

- ・12 誘導心電図（過去3ヶ月以内のデータ使用も可能とする）
- ・血圧・脈拍数
- ・2分間歩行テスト
- ・10m歩行テスト
- ・納の運動障害重症度（OMDS）

10.1.2 治療期（Visit 2～11）

10.1.2.1 Visit 2

歩行プログラム前

- ・体重
 - ・2分間歩行テスト
 - ・10m歩行テスト
 - ・納の運動障害重症度（OMDS）
 - ・痙性（Modified Ashworth scale : MAS）
 - ・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）
- ・歩行プログラム（前後に血圧・脈拍数を測定する）

10.1.2.2 Visit 3～10

歩行プログラム前

- ・2分間歩行テスト（Visit 5、8のみ）
 - ・10m歩行テスト（Visit 5、8のみ）
- ・歩行プログラム（前後に血圧・脈拍数を測定する）

10.1.2.3 Visit 11

- ・2分間歩行テスト
- ・10m歩行テスト
- ・納の運動障害重症度（OMDS）
- ・痙性（Modified Ashworth scale : MAS）
- ・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）
- ・体重
- ・血圧・脈拍数

10.1.3 後観察（Visit 12）、中止時

- ・2分間歩行テスト
- ・10m歩行テスト
- ・納の運動障害重症度（OMDS）
- ・痙性（Modified Ashworth scale : MAS）
- ・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）
- ・体重
- ・血圧・脈拍数

10.2 有効性評価のための調査項目及び調査方法

10.2.1 2分間歩行テスト

2分間十分に地面に足をつけて歩行し、その距離を記録する。

10.2.1.1 準備

専用ホイストを使用する（「10.4.2 専用ホイストの使用」参照）。

専用ホイストを使用して安全に歩行可能な、障害物のない歩行路を設定する。周回によるものでもよいが、同一被験者における、歩行路の変更は不可とする。また、時計回りか反時計回りかは同一被験者では同一とする。下記歩行路（案）の回転半径以上であれば、専用ホイストのキャスターの動きと床の摩擦などから、ホイスト操作者が、スリング紐を緊張させず、安全に被験者をカーブ歩行させることができる。また、原則として、同一被験者の検査時は、同一の靴及びズボンを着用させる。

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。デジタル式ストップウォッチ、距離測定用メジャーを用意する。

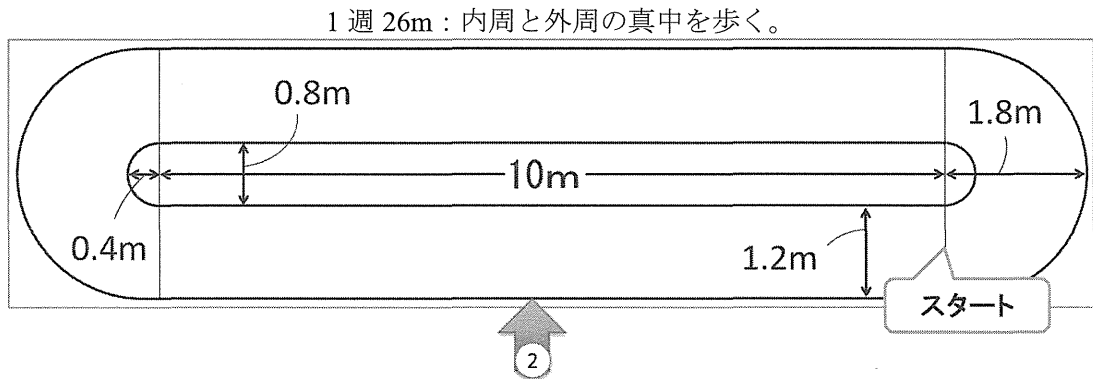


図3：2分間歩行テスト歩行路（案） スタートは例として時計回りの場合を示す。
（矢印②：「10.2.8 ビデオ撮影」参照）

10.2.1.2 測定方法

被験者に、あらかじめ歩行路を説明した上で、「“用意はい”と言いますので、“はい”と言ったら、できる限り続けて歩いてください。歩いた距離を測らせていただきます。もし疲れて休みたくなったら、ゆっくり歩いたり、立ち止まって休んでもいいです。目標は2分間歩いた時にもうこれ以上歩けないと感じるくらいに一生懸命歩いてください。」と指示を与え開始する。途中の経過時間は原則伝えないこととするが、伝えてしまった場合は、次回の検査以降も同様にする。

検査実施中は、ホイスト操作者が被験者の歩行スピードに合わせてホイストを動かす。原則として、同一被験者の検査時は、同一のホイスト操作者が操作することとする。

計測者は、スタート地点から、2分後に先になったつま先の位置までの距離を計測する。

なお、ホイストのスリング紐が緊張し、引っ張られないように注意しておこなうが、旋回運動や速度が変わった際にスリング紐の緊張が多少変わった場合、持続的な緊張でなければ、検査の継続を可とする。許容レベルを越えた紐の緊張があったと判断された場合は、検査を中止し、十分な休息の後に再測定をおこなう。

また、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、2分間歩行テストを実施しないよう留意する。被験者の歩行能力が適切に評価されていないと判断される場合は、その理由を記録に残した上で、歩行テストを失敗とし、十分な休息の後に再測定をおこなう。

参考文献：

- 1) Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. Br Med J (Clin Res Ed). 1982 May 29;284(6329):1607-8.
- 2) McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. Br Med J. 1976; 3;1(6013):822-3.
- 3) Rossier P, Wade DT. Validity and reliability comparison of 4 mobility measures in patients presenting with neurologic impairment. Arch Phys Med Rehabil. 2001;82(1):9- 13.

