

希少疾病に対する医師主導治験における被験者リクルートについて

研究分担者 青木正志 東北大学神経内科 教授

研究要旨

希少疾患（難病）に対する創薬、医療機器、再生医療の開発は、社会から最も切望されている課題の一つである。その治験を担うのは多くの場合は大手製薬企業とは限らず、大学病院や専門病院などのアカデミアが主体となる医師主導治験が選択されることが多い。この場合、元々患者数が少ないために困難である被験者（治験を受ける患者）のリクルートがさらに難しくなるため、対象患者のレジストリの構築などの工夫を行う必要がある。神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験を開始するに際しては患者会などと協力して治験の被験候補者をリクルートすることが重要な課題である。

共同研究者

加藤昌昭（東北大学病院神経内科）
割田 仁（東北大学病院神経内科）
鈴木直輝（東北大学病院神経内科）
川内裕子（東北大学病院神経内科・徳洲会病院
ALS ケアセンター）
佐藤裕子（東北大学病院地域医療連携センター）

ける患者エントリーの状況を検証した。いずれの疾患も「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験」の対象疾患となっている。

（倫理面への配慮）

患者個人情報はいらないで研究を行った。

A. 研究目的

希少疾患に対する治験はいわゆる大手製薬メーカーが担うとは限らず、医師主導治験あるいはベンチャー企業と大学病院あるいは専門病院の共同開発の形態をとることが多い。さらに希少疾患は進行性の病気が多く、元々患者数が少ないために困難であるエントリー基準を満たす被験者（治験を受ける患者）のリクルートが、さらに難しくなる可能性が高い。

B. 研究方法

東北大学病院で施行した縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）に対する医師主導治験（フェーズ I 試験）あるいは同院で現在施行中の筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する肝細胞増殖因子（HGF）治験（フェーズ I 試験）にお

C. 研究結果

遠位型ミオパチーに分類される DMRV はわが国で約 300 名程度の患者しかいない希少疾患であり、これまでに確立した治療法はない。一方で、国立精神神経医療研究センターの西野らが動物モデルにシアル酸を補充することで症状の改善に成功し、治療法の開発が期待されている。シアル酸（N アセチルノイラミン酸）を用いた DMRV に対するフェーズ I 試験（第 1 段階）は東北大学病院にて医師主導治験として行われた。被験者は 6 名であったが、遠位型ミオパチー患者会のメーリングリストのよ呼びかけにて全国から患者を登録してもらうことができた。2014 年度は徐放化製剤および用量を増やした追加フェーズ I 試験を実施したが、この

場合も患者会のメーリングリストが有効であり、さらに国立精神神経医療研究センターで構築している患者登録システム Remudy においても登録者に対して治験の参加を呼びかけた。

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

試験開始当初は全国から問い合わせがあったが、その後、患者・主治医からの問い合わせは徐々に少なくなり、エントリーに苦労している。

D. 考察

遠位型ミオパチーあるいはALSなどの進行性難治性疾患に対するロボットスーツ HAL の臨床応用が期待されているが、全国の患者へどのように治験の情報を伝えていくかは重要な問題である。臨床研究の拠点となるような医療機関が共通して使用できるような被験者登録システムの開発および患者会が協力して治験の被験候補者を登録するシステムなどの構築が求められる。

E. 結論

「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験」を進める上で、さらに広く実用化されるためにも患者会などと協力して治験を進めることが重要な課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

青木正志、筋萎縮性側索硬化症に対する治療法開発への挑戦

第 35 回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム 2014 年 12 月 5 日松山市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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)

研究分担者 安藤喜仁 自治医科大学内科学講座神経内部門 助教

研究要旨

本研究は神経・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か否かとその歩行改善効果で証明し、同時に有効性と安全性を評価することが目的である。当院は分担施設として、院内倫理委員会への申請し承認を得たうえで、3例の患者に対して試験を行った。

