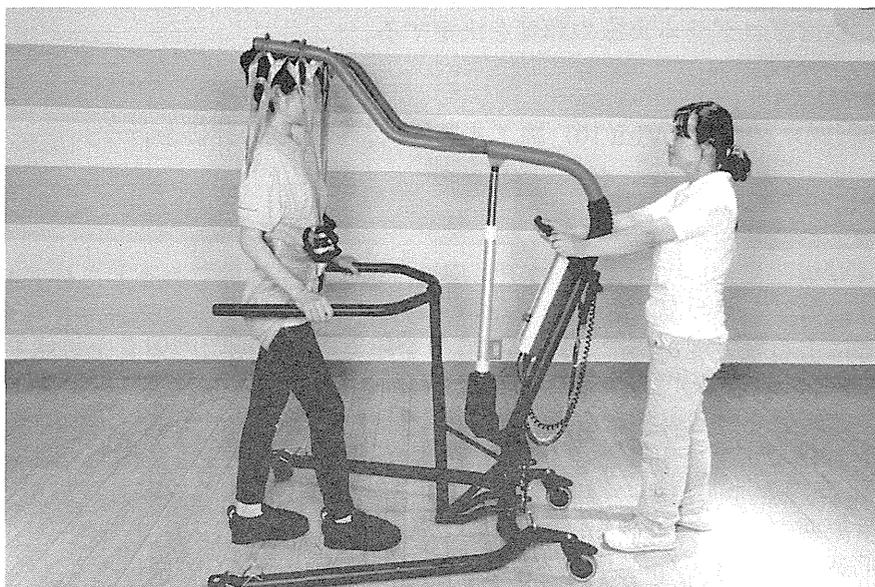


図 1 : ROPOX ALL IN ONE™

8 症例登録

同意を取得したすべての被験者について、臨床試験責任医師等は、被験者識別コードを付与、匿名化し、被験者識別コードリストに記載する。臨床試験責任医師等は、前観察（Visit 1）において被験者としての適格性（3.対象を参照）を判定し、症例登録を行う。臨床試験責任医師等は、症例に関する情報を、その都度 FAX にて臨床試験事務局へ連絡する。臨床試験事務局は、症例登録の連絡を受けた旨を速やかに臨床試験責任医師等に通知する。

9 臨床試験方法

9.1 臨床試験デザイン

多施設共同探索的研究

9.2 臨床試験の全般的計画

本臨床試験は、前観察、症例登録、被験者が専用ホイストを装着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 12 回であり、評価のための来院および歩行プログラム実施のための来院を、各々 1 Visit として定義する。外来、入院は問わない。

調査項目等詳細については、臨床試験スケジュール（表 1）参照。

9.2.1 前観察（Visit 1）

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、本臨床試験に登録する（症例登録）。

9.2.2 治療期（Visit 2～11）

Visit 1 開始翌日以降、2 週間後までに開始する。

治療期開始時に評価を行った後、専用ホイストを装着し、1 日 1 回 40 分間の歩行プログラム（「10.4.1 歩行プログラム」「10.4.2 専用ホイストの使用」参照）を 9 回行い、最終歩行プログラム実施の翌日～7 日後（3 日以内が望ましい）に評価を行う。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。臨床試験責任医師等は、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。

9.2.3 後観察 (Visit 12)

治療期の最終歩行プログラム (Visit 10) 終了 4 週後に、後観察の評価を行う。

9.3 臨床試験方法についての設定根拠

1) 歩行プログラムの設定根拠

障害者の理学療法においても 40 分の運動療法は標準的な分量であるとされており、40 分以上では筋疲労がたまり易く効果的でないと考えられるため、歩行プログラムを 40 分とした。被験者による疲労度が異なるため、20 分を超えない範囲での休息を可能とした。

HAL[®]福祉用等における先行研究において、機能改善は歩行プログラムの頻度より、全体での実施回数に影響されると考えられた。また、HAL そのものに慣れ、最小効果を期待するため、Visit 数は少なくとも 3 回以上であることが望ましいと考えられた。同様に先行研究において 10 回程度で何らかの機能改善に関する結果が認められる場合があり、これらの知見より、治療期の歩行プログラムの実施回数を 9 回とした。