10.2.2 10m 歩行テスト

10m を可能な限り早いスピードで歩行し、10m の内、中間 6m のスピードを記録する。また、中間 6m に要した歩数を数える。

10.2.2.1 準備

2 分間歩行テストを実施した後に 10m 歩行テストを行う。

専用ホイストを使用する（「10.4.2 専用ホイストの使用」参照）。

専用ホイストを使用して安全に歩行可能な 14m 以上の空間に 10m の歩行路を設定する。図に従い、10m 歩行路の 0m 地点と 10m 地点を床にマークし、計測者から容易に見えるよう、2m 地点と 8m 地点にマークをいれる。同一被験者における、歩行路の変更は不可とするが、歩行路を往復して使用することは可とする。また、原則として、同一被験者の検査時は、同一の靴及びズボンを着用させる。

デジタル式ストップウォッチを用意する。

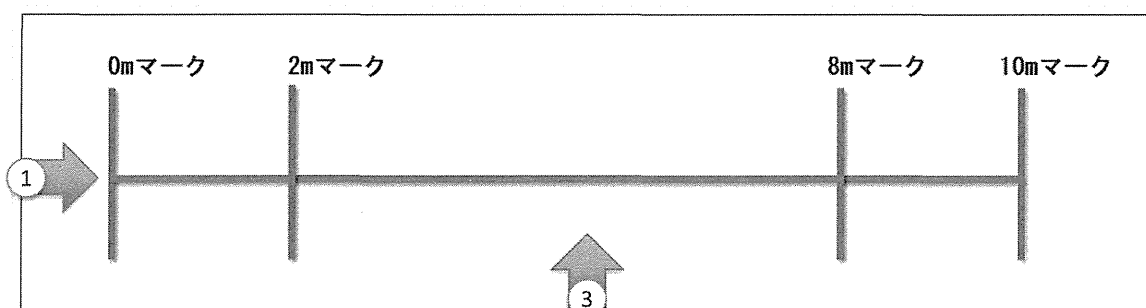


図 4：10m 歩行テスト歩行路（矢印①③：「10.2.8 ビデオ撮影」参照）

10.2.2.2 測定方法

被験者に、「0m のマークに立ってもらい、用意はい、と言いますので、はい と言ったら、できるだけ早く 10m マークの所まで歩いてください」と指示を与える。検査実施中は、ホイスト操作者が被験者の歩行スピードに合わせてホイストを動かす。原則として、同一被験者の検査時は、同一のホイスト操作者が操作することとする。

計測者は、最初の足のつま先が 2m マークを越えた時点から、8m マークをつま先が越える時点までの時間をストップウォッチで計測し、歩数をカウントする。

適時休息をいれながら、3 回歩行テストを実施し、時間及び歩数を記録する。途中で歩行テストを失敗した場合は、少なくとも 2 回成功するまで、本テストを継続する。

なお、ホイストのスリング紐が緊張し、引っ張られた場合は歩行を補助したか、転倒しそうになったかを意味し、歩行テストは失敗と判断する。

歩行テストが成功したうち、一番早い測定結果で 6m を除して速度を算出したもの、及び一番早い測定結果の歩数を症例報告書に記載する。

参考文献：

- 1) Bohannon R. W. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants." Age Ageing. 1997;26(1): 15-9.
- 2) Bohannon RW, Andrews AW, Thomas MW. Walking speed: reference values and correlates for older adults. J Orthop Sports Phys Ther. 1996;24(2):86-90.
- 3) Wolf SL, Catlin PA, Gage K, Gurucharri K, Robertson R, Stephen K. Establishing the reliability and validity of measurements of walking time using the Emory Functional Ambulation Profile. Phys Ther. 1999;79(12):1122-33.

10.2.3 納の運動障害重症度 (OMDS)

10.2.3.1 評価者

理学療法士、作業療法士又は医師が担当する。原則として、同一被験者の評価は、同一評価者がおこなう。

10.2.3.2 評価方法

以下の表に従い被験者の状態を判断し、点数化する。

grade	評価指標
0	歩行、走行ともに異常を認めない
1	歩くスピードが遅い
2	歩行異常（つまずき、膝のこわばり）
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すりが必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能：両手なら 10m以上可能
7	両手によるつたい歩き 5m以上、10m以内可
8	両手によるつたい歩き 5m以内可
9	両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可
10	四つばい移動不能、両手による移動可
11	自力では移動不能、寝返り可
12	寝返り不可能
13	足の指も動かさない

参考文献：山野嘉久、佐藤知雄、安藤仁、新谷奈津美、八木下尚子 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望— 日本臨牀, 70(4):705-713, 2012.

