

治験実施内容に基づき 2015 年 2 月 25 日に治験調整医師により治験総括報告書が完成した（内容公表については学術論文にて発表準備中）。治験結果の結論から、希少性神経・筋難病疾患における歩行不安定症の患者が、短期間間欠的に HAL-HN01 を装着して歩行訓練を行うことで歩行機能の改善が得られること及び HAL-HN01 は高い安全性を備えていることが確認され、治験機器提供会社であるサイバーダイン株式会社はそれに基づき、2015 年 3 月 25 日に薬事申請（製造販売承認申請）をおこなった。希少疾病用医療機器指定が 2014 年 12 月になされ、優先審査対象となっている。

関連研究として、ALS など四肢麻痺患者用の意思伝達装置に接続するサイバニックス イッチの研究および神経・筋難病領域の他の治験対象について研究を進めた。

脊髄運動ニューロンより上位の病変に基づく歩行不安定症として、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 試験を医師主導治験として 2014 年 9 月から開始した。

#### 研究分担者

青木正志（東北大学 教授）、安藤喜仁（自治医科大学 助教）、池田哲彦（国立病院機構新潟病院 神経内科医長）、石川悠加（国立病院機構八雲病院 臨床研究部長）、井手口直子（帝京平成大学 教授）、伊藤道哉（東北大学 講師）、井上永介（国立成育医療研究センター 室長）、梶龍兒（徳島大学 教授）、河内泉（新潟大学 講師）、川口有美子（NPO 法人 ALS/MND サポートセンターさくら会 副理事長）、河本浩明（CYBERDYNE 株式会社 取締役）、小林庸子（国立精神・神経医療研究センター病院 医長）、駒井清暢（国立病院機構医王病院 副院長）、斎藤加代子（東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長・教授）、齊藤利雄（国立病院機構刀根山病院 神経内科医師）、山海嘉之（筑波大学 センター長・教授）、下堂蘭恵（鹿児島大学 教授）、新宮正弘（CYBERDYNE 株式会社 研究員）、高嶋博（鹿児島大学 教授）、高田信二郎（国立病院機構徳島病院 外科系診療部長）、武富卓三（CYBERDYNE 株式会社 研究員）、立岩真也（立命館大学 教授）、田中恵子（金沢医科大学 教授）、玉岡晃（筑波大学

教授）、坪井義夫（福岡大学 教授）、中川正法（京都府立医科大学 教授）、中川義信（国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター（香川小児病院） 院長）、中野今治（東京都立神経病院 院長）、中山優季（公益財団法人東京都医学総合研究所 主席研究員）、長谷川泰弘（聖マリアンナ医科大学 教授）、前島伸一郎（藤田保健衛生大学 教授）、松田純（静岡大学 教授）、松村明（筑波大学 教授）、美馬達哉（京都大学 准教授）、山野嘉久（聖マリアンナ医科大学 准教授）

#### 研究協力者

西澤正豊（新潟大学 教授）、松原洋子（立命館大学 教授）、川平和美（鹿児島大学 名誉教授）、遠藤寿子（国立病院機構新潟病院 医師）、井上亨（福岡大学 教授）、今井啓二・仁科恵美子（ICT 救助隊）、三浦利彦（国立病院機構八雲病院 理学療法室長）、桐野友子（国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター 医長）、石田千穂（国立病院機構医王病院 部長）、青木可奈（国立病院機構新潟病院 医師）、猪爪陽子・高橋修・岸本和幸・田中友美・北村由季・平岡司・長谷川和彦・坂詰由佳・新田大志・

山崎雅史・杉田佳澄・小林範子・吉田祐也・三浦彩  
弥・土屋保奈美・中江勇人（国立病院機構新潟病院  
理学療法士）、大掛かおり（国立病院機構新潟病院  
理学療法助手）、小俣若子・金子清美（国立病院機  
構新潟病院治験管理室）、植村富士子・牧野玉緒・  
南波章子（国立病院機構新潟病院臨床研究部）

全 182 名（詳細名は平成 26 年度班員名簿参照）

## A. 研究目的

随意運動障害を来す病気としては、脳血管障害、  
脊髄損傷を始め、多発性硬化症、HAM(HTLV-1 関  
連脊髄症)、パーキンソン病、脊髄小脳変性症およ  
び、本研究で主対象としている筋萎縮性側索硬化症、  
脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー等あらゆる神  
経・筋難病があり、根本治療法の開発のみならず、  
移動能力の障害に対する治療法確立が重要な課題  
となっている。これらの移動能力の障害に対しては  
Ambulation disability(歩行不安定症)として治療方  
法を研究する必要がある。

随意運動は人が内的環境を自ら整え、主体的に生  
きていく際に重要な機能であり、それが障害された  
場合の治療法として、脳卒中モデルを基にした反射  
階層理論 (Brunstrom,1970)、ポリオモデルを基に  
した PNF (固有受容性神経筋促通法)、脳性麻痺モ  
デルから導かれた Bobath 法などが古くからあるが  
エビデンスは十分ではない。新しい理論と方法とし  
て、促通反復療法 (Kawahira,1997) があり、機器  
を使った方法として TES/FES(治療的/機能的電気  
刺激)があり、本稿で扱う筑波大学の山海嘉之教授  
の提唱する Cybernetics(サイバニクス)を使った方  
法がある。サイバニクスを使うと運動プログラム理  
論 (Bernstein, 1967) で想定された理想的な神経・  
筋系の再プログラミングを現実に行うことができ  
る可能性がある。

サイバニクスは Cybernetics、Mechatronics、  
Informatics を融合した、装置と人の身体/脳が接続  
され、リアルタイムに情報を交換して人を支援する  
技術概念であり、それに基づく装置が、生体電位駆  
動型装着型ロボット、すなわち皮膚表面に表れる生  
体電位信号 (bioelectric signals) から装着者の随  
意運動意図を解析し、各種センサ情報と運動パタ  
ンのデータベースを参照し、適切なモータトルクで随  
意運動を増強する HAL (Hybrid assistive limb)  
である。補装具としての HAL は健康な人の身体機  
能を増強する特徴があり、普通は持ち上げられない  
重い物を持ち上げることができる。山海は iBF 仮説  
(interactive Bio-Feedback hypothesis)すなわち ”  
動作意思を反映した生体電位信号によって動作補  
助を行うロボットスーツ HAL を用いると、HAL の  
介入により、HAL と人の中枢系と末梢系の間で人  
体内外を経由してインタラクティブなバイオフィ  
ードバックが促され、高齢化に伴い増加してくる  
脳・神経・筋系の疾患患者の中枢系と末梢系の機能  
改善が促進されるという仮説”を提唱しており、そ  
こから HAL による随意運動回復訓練が考えられた。  
脳・脊髄・運動神経・筋の障害からくる歩行不安定  
症に対して、患者が HAL を装着して定期的に歩行  
練習を行う事で、HAL を脱いだ後の歩行改善効果  
(neuromuscular plasticity) が期待されている。

HAL は、装着者の随意運動意図に基づき操作す  
る、サイバニック随意制御 (CVC: Cybernic  
Voluntary Control)、HAL 内部の運動データベー  
ス (例: 起立、歩行、走行等) を参照し、生体電位  
信号が不十分でも運動を完成させる サイバニック  
自律制御 (CAC: Cybernic Autonomous Control)、  
装着者に重さを感じさせない、サイバニックインピ  
ーダンス制御 (CIC: Cybernic Impedance Control)  
により機能的に構成されている。

現在 HAL® 下肢用（non-medical）と HAL® 下肢用（medical）はサイバーダイン株式会社で開発・製造されている。前者は日本国内の医療または福祉施設で利用することができる。後者は、HAL-HN01 の開発にともなって作成された EU の医療版である。HAL-HN01 は神経・筋疾患等における特徴的な生体電位信号（運動単位として微弱でまばらな電位）の検出・処理機能が可能なように実装され、筋萎縮が高度な患者が使用するための強度と構造を有している。最も難易度の高いと思われる神経・筋難病疾患に適合させることで、脳卒中や脊髄損傷を含む脳・脊髄・神経・筋疾患によるあらゆる歩行不安定症に対応し、医療機器品質保証のための国際標準規格 ISO13485 に基づき製造され、EU の医療機器としての CE0197 を取得した（2013 年 8 月）。その結果ドイツで不全脊髄損傷に対して、HAL®下肢用（medical 欧州モデル、HAL-ML05）を使った歩行練習により歩行改善効果が得られ、ドイツ労災保険適用が認められた。