第1症例は球脊髄性筋萎縮症患者で、はじめにHAL-HN01をつけないリハビリを9回行い、その後つけるリハビリを9回行い、それぞれの前後で歩行能力を測定した。しかし後観察期に脳梗塞で急死した。第2症例も球脊髄性筋萎縮症患者で、はじめにHAL-HN01をつけるリハビリを6回施行したあとにインフルエンザに罹患し肺炎を併発して脱落となった。第3症例は肢体型筋ジストロフィー患者で、はじめにHAL-HN01をつけないリハビリを9回行い、その後つけるリハビリを9回行い、それぞれの前後で歩行能力を測定した。後観察期も含めプロトコール逸脱や有害事象なく試験を終了した。

共同研究者

森田光哉（自治医科大学神経内科）

大澤かおる（自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター）

濱田桂佑（自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター）

橋本和子（自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター）

臼井麻納美（自治医科大学附属病院リハビリテーションセンター）

菊池明子（自治医科大学附属病院臨床試験センター）

A. 研究目的

「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。

B. 研究方法

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。

治験デザインは無作為化比較対照クロスオー

バー試験である。

本試験は、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、後観察期より構成され全体のVisit数は24回。

（倫理面への配慮）

試験参加にあたり、HAL-HN01の病状進行抑制の効果があるかどうかの試験であるために効果が認められない可能性もあること、有害事象の可能性、費用面の本人負担などの説明を確実にを行い、本人の自由意思での参加、中止が可能であることを明記する。

計画案については当院倫理委員会の審査を経て承認されている。

C. 研究結果

本研究は国立病院機構新潟病院 中島孝医師を研究責任者とする医師主導多施設共同研究である。

研究分担者として、当院では平成26年8月8日までに、3例の患者に対して実際にHAL-HN01を装着して試験を終了した。

第1例目は球脊髄性筋萎縮症の54歳男性症例である。平成25年9月に同意を取得し、10月からHAL-HN01を使用せずにリハビリをする治療期1全9回を終了した。12月末よりHAL-HN01使用下でリハビリをする治療期2を開始し、平成26年3月で治療期2全9回を終了した。後観察期として2回の診察を行う計画であったが、最終受診予定日の8日前に自宅で突然意識を無くし、近医へ搬送されたが、脳梗塞で死亡した。このため全試験過程を完遂できなかった。

第2例目は球脊髄性筋萎縮症の57歳男性症例である。平成25年11月に同意を取得し、平成26年1月からHAL-HN01を使用下でリハビリをする治療期1を開始した。6回を終了したあとの2月初めにインフルエンザに罹患し他院入院とな

った。肺炎を併発し人工呼吸器管理となり、試験継続が困難と判断し中止とした。

第3例目は肢体型筋ジストロフィーの63歳女性症例である。平成26年1月に同意を取得し、3月からHAL-HN01を使用せずにリハビリをする治療期1全9回を終了した。5月末よりHAL-HN01使用下でリハビリをする治療期2全9回を終了した。後観察期として2回の診察を行い8月に全試験を終了した。

また、研究分担医師、共同研究者を対象に行われる班会議および実施説明会へ適宜出席した。

試験デザインでは外来、入院の両方の形を選択できるが、全例外来通院を希望されたため、負担軽減費としてVisitごとに交通費を分担金から支出した。

D. 考察

当院での研究対象者は当初の予定通り3人を選定できた。

しかし、前2症例については、ともに有害事象のために試験を完遂できなかった。しかしながら第1症例のデータについては、評価対象となりうると判断している。有害事象については、偶発的な他病の発生であり、本試験とは直接の因果関係はないと考える。

第3症例については、非常に順調に試験が完遂できた。

全例を通してプロトコルを遵守して精度の高い試験を行えたと思われる。

E. 結論

球脊髄性筋萎縮症2症例、肢帯型筋ジストロフィー1症例についてプロトコルを遵守して試験を行った。

予期できない合併症により、球脊髄性筋萎縮症2症例については試験が完遂できなかったことは残念であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 池田哲彦 国立病院機構新潟病院 神経内科医長