10.2.4 痙性 (Modified Ashworth scale : MAS)

10.2.4.1 評価者

理学療法士、作業療法士又は医師が担当する。原則として、同一被験者の評価は、同一評価者がおこなう。

10.2.4.2 評価方法

以下の表に従い、被験者の膝関節の屈筋群、伸筋群、足関節の屈筋群、伸筋群の状態を判断し、点数化する。

scale	評価指標
0 (0)	筋緊張に増加無し
1 (1)	軽度の筋緊張の増加あり。 屈伸にて、引っかかりと消失、あるいは可動域終わりに若干の抵抗あり。

1+(2)	軽度の筋緊張の増加あり
2(3)	引っかかりが明らかで可動域の 1/2 以下の範囲で若干の抵抗あり
3(4)	筋緊張の増加がほぼ全可動域を通して認められるが容易に動かすことが可能である
4(5)	かなりの筋緊張の増加があり、他動運動は困難

参考文献： <http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/PrintView.aspx?ID=902>

10.2.5 下肢クローヌス持続時間 (SCATS Clonus scale)

10.2.5.1 評価者

理学療法士、作業療法士又は医師が担当する。原則として、同一被験者の評価は、同一評価者がおこなう。

10.2.5.2 評価方法

被験者にベッド上で仰向けとなってもらい、軽く膝を曲げた状態で急に足底を上押し上げ、クローヌスの有無や程度について3回評価する。クローヌスが出現する場合は、その持続時間をストップウォッチで測定する（秒数の小数点第二位を四捨五入し、少数点以下1桁までを記録する）。3回中一番長い時間を計測値とする。

scale	クローヌスの程度 (左)	クローヌスの程度 (右)
0	クローヌスなし	クローヌスなし
1	クローヌス<3 秒	クローヌス<3 秒
2	クローヌス 3~10 秒	クローヌス 3~10 秒
3	クローヌス>10 秒	クローヌス>10 秒
計測値	. 秒	. 秒

参考文献： <http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/DispForm.aspx?ID=961>

10.2.6 徒手筋力テスト (MMT)

10.2.6.1 評価者

理学療法士、作業療法士又は医師が担当する。原則として、同一被験者の評価は、同一評価者がおこなう。

10.2.6.2 評価方法

下肢（股関節屈曲、股関節伸展、膝関節屈曲、膝関節伸展、足関節背屈、足関節底屈）、各筋両側、合計 12 筋について以下の検査表に基づき評価を行う。

徒手筋力試験 検査票		
0: 筋の収縮なし		
1: 筋収縮はあるが関節が動かない		
2: 重力に抗しない運動可能		
3: 重力に抗して可動域全体にわたって運動可能		
4: 重力と弱い抵抗に抗して、可動域全体にわたって運動可能		
5: 正常		
測定部位		
股関節屈曲	右	0・1・2・3・4・5
	左	0・1・2・3・4・5
股関節伸展	右	0・1・2・3・4・5
	左	0・1・2・3・4・5
膝関節屈曲	右	0・1・2・3・4・5
	左	0・1・2・3・4・5
膝関節伸展	右	0・1・2・3・4・5
	左	0・1・2・3・4・5
足関節背屈	右	0・1・2・3・4・5
	左	0・1・2・3・4・5
足関節底屈	右	0・1・1.5・2・2.5・3・4・5
	左	0・1・1.5・2・2.5・3・4・5

* 1.5=2⁻ 2.5=2⁺

参考文献：新・徒手筋力検査法 Helen J. Hislop, Jacqueline Montgomery
著 津山直一・中村耕三訳 原著第8版

10.2.7 ADL 評価 (Barthel index)

10.2.7.1 評価者

理学療法士、作業療法士、医師又は看護師が担当する。原則として、同一被験者の評価は、同一評価者がおこなう。

10.2.7.2 評価方法

評価者は被験者に以下の質問内容に基づき質問し、回答より得点をつける。

	点数	質問内容	得点
1 食事	10	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	
	5	部分介助（たとえば、おかずを切って細かくしてもらう）	
	0	全介助	
2 車椅子から ベッドへの 移動	15	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（非行自立も含む）	
	10	軽度の部分介助又は監視を要する	
	5	座ることは可能であるがほぼ全介助	
	0	全介助又は不可能	
3 整容	5	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	
	0	部分介助又は不可能	
4 トイレ動作	10	自立、衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む	
	5	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	
	0	全介助又は不可能	
5 入浴	5	自立	
	0	部分介助又は不可能	
6 歩行	15	45M以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わない	
	10	45M以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	
	5	歩行不能の場合、車椅子にて45M以上の操作可能	
	0	上記以外	
7 階段昇降	10	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	
	5	介助又は監視を要する	
	0	不能	
8 着替え	10	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	
	5	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	
	0	上記以外	
9 排便コントロール	10	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	
	5	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	
	0	上記以外	
10 排尿コントロール	10	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	
	5	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	
	0	上記以外	
合計得点：			/100

参考文献：健康長寿診療ハンドブック 日本老年医学会、p139、2011

10.2.8 ビデオ撮影

臨床責任医師等の判断に応じ、2分間歩行テストや10m歩行テストにおける被験者の歩行の様子をビデオ撮影することを可とする。但し、ビデオ撮影を実施する際には、ビデオ撮影に関する文書同意を被験者より取得することとし、撮影時期、撮影位置、評価方法を以下のとおりとする。