日本では当研究班で、HAL-HN01 を対象として薬事法および GCP 省令に基づく、多施設共同医療機器治験 “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” を 2013 年 3 月に開始した。

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。

本年度は、最終年度としての治験の実施、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として、脊髄運動ニューロンより上位の病変に基づく歩行不安定症として、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 試験を医師主導治験として 2014 年 9 月から開始した。

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、CONSORT にしたがった治験報告および GCP に従った総括報告書の作成研究をおこなった。

（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。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を目的に、H26年度難治性疾患等政策研究事業、新規薬剤・機器の研究開発を必要とする難治性神経・筋疾患患者におけるナラティブに基づく難治性疾患データベースと臨床評価法に関する研究と連携した。

HAM および HSP に対する治験(NCY-2001 試験)は国立病院機構新潟病院での受託研究審査委員会(治験審査委員会)で2014年8月20日に承認され、治験計画届は「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-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)」として、2014年8月27日にPMDAに受理された。

## C. 研究結果およびD. 考察

### 1. NCY-3001 試験進捗

被験者30症例目の二次登録は2014年3月26日に行われ、すべての治験患者のエントリーが終了した。全治験患者の歩行評価ビデオ撮影がおわった段階で、治験実施計画書のに基づき、視覚的歩行評価中央判定委員会を2014年7月12日および13日に開催した。全治験患者の治験実施およびその後の後観察は2014年8月8日に終了した。データマネジメント担当者とモニターおよび各治験実施施設における治験責任医師、担当医師との間で、クエリー対応をおこない、記載整備をおこなった。視覚的歩行評価委員会の医療従事者による歩行評価と症例報告書記載のデータは仮固定され、それに基づき、症例とデータの取扱に関する基準に従って、症例

検討会(2014年9月21日)にて、症例の取り扱いを決定した。データは固定され、症例取扱検討結果一覧表に基づき、症例とデータの取り扱いに関する基準にしたがって、被験者及び解析対象集団の内訳(図1)が作成された。

図1：被験者及び解析対象集団の内訳

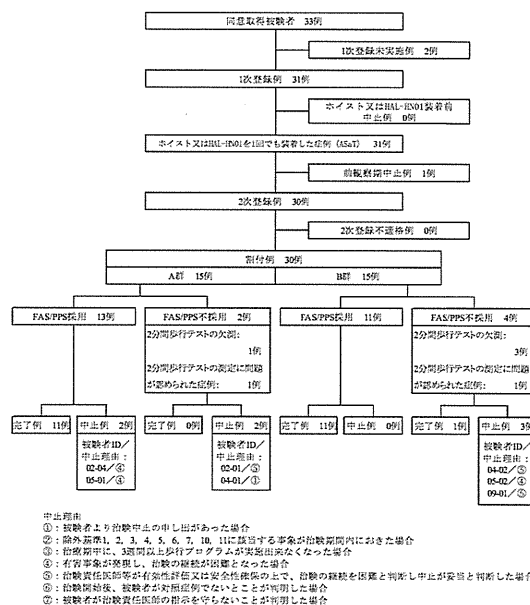


図2、図3患者背景は以下の通りで、層別割り付けは適切と考えられた。

図 2

		A群		B群		P値
		N	%	N	%	
性別	男	7	53.8	5	45.5	1.0000 <sup>*1</sup>
	女	6	46.2	6	54.5	
年齢（同意取得時）	<65歳	10	76.9	9	81.8	1.0000 <sup>*1</sup>
	≥65歳	3	23.1	2	18.2	
	Mean	56.0		55.5		
	S.D.	13.2		7.8		
	Min	33		40		
	Median	54.0		57.0		
妊娠（女性のみ）	有	0	0.0	0	0.0	-
	無	6	100.0	6	100.0	
身長（m）	Mean	1.642		1.643		0.9854 <sup>*2</sup>
	S.D.	0.085		0.099		
	Min	1.55		1.53		
	Median	1.640		1.630		
	Max	1.79		1.79		
体重（kg）	Mean	54.97		59.15		0.4031 <sup>*2</sup>
	S.D.	9.16		14.67		
	Min	45.8		41.3		
	Median	52.20		55.50		
	Max	75.0		81.0		
BMI（kg/m <sup>2</sup> ）	<25 kg/m <sup>2</sup>	13	100.0	9	81.8	0.1993 <sup>*1</sup>
	≥25 kg/m <sup>2</sup>	0	0.0	2	18.2	
	Mean	20.38		21.67		
	S.D.	2.85		3.89		
	Min	14.7		17.0		
	Median	19.65		21.65		
収縮期血圧（mmHg）	Mean	128.7		118.2		0.0477 <sup>*2</sup>
	S.D.	8.5		15.6		
	Min	113		95		
	Median	128.0		115.0		
	Max	148		137		
拡張期血圧（mmHg）	Mean	84.7		72.9		0.0265 <sup>*2</sup>
	S.D.	13.6		10.0		
	Min	51		62		
	Median	86.0		70.0		
	Max	107		93		
脈拍数（Beat/Min）	Mean	75.0		75.6		0.8610 <sup>*2</sup>
	S.D.	9.3		8.0		
	Min	61		65		
	Median	76.0		74.0		
	Max	91		89		
12誘導心電図異常	有	4	30.8	5	45.5	0.6752 <sup>*1</sup>
	無	9	69.2	6	54.5	

\*1: Fisher's Exact Test  
\*2: 2標本t検定

図 3 背景の続き

		A群		B群		P値	
		N	%	N	%		
神経学的所見異常	有	0	0.0	0	0.0	-	
	無	13	100.0	11	100.0		
脳内CT所見異常	有	13	100.0	11	100.0	-	
	無	0	0.0	0	0.0		
既往歴	有	0	0.0	0	0.0	-	
	無	13	100.0	11	100.0		
合併症	有	12	92.3	9	81.8	0.5761 <sup>*1</sup>	
	無	1	7.7	2	18.2		
脊髄性筋萎縮症	有	3	23.1	2	18.2	1.0000 <sup>*1</sup>	
	無	10	76.9	9	81.8		
遠位型ミオパシー	有	2	15.4	3	27.3	0.6299 <sup>*1</sup>	
	無	11	84.6	8	72.7		
球脊髄性筋萎縮症	有	2	15.4	0	0.0	0.4819 <sup>*1</sup>	
	無	11	84.6	11	100.0		
下肢麻痺が緩徐進行性の筋萎縮性側索硬化症	有	1	7.7	0	0.0	1.0000 <sup>*1</sup>	
	無	12	92.3	11	100.0		
シャルロー・マリー・トウース病	有	1	7.7	2	18.2	0.5761 <sup>*1</sup>	
	無	12	92.3	9	81.8		
閉入体筋炎	有	1	7.7	0	0.0	1.0000 <sup>*1</sup>	
	無	12	92.3	11	100.0		
先天性ミオパシー	有	0	0.0	0	0.0	-	
	無	13	100.0	11	100.0		
筋ジストロフィー	有	3	23.1	4	36.4	0.6591 <sup>*1</sup>	
	無	10	76.9	7	63.6		
その他	有	0	0.0	0	0.0	-	
	無	13	100.0	11	100.0		
基礎疾患	脊髄性筋萎縮症	有	3	23.1	2	18.2	1.0000 <sup>*1</sup>
		無	10	76.9	9	81.8	
	遠位型ミオパシー	有	2	15.4	3	27.3	0.6299 <sup>*1</sup>
		無	11	84.6	8	72.7	
	これら以外の基礎疾患	有	5	38.5	5	45.5	1.0000 <sup>*1</sup>
無		8	61.5	6	54.5		
入院・外実		入院	5	38.5	9	81.8	
外実	8	61.5	2	18.2			
併用治療（薬物治療）	有	13	100.0	11	100.0	-	
	無	0	0.0	0	0.0		
併用治療（リハビリテーション）	有	9	69.2	8	72.7	1.0000 <sup>*1</sup>	
	無	4	30.8	3	27.3		