研究要旨

「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」のうち、2014 年は「追加治験＝「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-HTLV-1 関連脊髄症の歩行改善効果に対する無作為化比較対照平行群間治験（NCY-2001 試験）」を主に行った。HTLV-1-associated myelopathy :HAM は HTLV-1 抗体陽性者の HAM 発症率は 0.25%（日本）である。HTLV-1 キャリアは世界中に分布しているが、ATL 分布と一致し、特に日本、カリブ海沿岸諸国、南アメリカ、アフリカ、南インド、イラン内陸部などとなっており、先進国で唯一の分布国である日本は、研究で世界をリードする必要がある。日本は 1986 年 11 月～日赤血の抗 HTLV-1 抗体スクリーニングを開始し、2011 年～母児間感染予防のため全妊婦 HTLV-1 抗体検査を開始しているが、今後、数十年間は、HAM の問題が継続するため、治療法の開発研究が必要である。HAM の症状では歩行障害と神経因性膀胱が重要である。このうち痙性歩行は HAL による歩行練習で痙性の軽減、歩行パタンの再学習、廃用症候群に対しての治療、どの時期の病勢による有効性を検討する必要がある。

共同研究者

遠藤寿子(国立病院機構新潟病院 治験協力医師
医員)

中島孝(国立病院機構新潟病院 副院長 研究代
表者・治験調整医師)

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する。

A. 研究目的

HAM に関する適応拡大のため、医療機器申請時の追加データとして、どのような追加治験をおこなうべきかを、検討する。HAM における有効性評価 1. 主要評価項目の妥当性、2. 統計解析モデルの選定、3. 有意差検定における必要症例数の選定について少数例にて検討する。

B. 研究方法

対象患者としては、HAM 等による歩行不安定

有効性評価項目

主要評価項目

:2 分間歩行テスト(距離)

副次評価項目

:10m 歩行テスト (最高スピード)

: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(視覚的歩行評
価中央委員会によるビデオ評価)

:足クローヌスの持続時間

:Modified Ashworth scale : MAS

: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
(動作モニタリングデータ (エラー履歴)
のみで収集された情報は除く)

: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)

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

C. 研究結果

2 分間歩行は HAM の主要評価項目として妥当
であり、対照群 (ホイスト歩行群) における改
善率を含め、3001 試験の追加試験として行えそ
うであるが、詳細は集計中である。

D. 考察

3001 試験の追加試験として行えそうである。

E. 結論

3001 試験の追加試験としてデータを使用する。

F. 健康危険情報

なし

視覚的歩行評価中央判定委員会によるビデオ評価の検討に関する研究

研究分担者 石川悠加 国立病院機構八雲病院臨床研究部 部長

研究要旨

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）による歩行の影響を、ビデオにより評価する。治験の至適性評価事項に治験責任者より回答を得た。HALの効果を科学的に評価し、リスクマネジメントについても事例を集積していく必要がある。

共同研究者

三浦利彦（国立病院機構八雲病院理学療法室）

A. 研究目的

神経・筋のリハビリテーションにおいて、過用の軽減をはかることができることは、課題であり、HAL-HN01がその選択肢となる可能性がある。

B. 研究方法

視覚的歩行評価中央判定委員会（委員長1名および委員2名）は、2分間歩行テスト、10m歩行テストの際に撮影された動画像を見て、医療従事者による歩行評価を行う。判定に影響を及ぼす可能性のある事項を指摘し、判定の妥当性が得られない被験者視覚的歩行評価中央判定視覚的歩行評価中央判定がないか、チェックする。

評価項目は、立脚期の各評価項目（体幹の前屈又は後屈、体幹の側方への屈曲、体幹／骨盤の側方への転位、骨盤の反対側への落下、股関節の伸展の減少、膝関節の過剰な屈曲、足関節の過剰な底屈又は背屈、内反足の程度、足底が離れるときの足関節底屈の減少）、遊脚期の各評価項目（体幹の屈曲、体幹の側方への屈曲、骨盤挙上、後方への骨盤回旋、股関節の屈曲の程度、膝関節の屈曲の程度、足関節の過剰な底屈）の合計16項目である。この16項目において、-3（著明な悪化）、-2（中等度の悪化）、-1（軽度悪化）、0（変化無し）、+1（軽度改善）、+2（中等度改善）、+3（著明な改善）の7段階評価を行い、合計値（-48から+48）を算出する。

C. 研究結果

視覚的歩行評価中央判定委員会（委員長1名および委員2名）は、合議の上で、「視覚的歩行評価中央判定結果報告書」を作成し、「医療従事者による歩行評価シート」および「2分間歩行テスト実施状況報告書」と共に治験調整医師に提出した。治験調整医師により、治験責任医師に対して、至適確認事項を送付し、それぞれの事項について、回答がなされた。治験の至適性に問題はなかった。