1) 撮影時期

治療期中（Visit 2、11）における、10m歩行テスト時または2分間歩行テスト時とする。追加として、Visit 1、5、8、12も撮影することができる。

2) 撮影位置

以下の3か所からの撮影を可とし、優先順位は①→②→③とする。撮影位置は臨床試験責任医師等が被験者毎に決定することとし、複数位置からの撮影も可とする。また、原則として、同一被験者の撮影方法（撮影時期や撮影位置等）を変更しない。

①10m歩行テスト後方位置（「10.2.2.1 図4：10m歩行テスト歩行路」参照）

②2分間歩行テスト側方位置（「10.2.1.1 図3：2分間歩行テスト歩行路（案）」参照）

③10m歩行テスト側方位置（「10.2.2.1 図4：10m歩行テスト歩行路」参照）

3) 評価方法

臨床試験責任医師等は、被験者毎にビデオデータを確認し、被験者の歩行状態、歩行改善度等について考察し、その考察結果を症例報告書に記載する。

10.3 安全性評価のための調査項目及び調査方法

10.3.1 有害事象の発現状況

Visit 2から後観察（Visit 12）までの期間に有害事象を認めた場合、必要に応じて適切な処置を講じるとともに、有害事象を評価して症例報告書へ記載する。

10.3.2 生理学的検査（体重、脈拍数、血圧）

体重、脈拍数、血圧（収縮期・拡張期）を測定し、測定日及び検査結果を症例報告書に記載する。

歩行プログラムを実施する Visit においては、その前後に脈拍数、血圧を測定する。

10.4 その他

10.4.1 歩行プログラム

歩行プログラムとは、ウォーミングアップ、歩行練習、クールダウンの時間を含めた合計40分間の歩行練習と定義する。

5分程度ウォーミングアップを行い、歩行練習を開始する。歩行練習後は、クールダウンとして、四肢・体幹のストレッチ等を行う。

専用ホイストを使用し、歩行プログラムを実施する。なお、歩行練習中、被験者の状態に応じて休息をとることができるが、休息時間は合計20分を超えないようにする。

なお、被験者の疲労や不具合の発生等により歩行練習の実施時間が極端に短くなった等、該当被験者に対する歩行プログラムが十分に実施できていないと臨床試験責任医師等が判断した場合、その理由を記録に残した上で該当 Visit の歩行プログラムを無効とし、9回の歩行プログラムには含まないこととする。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。

10.4.2 専用ホイストの使用

転倒予防などの安全性の確保のため、歩行プログラム、10m歩行テスト及び2分間歩行テストを行う際には、専用ホイストを使用する。

ホイスト操作者は、被験者の歩行スピードに合わせてホイストを動かし、適切な歩行が可能

となるようにする。

専用ホイストを使用する際、ホイスト操作者はスリングの牽引紐が体重を免荷しないようにたるませるが、転倒時は体を保護できる様に調節する。ただし、歩行プログラム実施時のみ、スリングの牽引紐により体重を免荷することで、歩行訓練の効果を高めることが出来ると判断できる場合は、スリングの牽引紐を適時調整することを可とする。

11 有害事象

本臨床試験における「有害事象」とは、臨床試験中（Visit 2 以降）に歩行プログラムを実施した被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（生理学的検査の異常変動も含む）、症状、合併症の悪化、新たに生じた疾患のことであり、専用ホイスト装着歩行プログラムとの因果関係の有無は問わない。発現した有害事象のうち、専用ホイスト装着歩行プログラムとの因果関係が否定できるもの以外（因果関係が不明なものも含む）を副作用とする。

なお、本臨床試験においては、有効性評価項目の悪化及び原疾患の進行に伴う症状の悪化と判断した事象は、有害事象として取り扱わない（死亡を除く）。

11.1 有害事象に関する調査項目

Visit 2 から後観察（Visit 12）までの期間に有害事象を認めた場合、必要に応じて適切な処置を講じるとともに、有害事象を評価して症例報告書へ記載する。

有害事象の評価は、「11.2 有害事象に関する判定基準」、「11.4 重篤な有害事象」「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」に従い判定する。

また、重篤な有害事象を認めた場合は、「12.2 重篤な有害事象への措置及び対応」の手順に則って対応する。

有害事象に関する調査項目として、有害事象名、発現日、重症度（軽度、中等度、高度）、重篤性（重篤でない、重篤〔重篤性因子〕）、処置の有無及びその内容、転帰及びその確認日（回復〔転帰日〕、軽快〔転帰日〕、未回復、後遺症〔後遺症名〕、死亡〔死因〕、不明）、専用ホイスト装着歩行プログラムとの因果関係（関連なし、関連あるかもしれない、おそらく関連あり）、因果関係判定根拠などを症例報告書に記載する。

11.2 有害事象に関する判定基準

11.2.1 生理学的検査値の異常変動判定

血圧、脈拍数を確認し、「高血圧治療ガイドライン（日本高血圧学会：2009年）」及び「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」を参考に設けた以下の基準より、異常値の有無を確認する。

		異常値の基準
血圧	高血圧	収縮期血圧：140mmHg 以上 あるいは 拡張期血圧：90mmHg 以上
	低血圧	収縮期血圧：90mmHg 未満
脈拍数		110（回/分）以上 あるいは 50（回/分）未満