\*1: Fisher's Exact Test

(1) 視覚的歩行評価中央委員会の開催（2014年7月12日および13日）

- a. SD カード受領状況の確認（添付資料参照）
  - ・ 評価資料の欠如（中止，撮影失敗）
  - ・ 評価資料の真正性：すべての評価資料のハッシュ値の一致を確認済みである旨報告
  - ・ 不備に対する問い合わせ内容を報告
- b. 評価手順の確認
  - ・ 「医療従事者による歩行評価シート」を用いて立脚期及び遊脚期の各評価項目について7段階評価を行う。
  - ・ 「2分間歩行テスト実施状況報告書」を用いて2分間歩行テストに影響を及ぼすと考えられる状況の有無を確認する。
- c. 委員会成立の宣言
  - ・ 委員全員の参加及び出席者全員の誓約書の治験調整医師への提出が確認され，本委員会の開催要件が全て満たされた。
- d. ビデオの再生に関する諸注意（事務局）
  - ・ 10m歩行テストの4画面（後方及び側面のプログラム前後）については，被験者の歩き出すタイミングを揃えて再生されるよう秒数を測り調整している。
  - ・ 真正性の確保のためファイルの編集・削除は一切していない（そのため歩き出すまでに時間がかかる場合もある）。
  - ・ 10m歩行テストは3回テストが実施されているため，3回分の再生がある。
- e. ビデオの再生方法
  - ・ 「2分間歩行テスト」と「10m歩行テスト」を同時に再生するか別々に再生するか，また，プログラム実施前後を同時に再生するか別々に再生するかについて，試験的に1例分（管理番号27）の6画面を全て（「2分間歩行テスト」，

「10m 歩行テスト（後方）」及び「10m 歩行テスト（側面）」の歩行プログラム実施前後）同時に再生し検討を行った。「2 分間歩行テスト」, 「10m 歩行テスト（後方）」及び「10m 歩行テスト（側面）」のプログラム実施前後（6 画面）を同時に再生し評価を行う。評価できるまで繰り返し再生を行った。

f. 評価の統一方法

- ・ ビデオを見ながら随時評価に影響するポイントを発言し合い、3 人の評価を一つに集約して評価を決定した。

(2) 有効性解析

図 1 の FAS を解析対象とした。事前に作成した統計解析計画書（2013 年 3 月 5 日作成）および、統計解析計画書補遺（2014 年 10 月 14 日作成）および症例とデータの取り扱いに関する基準（2013 年 3 月 5 日作成、2013 年 10 月 15 日改訂）に基づいて解析をおこなった。解析結果の頑健性を確認するため、PPS でも解析を行うこととした。主要評価項目である 2 分間歩行テストにおいて A 群の治療期 1 の治療期 2 に対する前値からの変化率の差を d1、B 群の治療期 2 の治療期 1 に対する前値からの変化率の差を d2 とした時、A 群、B 群の 2 群間の治療効果(d1/2、d2/2)に差がないという帰無仮説に対して検定を行い(有意水準:両側 5%)、治療効果に有意差があり、治療期 2 が改善していれば、HAL-HN01 の治療効果があるとした。副次評価項目についても、同様に治療効果の解析を行った。また、主要評価項目及び副次評価項目について、各治療期における変化率または変化量の群間比較を行った。

(3) 安全性解析

図 1 の ASaT を解析対象とした。有害事象及び副作用について、割付群ごと、及び治療期 1 及び治

療期 2 ごとに発現症例数及び発現率を求めた。また、治験機器の不具合等の発現状況について、事象ごとに発現件数を求め、動作 エラー履歴については項目ごとに発現件数を求めた。

(4) 有効性結果

解析は終了しているが、本報告書の作成時期に公表準備が間に合わないため、有効性結果を含む詳細な結果報告として医学専門誌にて公表する。

(5) 安全性解析結果

NCY-3001 試験で、治験期間中に発現が認められた主な有害事象は、発現頻度の高い順に、筋肉痛(10 例 10 件)、鼻咽頭炎(9 例 12 件)、背部痛(7 例 7 件)、接触性皮膚炎(5 例 5 件)、関節痛(5 例 5 件)及び挫傷(5 例 6 件)だった。

治験機器使用との因果関係が否定できない有害事象は、ホイストのみを使用した治療期で 6.9%(2/29 例、2 件)、HAL-HN01 とホイストを使用し治療期で 40.0%(12/30 例、15 件)が発現した。両治療期間の発現頻度に有意差のあった有害事象はないが、発現頻度の差が 2 例以上あったのは、筋肉痛、背部痛および擦過傷だった。筋肉痛、接触性皮膚炎、及び背部痛は、治験期間中を通じて割付群、治療期にかかわらず発現頻度の高い有害事象だった。両治療期に発現した治験機器使用との因果関係が否定できない有害事象の重症度はすべて軽度だった。治験機器の不具合に伴い発現した有害事象はなかった。その他の重篤な有害事象が 5 例で 5 件発現したがいずれも治験機器使用との因果関係はなしと判断された。

(6) 治験総括報告書の完成および薬事申請

2015 年 2 月 25 日に治験調整医師により治験総括報告書が完成した。治験結果の結論から、希少性神経・筋難病疾患における歩行不安定症の患者が、短期間間欠的に HAL-HN01 を装着して歩行訓練を

行うことで歩行機能の改善が得られること及び HAL-HN01 は高い安全性を備えていることが確認され、治験機器提供会社であるサイバーデザイン株式会社はそれに基づき、2015年3月25日に薬事申請（製造販売承認申請）をおこなった。希少疾病用医療機器指定が2014年12月になされ、優先審査対象となっている。

#### (7) 治験総括報告書、治験結果の公表準備

総括報告書の構成及び内容については、一般的な ICH-E3 ガイドラインのみならず、医療機器の場合は、ISO14155:2011 の附属書 D にしたがって執筆した。治験結果を公表するためには事前に、国際医学雑誌編集者会議（International Committee of Medical Journal Editors ; ICMJE）のリコメンデーションに従う必要がある。また、記載内容は CONSORT 声明にしたがって記載する必要がある。

## 2. NCY-2001 試験進捗

#### (1) 治験プロトコルの確定

HAL-HN01 における適応拡大目的の治験として以下を準備し、開始した。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）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－

目的：「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の患者が、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、歩行不安定症などの疾患の進

行が抑制される」という仮説の下で、本治験では 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の患者が 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。

有効性評価項目としては主要評価項目は2分間歩行テストであり、副次評価項目は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、下肢クローヌス持続時間（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である。安全性評価項目は、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）とした。

対象は HAM/TSP 診断指針（1988 年鹿児島 WHO 学術会議による）における HTLV-1 関連脊髄症（HAM）によって生じた痙性対麻痺による歩行不安定症及び、その他の原因によって起きた HAM と同等の慢性単相性痙性対麻痺症による歩行不安定症（以下、HAM 等による歩行不安定症）とする。慢性単相性痙性対麻痺症に含まれる疾患例は遺伝性痙性対麻痺、外傷性脊髄損傷、外傷性以外の脊髄損傷として、脊髄血管障害、脊髄炎、完治した脊髄腫瘍、手術などにより整形外科的に安定して歩行負荷が可能な後縦靭帯骨化症、黄色靭帯骨化症、変形性脊椎症、及び原因が上記に特定できないが、臨床的に同等なものである。

主な選択基準は：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。HAM 等による歩行不安定症の原因疾患を発症してから 2 年以上経過している患者。過去 3 ヶ月間急激な歩行症状の変化がない患者。HAM 等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）。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した。

(2) 治験の実施進捗状況

HAM および HSP に対する治験(NCY-2001 試験)準備を行い、2014 年 6 月 11 日に医療機器治験相談対面助言を PMDA にて受け、2014 年 7 月 4 日相談記録を得た。その助言に基づき、治験実施計画を修正し、国立病院機構新潟病院での受託研究審査委員会（治験審査委員会）で 2014 年 8 月 20 日に申請し承認された。治験計画届は 2014 年 8 月 27 日に PMDA に受理され、照会事項がなく認められた。2014 年 9 月 18 日に最初の第一例が開始された。