D. 考察

HAL-HN01がインタラクティブな装置であり、バイオフィードバックの訓練を経て効果を発揮していく過程があることから、短期間での効果が発揮されにくい患者もいると考えられる。今後のさらなる臨床研究が望まれる。

E. 結論

HAL-HN01による歩行の影響を、視覚的歩行評価中央判定委員会により、ビデオで評価した。治験の至適性に問題はなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

患者中心の医療のための主観的QOL測定法「SEIQoL-DW」の有用性の評価と「医療従事者のコミュニケーションの問題と望ましい姿」に関する研究

研究分担者 井手口直子 帝京平成大学薬学部薬学科 教授

研究要旨

医療の評価として患者自身の主観的な評価 Patient Reported Outcome :PRO の方法として、患者の主観的QOL測定法である「SEIQoL-DW」を三人の希少性疾患の患者に用いてもらい有用性を検討した。また難治性疾患の患者と、多職種とで医療従事者のコミュニケーションの問題点をあるべき態度を、今回は薬剤師を対象としてワークショップ形式で討議し、問題とあるべき態度の構造化が得られた。

共同研究者

中島孝（国立病院機構新潟病院）

中山優季（公財東京都医学総合研究所）

みた。

（倫理面への配慮）

本研究は帝京平成大学臨床研究倫理委員会の許諾を得ておこなった。

A. 研究目的

医療の評価として、検査値や身体機能等の客観的評価に加え、患者自身の主観的な評価 Patient Reported Outcome :PRO を採用する事が世界的にも広まりつつある。患者のQOL測定も一般的になりつつあるが、使用する尺度によっては、難治性疾患などには適用できないものもある。アイルランドのオボイル教授らが作成した主観的なQOL測定法、Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life:SEIQoL は半構造化されたインタビューで測定する極めて主観的なQOL測定法である。今回難治性疾患の患者にとって有用か検討した。

また、ロボットスーツもSEIQoLも、使用をサポートするスタッフとの関係性が効果に影響することを考え、医療従事者コミュニケーションの問題と望ましい姿について構造化を試みた。

B. 研究方法

SEIQoLを説明して同意があった患者に複数回協力してもらった。また、医療従事者のコミュニケーションの問題及び望ましい姿について患者を含む多職種で集まり、検討し、構造化を試

C. 研究結果

SEIQoLはALS、遠位型ミオパチー、パーキンソンの患者の協力が得られた。

ケース1 ALS

会社経営者だったがALSを発症し、約3年後に気管切開し、人工呼吸器を装着。現在、全身不随・独居24時間介護 コミュニケーションは口文字または透明文字板を用いる 在宅療養をしながら介護事業所経営 患者団体の役員を務める

キューの変化とレベル

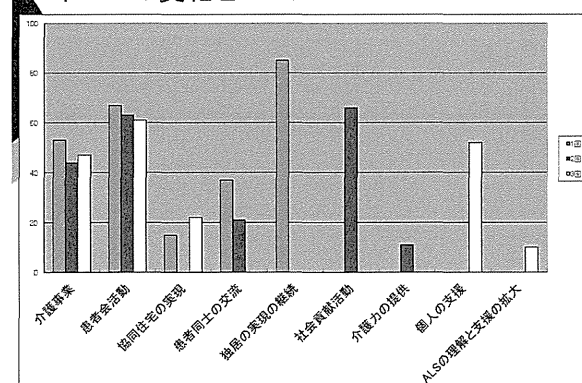


図1) キューの変化とレベル

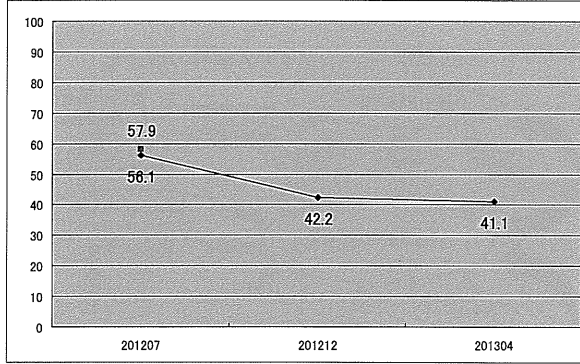


図2) Index の変化

測定は3回プラス、Thenテストを行った。
Thenテストは過去の状況を思い出しながら行うもので、これが変化することはレスポンスシフト（事実への認識が様々な要因で変化すること）の存在を示す。この患者はほとんどレスポンスシフトが見られないことがわかる。
Indexの低下はキューの変化によるものである。またキューはきわめて社会的である