被験者の筋疲労、筋肉痛等による影響を考慮し、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。臨床試験責任医師等は、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。また、被験者によるばらつきを最小限に留めること、及び実現可能性を考慮し、9 回の歩行プログラムは 13 週間以内に完了するよう設定した。

2) 後観察の設定根拠

最終歩行プログラム (Visit 10) から 4 週後の有効性及び安全性を検討するため設定した。

9.4 併用治療について

併用薬剤及び併用療法について、Visit 2~12、又は中止時まで調査する。併用療法については、リハビリテーションについてのみ調査する。

9.4.1 併用薬剤

1) 併用禁止薬剤

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

2) 併用制限薬剤

以下の薬剤については、前観察 (Visit 1) から後観察 (Visit 12) 又は中止時まで、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
- ・カゼイシロタ菌
- ・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)

9.4.2 併用療法

1) 併用禁止療法

治験機器

2) 併用制限療法

前観察 (Visit 1) から後観察 (Visit 12) 又は中止時まで、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。

9.4.3 併用治療の設定根拠

1) 併用薬剤の設定根拠

被験者の安全性確保のため、治験薬の併用を禁止とした。また、本臨床試験の有効性評価に影響を与える可能性がある薬剤を併用禁止とした。その他のステロイド（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、カゼイシロタ菌、抗痙縮薬、神経障害性疼痛に対する薬剤は、被験者の倫理面を鑑み併用可能とした。ただし、本臨床試験の有効性評価に影響を与える可能性があるため、1日投与量に関する制限を設定した。

2) 併用療法の設定根拠

有効性評価に影響すると考えられるため、新規の歩行改善を目的としたリハビリについては不可とした。

10 調査・観察・検査・評価項目及び時期

臨床試験責任医師等は、臨床試験スケジュール表に従って、調査、観察、検査及び評価を行う。

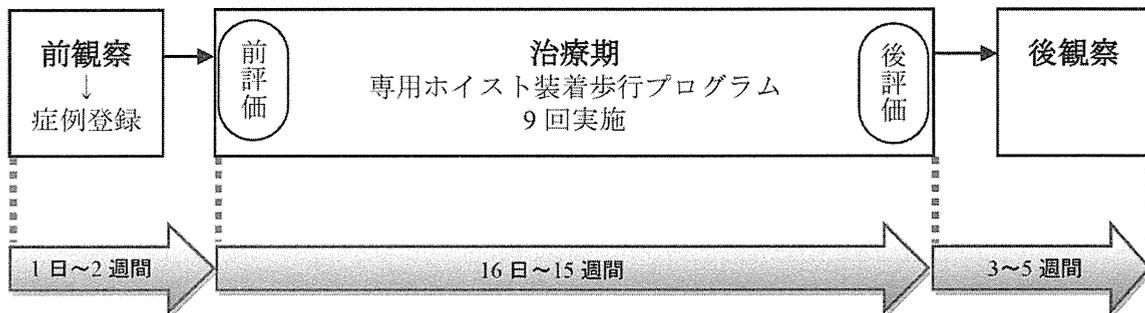


図2：臨床試験スケジュール概要

10.1 調査・観察・検査・評価の時期

10.1.1 前観察 (Visit 1)

- ・被験者識別コード
- ・文書による同意取得日
- ・生年月日、性別
- ・発症時期
- ・既往症
 - 歩行に影響を与える疾患の有無についてのみ調査する。
 - 有の場合は疾患名と発症時期。
- ・合併症
 - 臨床試験開始時の合併症の有無について調査する。有の場合は疾患名。
- ・妊娠の有無
- ・神経学的所見
 - HAM で生じた神経学的異常所見以外の異常所見の有無。有の場合はその所見。
- ・選択基準に合致し、除外基準に抵触しないこと
- ・身長、体重