2015 年 3 月 31 日では HAM 症例=17/30、その他の脊髄症例=0/10、NHO 新潟病院 5 例、聖マリアンナ医科大学 6 例、鹿児島大学（霧島）2 例、京都府立医大 2 例、福岡大学 2 例だった。割り付け状況は図のように層別割り付けには問題無く進捗している。

◆施設毎OMDS毎					
実施施設	対照群	HAL群	OMDS grade	対照群	HAL群
新潟病院	3	2	6以上	3	2
			5以下	0	0
聖マリ	3	3	6以上	0	1
			5以下	3	2
京都府立	1	1	6以上	1	1
			5以下	0	0
福岡大	1	1	6以上	0	0
			5以下	1	1
霧島リハ	1	1	6以上	1	0
			5以下	0	1

◆OMDS毎		
OMDS grade	対照群	HAL群
6以上	5	4
5以下	4	4

(3) PRO の講習会の充実

NCY-2001 試験 患者自身による主観的歩行評価 (Patient reported outcome measure:PRO)についての説明会を各治験実施施設の評価者対象に開催した。

患者自身による主観的歩行評価 (Patient reported outcome measure : PRO) の評価方法

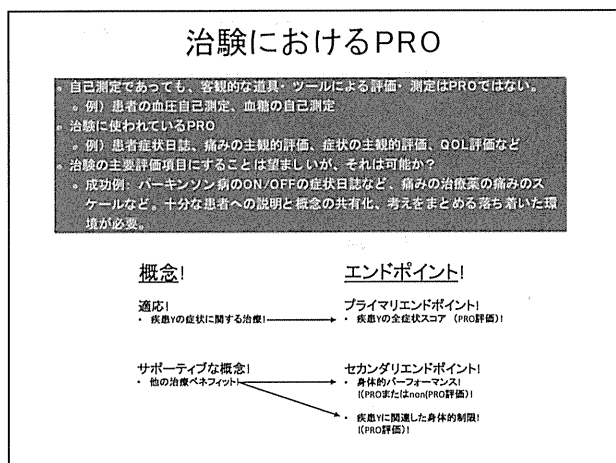
被験者が各治療期の前後に評価をおこなう。治療期の最初 (Visit 5) に行う前評価 (pre-test)、治療期の最後 (Visit 14) に行う後評価 (post-test)、治療期の最後 (Visit 14) に治療期の最初 (Visit 5) の状況を思い出し、現在の視点から振り返って行う再評価 (then-test) の 3 回実施する。後評価 (post-test) は、必ず再評価 (then-test) の前に実施することとし、後評価 (post-test)、再評価 (then-test) の際、被験者に前評価 (pre-test) の結果を教えるはならない。

評価結果は、100mm の線分による視覚アナログ尺度が記載された専用の記載用紙に被験者が記載する。最低値を被験者が考える最も低い状態、最高値を被験者が考えるもっとも高い状態と定義して、線分に印をつけてもらい、計測し、1mm を 1 として連続量比尺度として計測する。



評価項目は以下の3項目である。

- 1.歩行時の足のつっぱり感（最高に強いのがなし（つっぱり感が全くない状態を100とする）
- 2.歩行時の足の上がりやすさ（最高に良い足の上がりやすさが最もよく上がる状態を100とする）
- 3.歩行の安定感（最高に良い歩行の安定感が最も安定している状態を100とする）



### 3. その他関連研究の進捗

班員会議（中島班）を行うだけでなく、HAMの医師主導治験研究班の山野班（H26年度難治性疾患等実用化研究事業、HAMの革新的な治療法となる抗CCR4抗体療法の実用化に向けた開発、研究代表者山野嘉久）との合同シンポジウムを国際シンポジウムとして、2015年1月31日（土）開催した。International Joint Symposium of innovative treatments for HAM and spastic paraplegia, Theme: The Current Status of Clinical Trials for HAM and Clinical Trials of HAL, towards Combined Therapy for HAM, Joint Symposium with Yamano's Research Group.（詳細はプログラム参照）

HAMの治療と国際治験に関して、Graham Taylor, Imperial College London, The National Centre for Human Retrovirology, UK および米国

の Steven Jacobson, NINCDS, NIH も講演をおこない、今後のHAM等に対するHAL-HN01の国際共同治験の打ち合わせをおこなった。

運動機能によりスイッチ操作をせず、生体電位でスイッチ操作をおこなうサイバニックスイッチに関する、市民向け患者向けの公開講演会を橋本班（H26年度難治性疾患等政策研究事業、新規薬剤・機器の研究開発を必要とする難治性神経・筋疾患患者におけるナラティブに基づく難治性疾患データベースと臨床評価法に関する研究、研究代表者橋本操）と合同で2015年1月31日に開催した。（資料1）

### E. 結論

本研究、すなわち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）」を当初の予定どおり成功し研究年度内に治験総括報告書が完成した。それに基づき、治験機器製造会社であるサイバーダインは医療機器製造販売申請を研究年度内に行った。同時にHAL-HN01に関する適応拡大目的の治験であるNCY-2001試験をHAMなど痙性対麻痺に対して開始した。また上記のHAL-HN01に関する付随研究としてサイバニックスイッチの開発準備研究を行った。

### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 中島孝, 客観から主観へ, 総合診療: vol. 25 no3 197, 2015
2. 中島孝, 難病ケアにおけるコペルニクスの転回臨床評価を患者・家族の主観的評価に変える, 総合診療: vol. 25 no3 206-209, 2015
3. 大生定義, 中島孝, 個人の生活の質 QOL と PRO 評価とは何か?, 総合診療: vol. 25 no3 222-226, 2015
4. 遠藤寿子, 中島孝, 神経・筋難病疾患の呼吸ケアの進歩, 総合診療: vol. 25 no3 238-241, 2015
5. 中島孝, 神経難病患者の生活の質の質評価, 作業療法ジャーナル, 49(1), 14-19, 2015
6. 柳田光利, 桑村良隆, 木下悟, 中島孝, 富沢修一, 小澤哲夫, 2012/2013 シーズンにおけるインフルエンザウイルス A 型流行株に認められた neuraminidase 遺伝子変異とインフルエンザウイルス PCR 検査法の改良, 臨床病理, 第 62 巻第 10 号, 937-941, 2014
7. 中島孝, 難病の画期的治療法 HAL-HN01 の開発における哲学的転回, 現代思想, vol42, 第 13 号, 137-145, 2014
8. 中島孝, 脳, 脊髄, 神経・筋疾患に対する HAL® の医療応用の基本戦略—医師主導治験の経験から, 臨床評価, Vol. 42, No. 1, 31-38, 2014
9. 中島孝, ロボットスーツ “HAL-HN01 (医療用 HAL)”, 医学のあゆみ, Vol. 249 No. 5, 491-492, 2014
10. 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, 50-51, 2014
11. 中島孝, 26 ロボットスーツ HAL の医療への応用, 人間関係教育と行動科学ブック, 東京女子医科大学人間関係教育委員会編, (株)三恵社, 230-239, 2014. 4. 8
12. 中島孝, Precursor 先駆者 ロボットスーツで挑む神経難病のエキスパート, ドクターズマガジン, No. 174 April 4, P22-25, 2014

### 2. 学会など発表

1. HAM の新薬とロボットスーツによる治療法についての講演会、「HAM 歩行障害に対する新しい治療、ロボットスーツ HAL-HN01 による治験準備について」(鹿児島県民交流センター 2014 年 4 月 20 日)
2. 第 55 回日本神経学会学術大会 ふくおかブレインフェア、「こんなときは神経内科へ行こう(装着型ロボット)」(福岡国際センター 2014 年 5 月 23 日)
3. 第 55 回日本神経学会学術大会 シンポジウム 26 身体と機器とのインタラクティブバイオフィードバックに基づく新たなリハビリテーションへ、「ロボットスーツ HAL による治療の実際と展望」(福岡国際会議場 2014 年 5 月 23

日)