ケース2 遠位型ミオパチー 女性

キューレベル

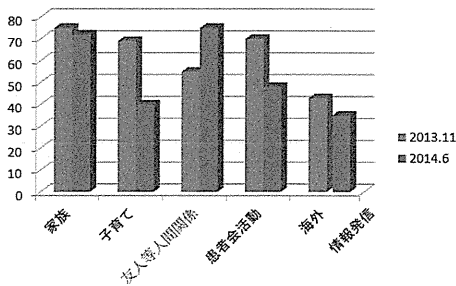


図3) キューのレベルの変化

キューの重み

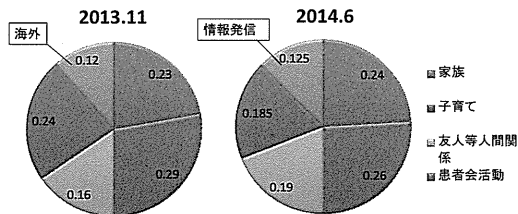


図4) キューの重み

SEI-QoL index

2013. 11 キュー	レベル×重み	2014. 6 キュー	レベル×重み
家族	17. 25	家族	17. 28
子育て	20. 01	子育て	10. 4
友人等人間関係	8. 8	友人等人間関係	14. 25
患者会活動	16. 8	患者会活動	8. 88
海外	5. 16	情報発信	4. 375
Index	68. 02	Index	55. 185

図5) Index

半年前よりも子育てにおいては言葉で伝えることの難しさを感じている。また、患者会活動は7年目を迎え、1つのことを継続することの難しさや意義を考え始めているため、indexは低下したと考えられる。人間関係が改善したため、結果としてレベル×重みが上昇したが、一方で新しい活動（情報発信）を初め、それに伴ってCueの変化が見られたため、indexは低下した。

ケース3 パーキンソン 60代男性

キューのレベル

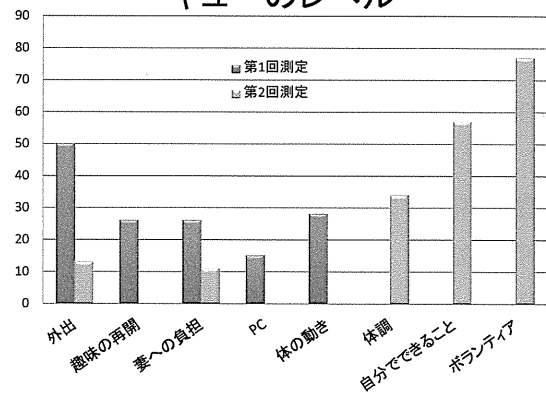


図6) キューのレベル

各キューの重み

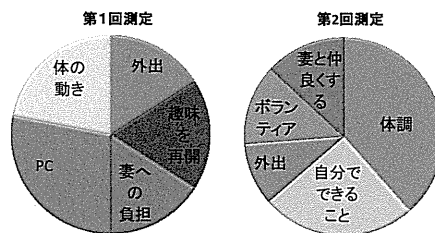


図7) INDEX

	第1回測定		第2回測定			
	レベル	重み	レベル ×重み	レベル	重み	レベル ×重み
外出の機会を増やしたい	50	0.16	8	13	0.10	1.3
好きなことを再開したい	26	0.18	4.68			
妻への負担を減らしたい	26	0.16	4.16	11	0.13	1.43
PCを元のように使いたい	15	0.28	4.2			
体の動きを安心して行いたい	28	0.22	6.16			
体調をできるだけ落とさない				34	0.38	12.92
自分でできることを続けたい				57	0.25	14.25
ボランティアを続けること				77	0.13	10.01
(レベル×重み)の合計			27.2			39.91