異常値を認めた場合、当該所見及び測定値の推移が臨床上問題かどうかを判定し、異常変動有りの場合は、有害事象として当該異常変動を評価する。

11.2.2 有害事象の重症度

有害事象の重症度を以下の3段階で判定する。日常生活とは睡眠、動作、仕事、外出、食事、運動、入浴などの領域を含む。通常とは被験者自身の観点でみた状況を意味する。

- 1) 軽度：通常の日常生活が妨げられない程度
- 2) 中等度：通常の日常生活に一部支障をきたす程度

- 3) 高度：通常の日常生活を不可能とする程度

11.2.3 有害事象の転帰

有害事象の転帰を以下の判定基準に従い6段階で判定する。なお「不明」と判定された場合は、経緯を症例報告書のコメント欄に記録する。

- 1) 回復：症状の消失・回復、検査値の正常化又は Visit 2 前値への回復
- 2) 軽快：症状・異常値の程度が軽減したもの又は改善傾向が見られるもの
- 3) 未回復：症状・異常値の程度が回復、軽快に至っていないもの
- 4) 後遺症：回復したが有害事象に起因して日常生活に支障をきたす程度の機能不全が起きたもの
- 5) 死亡：死に至るもの
- 6) 不明：症状・異常値の追跡に手を尽くしたが、経過が不明なもの

11.3 有害事象の追跡期間

臨床試験責任医師等は、後観察に有害事象の発現状況を確認するが、更なる追跡調査が必要と判断した場合、追跡調査終了時期は臨床試験責任医師等の医学的判断による。

11.4 重篤な有害事象

以下の事項に該当するものは重篤な有害事象と判定する。重篤な有害事象が発現した場合は、重篤と判断した理由を症例報告書に記録する。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常・先天性欠損を来すもの
- (6) その他の医学的に重要な状態

なお、(2)の「生命を脅かすもの」とは、その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。また、(3)の「入院」には、臨床試験前より予定していた療法（予定手術等）、又は検査を臨床試験中に実施することのみを目的とした入院（検査入院等）は含まない（但し、その入院中に新たに発生したものは有害事象として取扱う）。

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

被験者の状態、合併症、既往歴、併用薬、併用療法及び発症の時間的關係などを考慮し、専用ホイスト装着歩行プログラムとの因果關係を以下に従い3段階で判定し、専用ホイスト装着歩行プログラムとの因果關係根拠を症例報告書に記載する。

関連なし：専用ホイスト装着歩行プログラムと有害事象発現との間に合理的な因果關係はない。

- ・専用ホイスト装着歩行プログラム以外の要因によることが明らかにされる場合
- ・有害事象の発現・消退と専用ホイスト装着歩行プログラムとの間に時間的に相關關係がなく乖離している場合
- ・有害事象の発現は偶発的とみなされる場合（たとえば、臨床試験前に度々同一事象が観察され、臨床試験中の有害事象もその範囲内にある）
- ・被験者の病歴・病態又は他の併用薬・併用療法、手技、食事など、専用ホイスト装着歩行プログラム以外の要因が強く考えられる場合。

関連あり：専用ホイスト装着歩行プログラムと（又は既知の報告から）有害事象発現との間に合理的な因果關係の可能性が考えられる。

臨床試験責任医師等は、「関連あり」と判断した有害事象について、更に、因果関係の程度に基づき、「関連あるかもしれない」もしくは「おそらく関連あり」に分類する（因果関係の程度は、「おそらく関連あり」が「関連あるかもしれない」よりも強い）。

12 臨床試験の安全性を確保するための事項

12.1 有害事象が発生したときの措置

臨床試験期間中に有害事象が発現した場合には、臨床試験責任医師等は適切な処置を行い、被験者の安全性を確保するとともに、原因究明に努める。また、「11.3 有害事象の追跡期間」に該当する場合は、同項に従い追跡調査を行う。

12.2 重篤な有害事象の措置及び対応

12.2.1 重篤な有害事象の措置

「11.4 重篤な有害事象」に示す重篤な有害事象が発現した場合は、臨床試験責任医師等は適切な緊急処置を施し、被験者の回復に努める。

12.2.2 重篤な有害事象の対応

臨床試験中に重篤な有害事象が発生した場合、下記の通り対応する。この際、重篤な有害事象と専用ホイスト装着歩行プログラムとの因果関係は問わない。

- 1) 臨床試験責任医師から実施医療機関の長、臨床試験調整医師への報告
当該有害事象が発生した実施医療機関の臨床試験責任医師は、因果関係に関わらず、当該有害事象情報を可能な限り速やかに実施医療機関の長に報告するとともに、臨床試験調整医師に報告する。
- 2) 臨床試験調整医師による各実施医療機関の臨床試験責任医師への通知
臨床試験調整医師は、臨床試験責任医師から入手した有害事象報告の内容を確認し、各実施医療機関の臨床試験責任医師に当該有害事象情報を通知する。
- 3) 追加情報の入手時の対応
当該有害事象が発生した実施医療機関の臨床試験責任医師は、当該事象に関する追加情報が得られた場合には、可能な限り速やかに実施医療機関の長に追加報告を行うとともに、臨床試験調整医師に報告する。