4. 第 4 回ロボットリハビリテーション研究大会 特別講演、「ロボットスーツ HAL によるリハビリテーションの臨床応用～サイバニクスによる随意運動機能改善とは何か? HAL-HN01 治験のめざすもの～」(札幌コンベンションセンター 2014 年 7 月 26 日)
5. 工学的関心に則したロボット倫理学の構築研究会、「難病における画期的治療法の開発における転回 (philosophical revolution) —ロボットスーツ医療機器モデル HAL-HN01 治験とは何か」(京都大学吉田キャンパス 2014 年 8 月 9 日)
6. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会、「HAM の歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討」演者: 遠藤寿子 (東京大学医科学研究所 2014 年 8 月 23 日)
7. レギュラトリーサイエンス学会第 4 回学術大会シンポジウム講演、「ロボットスーツ HAL-HN01 の医師主導治験の経験から」(一橋大学 2014 年 9 月 6 日)
8. 第 12 回三島・北河内地域神経難病医療ネットワーク検討会、「ロボット HAL の神経難病患者への医療機器としての応用」(田辺三菱製薬(株)本社 2014 年 9 月 13 日)
9. 第 1 回 HAM 治療研究研修会 第 8 回全国 HAM 患者友の会「アトム」全国大会、「HAM 歩行障害に対する新しい治療、ロボットスーツ HAL-HN01 による治験について」(ホテルグランドアーク半蔵門 2014 年 9 月 14 日)
10. 日本せきずい基金創立 15 周年記念 Walk Again 2014 脊髄再生国際シンポジウム、「ロボットスーツ HAL による随意運動障害治療」(東京国際交流館 2014 年 9 月 20 日)
11. HAM の新薬とロボットスーツによる治療法についての講演会、「ロボットスーツ HAL-HN01 による治験開始についてのお知らせ」(福岡市市民福祉プラザ 2014 年 9 月 23 日)
12. 柏崎薬剤師会学術講演会、「パーキンソン病の治療～最新の薬物療法とリハビリテーション～」(柏崎市文化会館 アルフォーレ 2014 年 9 月 26 日)
13. 浄福寺市民公開講座、「医師からみた生・老・病・死—病氣・老化によって幸せになるということ」(浄福寺 2014 年 9 月 28 日)
14. 第 1 回三ツ郷屋学舎会「これからの地域連携・リハビリテーションのために～ロボットスーツ HAL 治験から見えてきた可能性と役割」(長岡西病院 2014 年 10 月 4 日)
15. 神経難病ケアにおけるサポートグループ研修会(基礎編)「医師からみた「難病ケアとしてのサポートグループ」」(東京国際フォーラム 2014 年 11 月 1 日)
16. 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」(北海道医療大学サテライトキャンパス 2014 年 11 月 2 日)

17. 第30回東海北陸理学療法学会、「サイバニクスによる新たな随意運動改善方法ーロボットスーツHALの臨床利用の考え方ー」（静岡市民文化会館 2014年11月15日）
18. ロボットスーツHAL第22回地区別HAL勉強会 第3回Mie LIP鈴鹿ロボット研究会、「ロボットスーツHALの医師主導治験から見えるもの」（鈴鹿医療科学大学千代崎キャンパス 2014年11月29日）
19. 第6回三重緩和医療研究会、「治らない病を持つ患者のQOL評価と向上とは何か？～緩和ケアにおけるQOLの誤解を解くために～」（アスト津 2014年11月30日）
20. 第18回新潟神経内科シンポジウム、「生体電位駆動装置型ロボットスーツ、医療モデルHAL-HN01による随意運動改善治療について」（ホテルディアモント新潟 2014年12月13日）
21. 第3回日本脳神経HAL研究会、「神経難病とHAL研究」（福大メディカルホール 2014年12月27日）
22. 神経疾患懇話会、「ロボットスーツHALの医療応用ー神経・筋疾患からパーキンソン病までー」（長岡中央総合病院 2015年1月27日）
23. H26年度厚生労働科学研究費 HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会、「希少性難治性疾患ー神経・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」（東京大学医科学研究所1号館 2015年2月7日）
24. 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 2015年2月7日）
25. 重症心身障害児（者）療育研修、「治らない疾患のQOLの向上とは何か」（国立病院機構本部研修センター 2015年2月18日）
26. H26年度 神経難病医療従事研修会（群馬県）、「ALSなど神経難病ケアアプローチのポイントとQOL評価」（群馬県庁ビジターセンター 2015年2月27日）
27. 難治性疾患実用化研究 成果報告会、「希少性神経・筋疾患治療のためのHAL-HN01医師主導医療機器治験の実施研究」  
「Investigator-initiated, GCP-regulated clinical study of Hybrid Assistive Limb HAL-HN01 as a new medical device to delay progression of intractable rare neuromuscular diseases.」（東京コンベンションホール 2015年3月13日）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## (資料 1)

平成 26 年度 HAL 治験一般市民向け報告会「機械と仲良く生きていく！」

2015 年 1 月 31 日 公開合同研究報告会、東京国際フォーラム D5

共催：

- ・ H26 年度難治性疾患等実用化研究事業、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)
- ・ H26 年度難治性疾患等政策研究事業、新規薬剤・機器の研究開発を必要とする難治性神経・筋疾患患者におけるナラティブに基づく難治性疾患データベースと臨床評価法に関する研究 (研究代表者 橋本操)

編集・作成：NPO 法人さくら会 川口有美子・安達佳奈

(録音を基に編集し、報告者が校正及び確認)

### 1. 中島孝による報告

病気のために、十分に体が動かなくなっているときに、その体にとって正しい運動パターンをいろんな薬とかの力を借りて、運動機能を良くしたりすることができると思ってきました。

それで、こんな漫画とか (映像) こんなものもできているのですが、私たちの研究はこういうちょっと軍事くさいところからは、かなり離れています。

というのは、私たちはアンチエイジング (Anti-aging) を研究しているわけではないし、強い兵士を作るための研究をしているわけではなくて、どんな病気であっても、どんな年齢の人であっても、もう一度自分の身体を自分自身としてとらえて生きていくための適応を深めていくような、医療技術を作ろうとしているからです。

正常以上の能力にするというのを「超治療」とする倫理学者がいます。この議論は難しく、何を正常にするのかによって、全く話が変わってきます。私たちはこのフレームから脱して、何が異常で何が正常かというのではなくて、どうすれば私たちは内的・外的環境の変化に適応して、再び、自ら主体的に生きていけるのかということを考えているのです。

そのとき、最初に考えたのが、今回のテーマである随意運動障害の治療というわけです。私たちの中には病気は根本的に治さなければ意味がないと思っている人がいます。「治るんですか？もし治らないのだったら人生意味がない」と。医学研究者も毒されてきました。治らないのだったら研究する意味がないと思っていました。いままでは、そうではなくて、日々、少しずつよくなる、症状がよくなる、少しでも身体を動かせる様な治療技術を積み重ねていけば、患者さんはもう一度身体を動かせるし、楽しいこともできるし、ストレスも減るわけです。

完治のための研究はもちろん重要ですが、すこしでも良くしていくような技術を研究することを積み重ねる、というところは先ほど言ったような理由で十分に研究されてこなかった。でも随意運動は、やはり、少しでも良くした方がいい。例えば、喉が渴いたときに、手を伸ばしてこのお茶を飲む、という運動が



随意運動ですけど、随意運動障害があると、水やお茶を飲む能力が低下するだけでなく、飲む頻度が下がります。そうすると、完全に脱水にならなくても、体調が悪くなるわけです。ですから、少しでも随意運動機能を良くすることは重要なことになるわけです。それをまず下肢で行うことが、このロボットスーツの下肢モデルで、山海先生の発明した HAL です。上肢に関しても、サイバニクススイッチとして、HAL の技術を応用してコミュニケーションスイッチにできるのではないかと考えたわけです。

私たちは、障害を受けても、再度、脳・脊髄・運動神経・筋の随意運動プログラムをすることが重要と思っていたのですが、現在の臨床のリハビリテーション施設では、あまり重視してこなかったのです。それを、川平法やいろいろな方法が技術開発されてきた中に、山海先生の HAL サイバニクス技術があって、それによって私たちは何を考えているのかと言うと、ロボットを使った運動機能学習、リハビリテーション、随意運動の再構築を考えてきたわけです。