第1回、第2回測定ともにキューはほとんどが体調不良により引き起こされる不都合についてであり、それらの満足度は測定において低値を示した。患者は疾病によって生活の質を低下させられていると考えられた。しかしその中でも、第2回測定時のINDEXは第1回測定よりもわずかに上昇した。これは半年の間で患者が、体調不良でも概ね満足にできる生活要素をキューに挙げたことに起因する。このことは、罹患歴が長いほどQOLが低下するとは限らず、自身の疾病について長く学ぶほど自身が可能である活動を把握していくことができる可能性を示唆していると考えられた。

医療従事者のコミュニケーションの問題とあるべき態度

多職種と患者とのワークショップで薬剤師のコミュニケーションの問題がある事例の列挙による構造化が図9である。コミュニケーションに起因するもの事例は、結果的にさらにコミュニケーション不足を呼ぶ構造が見えた。これらが薬剤師に対する抽象的なマイナスイメージに繋がると考えられた。

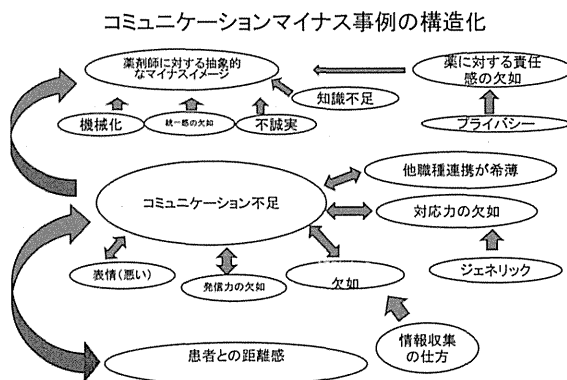


図8) コミュニケーションマイナス事例の構造化

結果4: 望ましい姿

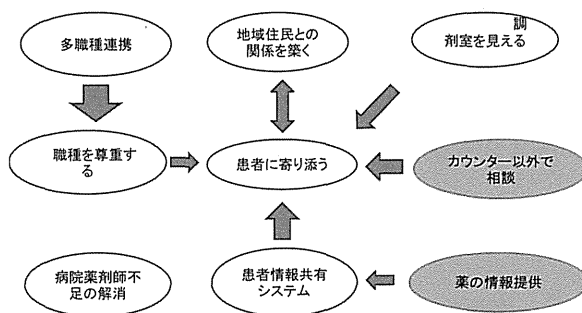


図9) 望ましい姿

望ましい姿としては患者との近い距離感を求められていることが見た。

業務面で考えると忙しさを見せない態度やスムーズな対応、挨拶、薬剤師同士の連携などのコミュニケーション要素も重要であることがわかった。

D. 考察

SEIQoLは非常に個性が高く、主観的なQOLの測定法と言える。その一つの理由として、INDEXのキーとなるキューさえも変化するという特徴がある。キューが変化すれば、満足度や重みについても前回との単純比較はできない。SEIQoLの特徴は、質的なデータを量に換算し一元化した数値(INDEX)を算出する点である。し

かし、その INDEXこそ単純比較をするのではなく、変化に目を向けその原因に目を向けることが、ケアする側に必要な要素といえる。つまり、SEIQoLはケアをする側とされる側のコミュニケーションを増加させ、患者の世界への理解を広げる効果がある。そしてそのためには、医療従事者のコミュニケーション能力を高め、望まし態度を発揮する必要がある。今回の構造化は薬剤師に焦点を当てたが、他の職種でももちろん必要な検討であると言える。

E. 結論

主観的 QOL の評価方法、SEIQoL の有用性と使用する際の注意点が明確になった。また、医療従事者のコミュニケーション能力の発揮の目的と方向性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

2. 学会発表

倉島瞳、安田智美、柳内麻巳子、織田龍二、井手口直子
患者による医療評価（PRO）に基づくインタビューと患者の主観的QOL測定事例 第8回 日本ファーマシューティカルコミュニケーション学会大会
帝京平成大学 2014年 5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