12.3 安全性情報の収集と提供

12.3.1 新たな安全性情報の収集

臨床試験調整医師は、被験者の安全性に悪影響を及ぼし、臨床試験の実施に影響を与え、又は臨床試験継続に関する倫理審査委員会の承認を変更する可能性のある情報について継続的に収集・評価する。

12.3.2 新たな安全性情報の提供

臨床試験調整医師は、上記情報を入手した場合、各実施医療機関の臨床試験責任医師に通知する。

臨床試験責任医師等は、当該臨床試験に継続して参加するかどうか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安全性情報を入手した場合、当該情報を速やかに被験者又はその代諾者に伝え、当該臨床試験に継続して参加するかどうかの意思を確認し、結果を文書（診療記録など）に記録する。また、臨床試験責任医師は説明文書の改訂が必要であると判断した場合、すでに参加している被験者又はその代諾者に改訂された説明文書を用いて改めて説明し、当該臨床試験へ継続して参加するか否かについて自由意思を確認し、文書により同意を得るものとする。

12.4 安全性情報連絡先

945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号
独立行政法人国立病院機構新潟病院 副院長 中島 孝
電話：0257-22-2126 Fax (hospital)：0257-24-9812
夜間休日：中島 孝
070-5083-8092 (携帯電話1) 又は 080-3494-7498 (携帯電話2)

13 臨床試験の中止

13.1 個々の被験者での中止について

13.1.1 個々の被験者の中止基準

以下の場合、臨床試験責任医師等は当該被験者の臨床試験を中止する。

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) 臨床試験責任医師等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

13.1.2 個々の被験者での中止手順

臨床試験期間中に、「13.1.1 個々の被験者の中止基準」に該当する事例が発生した場合は、臨床試験責任医師等は、臨床試験を中止する旨を当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。最終 Visit から4週後に、臨床試験中止時における所定の検査及び評価を行い、中止理由及び必要に応じてその後の経過を症例報告書に記録する。

13.2 臨床試験の終了又は中止・中断

13.2.1 臨床試験の終了

臨床試験責任医師は、臨床試験を終了した時には、実施医療機関の長に臨床試験が終了した旨とその結果の概要を文書で報告する。

13.2.2 臨床試験の一部又は全体の中止・中断について

13.2.2.1 臨床試験の一部又は臨床試験全体の中止・中断

臨床試験期間中に、以下の中止基準に該当する事例が発生した場合は、臨床試験調整医師は各実施医療機関の臨床試験責任医師と臨床試験の一部又は臨床試験全体の中止・中断も考慮の上、臨床試験継続の可否について協議する。

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

- 1) 新たな安全性情報（重篤な有害事象の発現を含む）により、臨床試験継続が困難と判断された場合
- 2) 臨床試験調整医師、実施医療機関又は臨床試験責任医師のいずれかが重大な GCP 違反、臨床試験実施計画書違反などを行い、適正な臨床試験継続に支障を及ぼすと判断された場合
- 3) 臨床試験実施体制の変更（例：臨床試験責任医師の異動など）により、臨床試験継続が困難と判断された場合

- 4) その他、臨床試験実施中の新たな情報又は情勢の変化により臨床試験継続が不適切と判断された場合

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

中止・中断する場合は以下の手順で行う。

- 1) 臨床試験調整医師が臨床試験の一部又は臨床試験全体を中止・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臨床試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) 臨床試験調整医師と協議の上、臨床試験責任医師が臨床試験を中止・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) 臨床試験責任医師は、臨床試験の中止・中断の通知を受けた場合には、臨床試験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、解析の詳細は臨床試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臨床試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臨床試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臨床試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）：

臨床試験参加中に専用ホイスト装着歩行プログラムを1回でも実施し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。

- ・ 同意未取得等、臨床研究に関する倫理指針や GCP からの重大な逸脱に該当する被験者
- ・ 専用ホイスト装着歩行プログラム実施前の主要評価項目（2分間歩行テスト）のデータが全くない被験者

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

臨床試験参加中に専用ホイスト装着歩行プログラムを1回でも実施し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。

- ・ 評価可能な安全性データが全くない被験者

臨床試験実施計画に適合した集団（Per Protocol Set: PPS）：

臨床試験参加中に専用ホイスト装着歩行プログラムを1回でも実施し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。

- ・ 同意未取得等、臨床研究に関する倫理指針や GCP からの重大な逸脱に該当する被験者
- ・ 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
- ・ 専用ホイスト装着歩行プログラム実施前と実施後の両方で評価可能な主要評価項目（2分間歩行テスト）のデータが全くない被験者

14.2 解析の対象

有効性の主要解析対象集団は FAS とする。解析結果の頑健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 症例の内訳に関する記述的評価

人口統計学的項目（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）を要約する。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

一変数は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ベースライン（Visit 2 の値）からの変化率を用いておこなう。主要評価項目を対数変換したときにデータの分布形が左右対称に近くなった場合は、対数変換した主要評価項目の変化量に対しても解析を行う。仮説検定を行う際の有意水準は両側 5%とする。これに対応して信頼係数は 95%とする。多重比較の調整、欠測値の補完は行わない。