山海先生のロボットスーツ HAL は、装着者の運動意図としての生体電位信号と、運動パターンをロボットスーツに内在させることで、立ち上がるとか、歩くとか、走るとかの機能を支援する。そうすると、ボルト選手のように 100 メートル走を走るとか、イチロー選手のようにバッティングするとか、そういう上手なひとの運動パターンを入れれば、最高の運動能力に達成ができるじゃないかということで、ロボットリハビリテーションの概念があるわけです。この考え方に、実はぴったりと、ロボットスーツ HAL は入っています。最初の治験、NCY-3001 試験は終了し、治験総括報告書は、来月に、最終監査があるわけです。そこで一応、結果は証明されることになるのですが、今は、成功したと思っているとしか言いようがないわけです。

私たちは社会に居る以上、他者から治験の結果についての監査を受け、そして提出してから当局から審査を受け、そこで初めて社会的に認められるわけです。私としては科学的なデータは出したと思っていますけれども、審査する側がそれを科学的だと認めてくれなくてははいけません。ですから、今日は HAL の治験結果を皆様に報告をすることはできません。残念ながら。ただ、皆様のご協力によって、科学的で倫理的な NCY-3001 治験は、終了することができたとは私は感謝しています。

その中で、HAL の臨床的性能としては神経可塑性を促進すると同時に運動神経・筋を保護していると思っています。当局の審査があるので、あんまり断定的に言いすぎると、薬機法違反と言われるかもしれませんが、廃用性筋萎縮もそれなりに治療できます。将来は、ロボットスーツ HAL と、薬剤、幹細胞、iPS との複合療法も見えてきています。脊髄損傷においても、HAM においても、筋ジストロフィーにおいてもそうです。今後、いろいろな病気に同じ方法で治療が可能になると思います。

ロボットスーツ HAL は、山海先生がいつも言われているのですが、ドイツが早く承認した。日本の方は遅かったのです。我々も頑張っているのですが、日本で開発された HAL ですから、本当に海外とも揃って進めていきたいと思っています。

HAL-HN01 は日本の国内治験の名称であり、国際的な商品名は HAL-ML05 ということになっています。HAL-HN01 は神経・筋疾患の患者さんのおかげで、微小でまばらな、生体電位を皮膚から計測して、それを運動現象に翻訳することができる性能を得られました。それにより、ヨーロッパで脊髄損傷や、脳卒中やさまざまな疾患に応用可能になりましたし、その中で ISO を取得し、ヨーロッパの医療機器承認としての CE マークも取得たのです。

昨年 12 月に、日本では希少疾病医療機器としての承認が行われ、優先審査の対象となる許可が出たわけです。NCY-3001 試験は、二年前の 1 月 4 日に治験届を出して許可され、3 月から治験を開始し、昨年 8 月まで患者さんに関するデータを追跡し集積しました。その後データ処理して、今年の 2 月にまでに、治験総括報告書を完成する予定なのですが、ロボットスーツ HAL によって歩行練習をしますと、歩行機能が軽度でも良くなることを証明するためにこの治験を行い、科学的な治験は結果的に行われたと思っています。治験結果は、今日は公表できませんが、HAL を装着した歩行訓練を繰り返すことによって、悪化スピードが緩やかになると考えています。最終的に、さまざまな薬を組み合わせ、更にこの有効性を示すカーブを上に向けられるのではないかとというのが、私たちの大きな考えの流れです。

評価項目はとっても厳密にしましたが、患者さんに 2 分間を安全な形で絶対に転倒してけがをしないように、がんばって歩いてもらった距離で測りました。その他さまざまな項目を計りましたが、患者さんの主観的評価も聞きました。当然、安全性評価も十分に行いました。この結果を当局から評価していただくわけです。これはちょっとまだ、マル秘ともいえますが、30 症例、これらの施設で、この様にやりました。さっさとこのスライドは動かしませう。こういう病気で行いました。このくらいまでお見せしてもギリギリセーフだと思います。こういう大きな体制で治験を行いましたっていうことです。

次に HAM など痙性対麻痺症患者さんに対する NCY-2001 試験を開始しました。それは去年の 9 月からです。これはまた患者さんの団体がとっても応援してくださっているのです。山海先生も、わたくしも、チーム

も、みんな喜びながらやっています。これは、正式には適応拡大治験になるだろうと思いますが、まだ承認されているわけではないですから、同じような安全性の評価を同時にやっております。この HAM っていう病気、これは、日本においてはとっても重要な位置を占めています。カリブ海、南アメリカ、南インド、ヨーロッパ・アメリカ合衆国ではそこからの移民だといわれています。HAM の患者さんは炎症が脊髄に起きてしまうのですけれども、自律神経系や歩行機能が障害されます。いままで、歩行機能に対する治療研究そのものがなかったと思っています。

ロボットスーツ HAL の治験前、約 3 年前でしたけれども、山海先生と共同研究を開始していたので、HAM の歩けなくなった患者さんに HAL をつけてもらった。そうすると、このビデオの患者さんはチャンピオンデータなのですけれども、ホイストは安全対策のために巻いていますが、スタスタスタ歩いている。これにはびっくりしました。その時まで、こんなにびっくりしたデータはありませんでした。こういう病気にはですね、だから HAM には、こういう治療が良いじゃないかということで、去年の 9 月から、NCY-2001 試験を、厚生科学研究費を使わしていただきながら開始しました。それで、NCY-3001 試験と同じような評価項目にしましたけれども、疾患特異的な項目も入れ、患者さんの主観的評価項目も入れ、そして、HAM だけじゃなくて、他の同じような病態を持つ患者さんの症例もまた対象として入れ、当局である PMDA と治験の内容について話し合い、治験実施計画書を作り、スケジュールを決め、9 月から開始したわけです。

この治験は、HAM や痙性対麻痺症が対象ということですが、非常にコンパクトにできていて、入院ですと、17 日間で治療期間で、あとは観察期になりますから、結構人気があります。この治験の対象患者さんになった人には満足度もあるようです。本当に熱心な患者さんに支えられて、計画に沿った形で患者さんが参加してきてくださっていて、良かったなあと思っています。それから、先ほどから言っていますが、薬によって少しでも良くする、完全な根本治療ができないとしても少しでも良くする、HAL によってまた少し良くする。これを、複合していくことによって、更によくしていくという複合治療の概念、これは世界的にもとっても重視されている概念で、日本発かもしれないけれども、どんどんこれを進めていきたいと思っています。

難病の中で疾患対象を広めていくということと同時に、難病で培われた新しい技術や治療方法を、高齢社会や、障害児や、またいろいろな分野に広めていくというように当然考えていかななくてはならない。パーキンソン病もそうです。今日はパーキンソン病の患者さんがいらっしやるかどうか分かりませんが、パーキンソン病の治験の計画と準備も始めました。

この方はこの様にサポートし立たせなければ、すでに寝たきりなのですが、このホイストというものを使って歩くと、これだけでもすこし安定して歩ける。ですから、日本のリハビリ環境は HAL 以前であっても良くしなければと僕は思っています。ホイストを使って歩く、というか安全に歩けるだけでもかなり歩行量が増え歩き方も良くなります。ではそれにさらに HAL を使ったらどうなるか、これは HAL 福祉モデルですが、HAL 治験モデルではありません。これを使うと、彼はこういう風にスタスタ歩ける。そうすると、安心して安全に長く歩ける。疲れません。HAL はモーターでアシストしているから。そうするとどうなったかと言いますと、左から右の変化をご覧ください。何が変わりましたでしょう。まずスピードですよね。すごくスピードが上がっています。これはほんの二週間です。二週間でこれだけ変わっている、薬は全く変えていません。これを横から見てみます。何がよくなっていますか？これは合成映像ですが、当然、治療後は治療前を追い越して行きましたね。古い自分を追い越して行った。さらに姿勢も起きています。でも、こういうことをたった一例で言っていたら、嘘つきって言われます。ですから、これもまた一年二年かかるかもしれないけれども、これも治験実施計画書を作り上げてちゃんとした治験の体制を築いて治験をおこなって、申請して承認する必要があるのです。今後、パーキンソン病の皆さんにも参加してもらおうと思っています。