社会保障制度における HAL の位置づけに関する研究

研究分担者 伊藤道哉 東北大学大学院医学系研究科 講師

研究要旨

現行の社会保障制度の下で、費用負担を最小化してできる限り早期から、長期にわたって HAL の恩恵に預かるための課題と解決策を探求することを目的とする。医師主導治験が進められている HAL は、指定難病の患者にとり、難病法のもとの経済負担の軽減策の範囲で活用でき、かつ、障害者総合支援法様々な方策を組み合わせることで疾患の進行を抑制するデバイス、コミュニケーションツールとして活用の対象となる。

A. 研究目的

本研究は、現行の社会保障制度の下で、費用負担を最小化してできる限り早期から、長期にわたって HAL の恩恵に預かるための課題と解決策を探求することを目的とする。

医師主導治験¹⁾にもとづく HAL の研究成果は、特に神経難病患者への臨床応用が期待される。2014年12月19日に HAL 医療用(下肢タイプ)が、厚生労働省より希少疾病用医療機器²⁾として指定を受けたことで、できるだけ早く医療の現場に提供できるよう他の医療機器に優先して承認審査が行なわれるなどの支援措置を受けることができるようになっており、HAL 医療用の薬事承認に向けスピードアップが期待される。指定は、「緩徐進行性あるいは慢性進行性の神経・筋難病疾患患者を対象として、定期的、間欠的、治療的に装着し筋収縮を助けることで、筋萎縮と筋力低下の進行を抑制する」³⁾使用目的の HAL 医療用に対して行なわれた。今後、HAM に対する治験 (NCY-2001 試験) や、HAL-HN01 の生体電位検出技術より研究開発された、筋収縮が起きなくても患者の随意運動意図によりスイッチ「サイバニックスイッチ」の臨床応用が切望される^{4) 5)}。さらには、残存機能の飛躍的拡張と介護者負担の激減を行い、重介護ゼロ社会を実現するために、HAL の挑戦は続く⁶⁾。

さまざまな基礎研究の進展とともに、分子標的薬等新しい薬剤との併用による治療効果が期

待される一方で、高額な医療費の自己負担の発生、あるいは新規の高額な治療を保険診療でどこまでカバーすべきかの議論も行われるが^{7) ~ 9)}、まずは有効性があり安全な医療機器医薬品の開発こそが喫緊の課題である。

全エクソンシーケンスは、SNP アレイでは検出できなかった希な原因となる変異を検出することが可能な技術であり、これによって新たな原因遺伝子の発見がなされ¹⁰⁾、将来的には抗体薬の開発につながる可能性がある。確かに、抗体薬は、しばしば高価であり、高額な自己負担が発生する可能性もある。しかし、指定難病の患者であれば、難病法のもとの経済負担の軽減策を最大限活用すべきであり、かつ、指定難病の患者は、障害者総合支援法の支援対象者であり、障害者政策の中で様々な方策を組み合わせることで疾患の進行を抑制する対象者であることを医療介護行政すべての関係者が認識しておく必要がある。

B. 研究方法

医療用 HAL の利用者として想定される神経難病の患者について、医療等社会保障制度に関する文献等を用いて、課題と対策を探る。

(倫理面への配慮)

文献等による調査のため、倫理的問題は特に発生しない。

C. 研究結果、D. 考察

（1）難病患者に対する医療

医療については、難病対策要綱に基づく医療費助成を経て、2014年5月に「難病の患者に対する医療等に関する法律」及び「児童福祉法の一部を改正する法律」が成立し、平成2015年1月1日から新たな医療費助成制度が実施された¹¹⁾。高額な薬剤を用いた治療でも、本法により、経済的な負担が最小化される。

新制度では、都道府県等が指定した医療機関等（※指定医療機関）が行う医療に限り、指定難病患者及び小児慢性特定疾病患者は助成を受けることができる。

指定医療機関の指定を受けるためには、知事（所在地が政令市にある小児慢性特定疾病医療機関にあつては、政令市長）への申請の手続きが必要になる。

臨床調査個人票（002. 筋萎縮性側索硬化症（新規））¹²⁾については、過去6か月間で一番悪い状態の内容を記載するが、症状進行のスピードが、急速進行と想定される場合は、詳記により、前倒しの対応が可能となるよう配慮する。また、TDP-43 遺伝子検査や認知行動障害に関する検査についても異常があればその旨を記載し、早期からの支援の助けとする。実施の場合、異常の有無について結果を記載しないと、自治体担当者から記載せよとの依頼がある場合もあるが、個人情報保護の観点から指定医が全部を記載しない場合もあり得る。なぜなら、一般に神経難病領域においては、遺伝カウンセリング、相談支援等、必ずしも療養支援の体制が整っていない憂いがあるからである¹³⁾。