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

本臨床試験の主要目的は希少性神経・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無作為化比較対照試験（治験）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することである。歩行機能の改善効果とは、ベースライン（Visit 2）からの変化率とし、Visit 1, Visit 5, Visit 8, Visit 11, Visit 12 での変化率と標準偏差の点推定・区間推定を行う。Visit 1 に関してはベースラインの変動を評価するために行う（図 5）。対応のある t 検定も行うが、この検定は探索的評価を目的として行う。さらに、PPS においては、Visit 2, Visit 5, Visit 8, Visit 11 のデータに切片を变量効果、経時推移に直線を仮定（固定効果）した混合効果モデルをあてはめ、被験者内・被験者間分散を推定する。この結果は上記治験の主解析を決定するための判断材料とする。

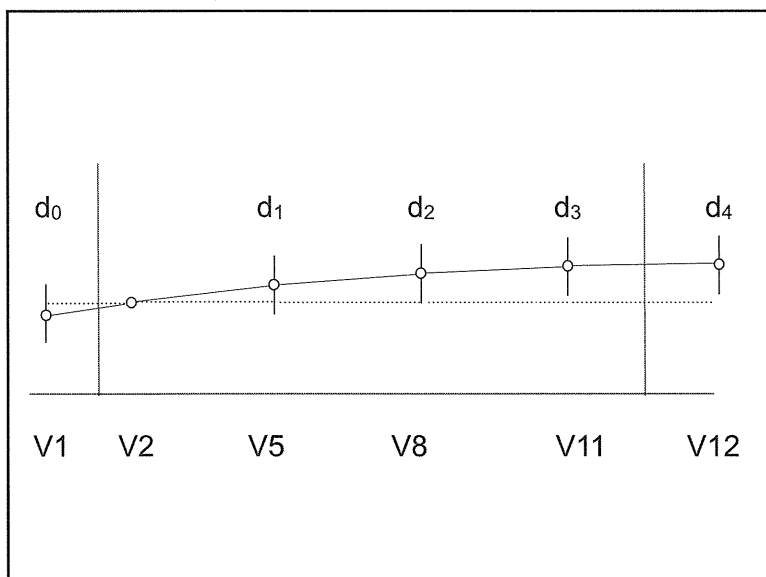


図 5

14.4.4 有効性に関する副次評価項目

- ・ 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)

上記に関して主要評価項目の有効性評価と同様に評価する。

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、有害事象の発現例数を求める。また、有害事象を Primary SOC 及び PT に分類する。

15 臨床試験実施計画書の作成、変更

15.1 臨床試験実施計画書の作成

臨床試験調整医師は、作成過程で多施設間の意見の調整を行いながら臨床試験実施計画書の作成を行う。

15.2 臨床試験実施計画書の変更

臨床試験調整医師は、臨床試験を適正に行うために重要な情報を知った場合、必要に応じ臨床試験実施計画書を改訂する。

臨床試験責任医師等は、臨床試験調整医師との事前の文書による合意及び倫理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、臨床試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臨床試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 臨床試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臨床試験実施計画書を逸脱又は変更を行った場合は、臨床試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臨床試験調整医師及び実施医療機関の長、実施医療機関の長を経由して倫理審査委員会に提出して、倫理審査委員会の承認を得る。

なお、臨床試験責任医師等は、臨床試験実施計画書から逸脱した行為をすべて記録する。また、臨床試験責任医師は、臨床試験実施計画書からの逸脱事項のすべてを臨床試験調整医師へ報告する。

16 症例報告書などの作成・提出

本臨床試験においては、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、症例報告書を作成する。臨床試験責任医師等は、症例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、臨床試験責任医師は記載内容を確認の上、記名捺印又は署名する。臨床試験責任医師は、臨床試験調整医師へ原本を提出し、その写しを保管する。臨床試験調整医師は、統計解析終了後に、症例報告書の原本を臨床試験責任医師へ返却し、その写しを保管する。

17 原データの特定

診療録を原データとする。ただし、「17.1 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に特定する。

17.1 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
- (3) 併用薬：投与経路、投与理由
- (4) 併用療法：療法名、実施理由
- (5) 神経学的所見に関する事項
- (6) 臨床試験の中止に関する事項
- (7) 臨床試験責任医師及び臨床試験分担医師のコメント

17.2 同意の原データ

診療録に保管されている同意文書

17.3 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。

18 倫理的及び法的事項

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

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的精神に留意し、厚生労働省の定める「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日全部改訂）及び本臨床試験実施計画書を遵守して実施する。更に、本臨床試験は、原則 GCP に準じて実施する。

18.2 被験者に対する責務

臨床試験責任医師等は、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臨床試験に参加する旨を当該他の医師に通知する。臨床試験責任医師等は、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臨床試験責任医師等は、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、倫理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 臨床試験責任医師の責務

臨床試験責任医師は「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日全部改訂）中の臨床試験責任医師の責務及び本臨床試験実施計画書に従い臨床試験を実施する。

20 被験者に対する補償など

本臨床試験に起因して、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。なお、医療費、医療手当、補償金など金銭的な補償は行わない。副作用等の治療は保険診療で行い、費用のうち被験者自己負担分が発生する。

本臨床試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て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臨床試験調整医師へ連絡し、両者協力してその解決に当たる。