これはもう一人の別の患者さんです。この方もほとんど歩けなかったのですが、こうやって歩いている。この方は左と右、一年違うのですが、パーキンソン病で、左では、なんとか支えられ歩いていますよね、危ないからちょっとほら、手をつないでいますよね。ここは一応同じようにやろうっていうことで支えていますけど、もう勝手に歩いていますよね。こんなに劇的な効果がこの患者さんたちにはあったと。これいつもそうかどうか分からないわけですから、治験の統計学で証明していかななくてはならないということです。

あと、小児ですが、山海先生がまた語ると思いますけれども、当院が「子どもと大人のための医療センター」と言った理由はここにあります。子どもの成長するエネルギー、実は大人にもあります。年寄りにもあります。みんな脳には可塑性があります。僕から言わせれば、人間は死ぬ一秒前まで変わると思います。脊髄性筋萎縮症の SMA2 は、歩けない成長によっても歩行が獲得できない病気ですが、ほんのちょっとこの時期にアシストすれば、数学的にも、この歩行レベルを超えることができるというように考えています。これを実際に証明したい。失敗するかもしれませんが、証明したい。山海先生にお願いして、HAL の小児

のモデルを作ってもらいました。この女の子に使ってもらえるように、お父さんお母さんにまずお願いして、そしてこの子が本当に理解して、にこにこ、私たちと信頼しあいながら歩行練習するために「アセントツール」というのですけれども、シールを作ったり、女の子の思いを聞いたり、山海先生をお願いして好きなシールを HAL に貼ることを許可してもらったりしながらやりました。これは、ちょっとビデオは今日ではだしません。山海先生が出してくださればいいと思います。

それでもう一つ、ロボットスーツ HAL のテクノロジーは、サイバニックスイッチ。サイバニックインターフェイスを生み出しています。これは筋肉がほとんどないような状態でも、生体電位信号として運動意図は皮膚表面で検出できることが今回の、HAL-HN01 の治験の中でわかってきた。そのインターフェイスユニットを今度は意思伝達装置の方につなぐことを数年前からやっていて、町さんもそのたびに来ていただいたわけです。これは素晴らしいもので、まだ仮説で証明されていないです。メカニカルスイッチだと、位置合わせはとっても大変です。ちょっとずれただけでもダメです。「貼る」スイッチ。今かぶれないこういう電極いろいろありますし、そうすると位置合わせもいらぬ。そして、もう一つ、すごい仮説ですよ、仮説なのでまだ証明されていないのですが、運動ニューロンが病気になる ALS などは、どんどん経時的に運動ニューロンが減少すると思われがちですけれども、サイバニクススイッチをつかっていると、そのところの、運動ニューロンの数の減少のスピードがゆるやかになるのではないかと僕は想像しています。それはまだ証明されていません。それは、このスイッチが、別の形でもよいのですが、山海先生が商品として供給しないと無理です。

それともう一つの歩行の方にもどりますと日本では平行棒内の歩行練習、歩行器による歩行練習っていうのは、手の機能がしっかりしていなければ危ないし、転倒のリスクがありますよね。ですから、ホイストを使って、ハーネスを固定してホイストで自分の重力をつかってもいいし、ちょっと荷重を免荷してもらってもいいし、そしてトレッドミルを使う。トレッドミルを使うと、股関節の伸展が助けられるわけです。ですから、足をすっと上に出すだけで歩けちゃう。そういうリハビリを日本でどんどんどんどん進めていきたいと思っています。そしてさらに、ロボットスーツ HAL を着せればいいんです。そして最終的にはトレッドミル以外のところでも歩いてもらわなければいけない、ということです

ドイツの人たちと医学的に交流をする。ドイツやアメリカ、イギリスと、医療機器や医薬品開発でどんどんコミュニケーションを深めていきたいです。そして患者さんたちともコミュニケーションをしていただきたいと思うんです。

例えばドイツのボーフムにあるドイツの労災病院の大学病院の例があります。脊髄損傷の患者さんが、受傷して間もないときに HAL をつけているリハビリ風景ですけれども、次が、後半です。実際どういう風に歩いたかって言ったら、これです。上です。下は数か月、数十週間だったと思いますけれども、HAL でリハビリをした後の脊髄損傷の患者さんです。これもドラマティックですよ。これは、ちゃんとした医学雑誌の発表データです。しかし、これに騙されちゃいけません。これは治療の前後評価でしかないわけです。厳密に考えると他の治療をしたらもっと良くなったかもしれないし、放っておいてもこうなったかもしれないです。ですから、正式に医療機器として日本で認められるためには対照研究があります。でもこの動画から安全であることは明らかです。悪化しなかったからです。自然経過で良くなっているとしても、すごく劇的に良くなっているように見えるのです。悪化したら危険だということになります。もっといい治療があるかもしれないし、放っておいても良くなったかもしれないので、科学的評価には対照研究が必要です。

ですから、みなさん、医薬品や医療機器が発明されると、何故すぐ使えないの、どうしてなのって言われると思いますけれども、科学的な手続きが必要だってことを理解してください。私たちは色々、皆さんのために頑張ろうと思っていますけれども、決して誇るつもりはありません。皆さんが一番、快適になるように進めていきたいと思っています。ということで、私ちょっと長くなりましたが、ご清聴ありがとうございました。

<司会 町亞聖さんコメント>

どうもありがとうございました。中島先生でした。中島先生すいません、病院の名前、「子どもと大人のための医療センター」ということで、名前が新しくなったということです。治験の手続き、そして結果を出すためには本当に長く時間がかかるということが先生のお話からよくわかりましたし、技術の進歩は決して医者さんや専門家の方だけの努力だけでは成し遂げられないということがよくわかりました。やっぱり患者さん、ご家族のおかげがあってこそ、その頑張りが両輪となって達成できるんだなというふうに思います。私の母も脳血管障害で重度の障害者で片麻痺だったんですが、病気で、がんでなくなってしまって今もういないんですけれども、本当に生きていれば、今こうして科学の技術を使えたら、母もですね、もっとこう普通に、歩けたんじゃないかな、なんてね、お話を聞いているとね、うるっとしてしまうんですけれども、ぜひ ALS・難病だけじゃなくて、他の高齢者や子供まで適応拡大されるように、本当に先生頑張ってください。お願いします。今一度大きな拍手をお願いします。

厚生労働省の担当官のご挨拶





<司会 町亞聖さんコメント>

それでは続きまして、HALに関しては世界の状況について発表していただきたいと思います。サイバーダイイン株式会社代表取締役社長の山海嘉之先生ですけれども、本当に山海先生、日本で初めての技術を研究してくださっています。中島先生からも何回も振りがありましたが、スイッチがどこまで進捗しているのか、スイッチ以外にも、もしかしたら新しいものが...

ちょっと目を伏せられてしまいましたけれども、また新しい驚きの話が聞けたらなと思いますが。...山海先生大丈夫ですか？

はい、ということでよろしく申し上げます。

## 2. 山海嘉之の報告

こんばんは。山海でございます。

実は今、基本的にHALだけではなく、社会の課題、例えば人が抱える課題、社会が抱える課題を解決するための方法を、一生懸命テクノロジーとして開拓し社会に展開して1つの経済サイクルを作り上げることをおこなっています。

その中で、「重介護ゼロ社会」という言葉をまず作りました。そして、これを私は4~5年間かけて、とことんやり抜きます。要は、重く厳しい状況を、一番厳しい状態から少し良くなるだけで、介護する側もされる側も、両方が楽になるということで、これまで不可能とされたことができるようになるんじゃないかと考えております。私も4~5年の間にパタッといくかもしれないですが、そうならないよう踏ん張ってがんばりますけれども、そのときに待たなしの課題、例えば今夜のような、患者さんに会っているのは、まさにそういうことを感じる会になっているわけです。本当にもう日々うちのメンバーも目一杯のフル活動で研究開発活動をやりながら、何とか必要のところだけはちゃんと詰めてやるので、順番が遅れたりすることもあるんですけど、それはご容赦ください。

介護する側、される側、あるいは治療される側とする側、全て、こういう「人が人を」という話が基本にはあるんですが、そこにテクノロジーが一つ入り込むことによって、いきなり楽になることがあると考えています。

そこでまず一つは身体の中に本来人間が持っている機能を高めていく話もそうですし、また、ある場合にはひょっとしたら再生医療とかそういった話もそうでしょうし、細胞工学の話もあるでしょうし。こういったデバイスを仕上げることによって、全体として、非常に厳しい状況から少し良くなる、またそれがさらに少し良くなるってことを繰り返していきたい。

そこでそこから先ほどの「介護」という話を、ちょうどグレーゾーン、つまり、医療なのか、それとも健康な生活なのかっていうことの、ちょうど間のところを開拓して残存する能力を高めていくということ、これは治療ということにつながっていくわけです。

それからもう一つは、そういった難しい状況の方々を支援する技術、それからその周りでサポートする側



の人たちもまた支援する技術、そういったものをつくっていくということで最終的に生活インフラにまで仕上げたいということを考えています。そのために地域を決めて、そこでちゃんと実証していくことをしないといけないんです。

この大きな動きをやるためには、例えば、関係省庁の方々からお声がけいただいたりした際に、一生懸命、色々語るしかないんです。そしてやっと、仕組みが少しずつ動きまして、今かなりいい状況になってきているんじゃないかと思っております。私は物をたくさん売れば経済が回るという社会から、社会の課題を解決すること自体が一つの経済になっていくような、大きな社会変革とか、産業変革につながるようなチャレンジということで、今政府は、こういったことそのものを非常に高く評価してくれておりまして、予算がつけました。

今、私は ImPACT(内閣府革新的研究開発推進プログラム)というものの、国が進めていくイノベーションを推進していくプログラムマネージャーとしても動いている状況にあります。安全への認証を出してくれる組織の人たちは、実は、国際ルールがないとそれを参照することができないので、認証を出してくれないんです。出そうとしても、「どうしたらいいんでしょうかね」といって半年、一年が過ぎていきます。ほっとくと2年、5年はずっとそのままです。そこでそのためには国際規格をちゃんと作っておかないといけないんですね。そうすると認証する組織の人がそれを読むことができるので、いったん、認証する組織の人たちが読むための国際標準になるルールを作るんです。

ルール作りをするのに、「私に作らせてください!」と言っても、そんなにうまくいかないんですね。そのためには、ISO(国際標準化機構)という組織の中にちゃんと、入りこんでいかなければならないんですね。そのためには、ちゃんと私たちの役割をしっかりと説明をして、入りました。でこういう、安全への取り組みの仕組みをつくり、HALについてはこういう状況までもっていきました。

そして、世界のルールを作れるようになりまして、そして、生活の中で使えるテクノロジー。ロボットと書いてありますが、実は、これから家庭とか生活の中に入ってくるデバイスは、去年の8月くらいからは、ヨーロッパではこれがもう義務付けられてきています。これまでは日本ではグレーゾーンだったので。もっと別の言い方をすれば、世界は医療に関しては厳しいんですが、医療でないものについてはグレーゾーンで同じデバイスであっても普通には使えたんなんです。日本はその先進国の中でも更にそのグレーゾーンが大きいところで、例えば、「国際許認可はもってなくても使えるんですか?」という話をする人は、この国にまづいかなかったんですね。ところが、ルールが出来上がってきますと、家庭の中に入っていくデバイスすら、国際ルールの中で縛られる時期がきます。で、ルールを作りたい人が社会の中には結構おりまして、ご自分たちで開拓をしているわけではないんですが、開拓が進んでいるのを見た瞬間に、「そうだ、ルールを作ろう」とやる人たちがおりまして、それがもうちょっとすると日本でもおそらく動き始めます。

そうすると、わたしたちが作ったデバイスを、どこかで、例えば中島先生とグループを作って、そこでちょっと試してやってみようとするのがなかなかしづらくなる時代が来る可能性が高いです。しかし、ルールを作る側に回るといふことの意味が何かというと、作りながら、アレンジをしながらやるってことになるので、ルールが出来上がることと、デバイスが社会に出ていく時期と、ほぼ同じタイミングで出せるので、これは非常に大きなアドバンテージなんです。そうやって実は、HAL という一つの大きな題材を使いながら、これを全部やり抜きました。

医療機器、そして生活支援、こういったところで使えるデバイスについては、実は日本の中では、国際規格を全部通過できるような状況にまで、私たちの組織ではもっていきました。ですから日本の認証をだす組織の、例えば日本品質保証機構とか、そういった機関の方々が我々のところに研修にくるような状態にまでなって、だんだん時代が変わってきたなという気がします。

更に去年の9月には、とうとう、首相官邸の中で「ロボット革命実現会議」というものが出来上がりまして、こうやって加速していくことが決まりました。

こうやって医療のレベルから、生活のレベルまで、だいたいこうやってまとめてきているのが現状です。

社会制度そのものを変えないと、物はあったとしても使うに使える状況で、例えば試験的に作れたところで、社会の中で普通に運用されなければ、それはないこととほとんど同じなんです。ですから、そういう制度改革をしなければいけないのですが、なんでもかんでも公的資金に頼ってしまったときに、もう財政がパンクしている中ではなかなか難しいわけです。

そうすると考えることは何かというと、公的資金が圧縮できるかどうかです。

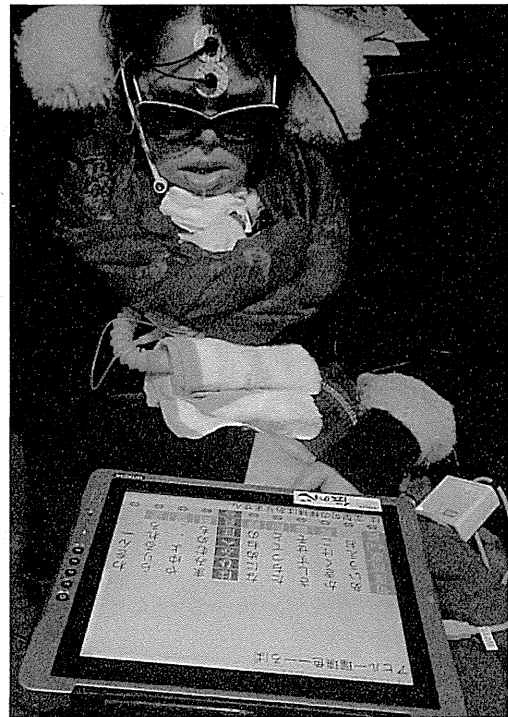
ということでやってみました。これをどうやったかということ、ドイツの公的労災保険機構に持っていきます。実はドイツには非常に強い保険がありまして、これは一般の普通の保険よりもさらに強くて、労働の世界、

学童の通学に至るまでとか、事故全部をすべて公的労災保険機構がサポートするわけですね。そういうところに持っていきまして、彼らが公認デバイスにしてくれて、保険が使えるようになりました。HALの使い方でございますけれども、こういう状態の脊髄損傷の方が、プロトコルにしたがってやっているうちに、とうとう自分で歩けることになったので、このヘルパーさんたちは巡回型に変わることができるので、公的資金がぐっと圧縮できるということになりまして、ドイツでは保険がつかまりました。

今、世界の中での進捗状況を見てみると、ヨーロッパはかなり進んでいたんですけども、日本はやっとなです。来月には中島先生が私のほうに治験のデータを送ってくださることになっています。データはまだ、治験ですから、ちゃんとした管理の中ですから、私はまったくデータを見たこともないんですね。ですから、それを楽しみにしておりますけれども、申請の準備だけは着々と進めております。その中でヨーロッパはどんどん進んでいきまして、ドイツのほうでは公的労災保険といたしましたけれども、実は、通常の医療保険の方々との打ち合わせが始まっています。もう時間の問題と聞いております。あと、アメリカのほうについてはFDAのほうに昨年の11月に申請をしましたので、この夏ぐらいまでには医療機器になっていくだろうと言われております。こんな流れですね。で2015年度中には日本、アメリカ、ヨーロッパで、みんな足並みをそろえて、医療機器化が進むだろうと期待できます。

ここにその最近の歩みをざっと書きましたが、日本では治験が終わって最後のところでデータが来るのを待つだけです。もう先生、準備は全部できておりますので！あの、お待ちしております。

### 会場の様子及びサイバニックスイッチを使用する患者さんのデモンストレーション風景



## II. 分担研究報告