本臨床試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。

21 記録の保存

実施医療機関の長ならびに臨床試験責任医師は、次に掲げる臨床研究に関する記録（文書を含む。）を、実施医療機関の規定する原資料等の保存期間に従って、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等
- 3) 臨床試験実施計画書、倫理審査委員会等から入手した文書等
- 4) その他の臨床研究にかかる業務の記録

22 公表に関する取り決め

本臨床試験実施計画書に記載された未発表データなどの情報は、臨床試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、臨床試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、本臨床試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、事前に臨床試験調整医師の承認が必要である。

23 研究組織

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験の実施研究（研究代表者 中島 孝）」

1) HAM 臨床試験調整医師：

国立病院機構新潟病院 副院長 中島 孝

2) 各実施医療機関および臨床試験責任医師：

- (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

- (2) 聖マリアンナ医科大学病院 神経内科顧問医 山野 嘉久
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1
TEL: 044-977-8111 FAX: 044-977-9772

- (3) 京都府立医科大学附属病院 教授 中川 正法
〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465番地
TEL: 075-251-5111 FAX: 075-211-8645

3) 統計解析責任者：

北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学）助教 井上 永介
〒108-8641 東京都港区白金5丁目9番1号
TEL: 03-5791-6322 FAX: 03-3444-2546

4) 臨床試験事務局：

国立病院機構新潟病院 事務局 牧野 玉緒、植村 富士子
〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3番52号
TEL: 0257-22-2126 FAX: 0257-22-2380

24 参考資料

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」
(平成4年6月29日)

血液

血液障害の重篤度については、原則として、下表に掲げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

副作用のグレード	グレード1	グレード2	グレード3
赤血球	350万未満～300万以上	300万未満～250万以上	250万未満
Hb (g/dl)	11 未満～9.5 以上	9.5 未満～8 以上	8 未満
白血球	4000 未満～3000 以上	3000 未満～2000 以上	2000 未満
顆粒球	2000 未満～1500 以上	1500 未満～1000 以上	1000 未満
血小板	100000未満～75000以上	75000 未満～50000 以上	50000 未満
出血傾向	軽度出血 (皮下出血)	中等度出血(粘膜出血) ^{注1)}	重度出血(臓器内出血) ^{注2)}
その他の症状等	—	—	汎血球減少症 (再生不良性貧血等) 赤芽球ろう 無顆粒球症

注1) 粘膜出血 —— 齶肉出血, 鼻出血

注2) 臓器内出血 —— 頭蓋内出血, 消化管出血, 肺出血, 腎出血, 生殖器出血, 筋肉内出血, 関節内出血

過敏症状

過敏症状の重篤度については、原則として、下表に掲げられた症状等によりグレード分けを行う。

副作用のグレード	グレード1	グレード2	グレード3
皮膚症状	局所性の発疹 (局所性の紅斑・丘疹等) そう痒	広範囲に分布する発疹 (全身性の紅斑, 紫斑, 水泡等)	皮膚粘膜眼症候群 中毒性表皮壊死症 紅皮症 (剥脱性皮膚炎) ウェーバー・クリスチヤ ン症候群 SLE 様症状 ^{注1)}
	(光線過敏症, 固定疹, びらん・潰瘍, 色素沈着等)		強皮症 天疱そう様病変
全身症状 発熱	発熱 ^{注2)注3)}		—
アレルギー	—	—	ショック アナフィラキシー様 症状 ^{注4)}
	血管浮腫 (顔面浮腫, 眼瞼浮腫等喉頭部以外) ^{注3)}		血管浮腫 (喉頭浮腫)
血管炎	—	過敏性血管炎 ^{注5)}	
局所症状	関節痛 ^{注3)} リンパ節腫脹 ^{注3)}		— —

注1) SLE 様症状については、全身症状についても考慮すること。

注2) 発熱は、いわゆる Drug fever をいう。

注3) グレード1か、グレード2かの判断は、担当医師等の判断によるものとする。

注4) アナフィラキシー様症状とは、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫等)、蕁麻疹のうち複数の症状を合わせ発現した全身的で重篤な症状又はアレルギー性と考えられる急性で重篤な呼吸困難のうち、血圧低下を伴わない場合をいう。

注5) グレード2か、グレード3かの判断は、担当医師等の判断によるものとする。

(参考)

小児アレルギー研究会重症度判定委員会基準

小児気管支喘息の発作の程度

	呼吸の状態	生活の状態			
		遊 び	睡 眠	機嫌 (会話)	食 事
小発作	軽い喘鳴はあるが呼吸困難はなく、軽い陥没呼吸を伴うこともある。	普 通	普 通	普 通 普通に話をする	普 通
中発作	明らかな喘鳴と陥没呼吸を認め、呼吸困難がある。	やや困難	時々目を覚ます	やや不良 話しかければ返事をする	やや不良
大発作	著明な喘鳴、呼吸困難、起坐呼吸を呈し、時にチアノーゼを認める。	不能またはそれに近い状態	不能またはそれに近い状態	不 良 話しかけても返事ができない	不良またはそれに近い状態

1. 発作の程度は主に呼吸の状態で判定し、他の項目は参考事項とする。
2. 呼吸音減弱、意識障害（興奮、意識低下、疼痛に対する反応の減弱等）は危険な徴候である。