早期診断早期治療が難病の進行を抑制しうるとすれば、疑い例に対する確定診断としての遺伝子検査の可能性や、家族性が疑われる未発症者への発症前遺伝子検査の可能性もあろうが、研究目的であっても施設を限って懇切丁寧に実施してゆくべきである。

なお、現在、HAL に関しては、厳密なプロトコルのもとで、臨床試験が進められており、憂いはない。

（2）障害者総合支援

平成24年6月に成立した「障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律」（障害者総合支援法）では、制度の谷間のない支援を提供する観点から、障害者の定義に「難病等（治療方法が確立していない疾病その他の特殊な疾病であつて法令で定めるものによる障害の程度が厚生労働大臣が定める程度である者）」が追加された¹⁴⁾。また、児童発達支援等の児童通所支援についても、同様の改正が行われた。

難病の患者に対する医療等に関する法律および児童福祉法の一部改正法（2015年1月1日施行）が成立したことに伴う指定難病及び小児慢性特定疾病の対象疾病の検討を踏まえ、障害者総合支援法の対象となる難病等の範囲を検討するため、「障害者総合支援法対象疾病検討会」が設置（2014年8月）され検討を行っている¹⁵⁾。

指定難病の要件は、次の5要件であるが、障害者総合支援法の対象疾病については指定難病の基準を踏まえつつ、福祉的見地より、対象となる要件等を検討し、⑤のみを要件としている。

- ①発病の機構が明らかでない
- ②治療方法が確立していない
- ③患者数が人口の0.1%程度に達しない
- ④長期の療養を必要とするもの
- ⑤診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること

第1次対象疾病について、当面の130疾病に、遠位型ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース病等が新たに加わり153疾病に拡大した。

医療費助成の対象患者は、指定難病の患者であつて症状の程度が重症度分類等で一定以上の者、もしくは高額な医療を継続することが必要な者となっているが、障害者総合支援法におい

ては、特定の疾病名に該当すれば、障害福祉サービスを利用するための「障害支援区分」の認定を受けることが可能である。障害者総合支援法の対象疾病については、指定難病における「重症度分類等」は適用しない。

（３）障害者の権利に関する条約（：障害者権利条約）（Convention on the Rights of Persons with Disabilities）2014年10月31日

障害者権利条約は、障害者の人権及び基本的自由の享有を確保し、障害者の固有の尊厳の尊重を促進することを目的として、障害者の権利の実現のための措置等について定める条約で、2014年2月19日に効力を発生した¹⁶⁾。主な内容は、(1)一般原則（障害者の尊厳、自律及び自立の尊重、無差別、社会への完全かつ効果的な参加及び包容等）、(2)一般的義務（合理的配慮の実施を怠ることを含め、障害に基づくいかなる差別もなしに、すべての障害者のあらゆる人権及び基本的自由を完全に実現することを確保し、及び促進すること等）、(3)障害者の権利実現のための措置、(4)条約の実施のための仕組み、となっている。

特に第25条は、障害を理由に、適切な保健サービスが受けられない差別を避けるために重要である。「第二十五条 健康 締約国は、障害者が障害に基づく差別なしに到達可能な最高水準の健康を享受する権利を有することを認める。締約国は、障害者が性別に配慮した保健サービス（保健に関連するリハビリテーションを含む。）を利用する機会を有することを確保するための全ての適当な措置をとる。」

医療分野における不均等待遇の禁止規定においては、障害又は障害に関連する事由を理由とする以下の行為が該当する。

1) 医療の提供を拒むこと、医療の提供に当たって条件を付すこと

2) 一般に提供されるインフォームドコンセ

ントなしに医療を提供すること。他者と同質・平等な医療を保障するという観点からインフォームドコンセントなしに強制的に医療を行うこと

3) 在宅医療の提供等、地域で生活しながら医療が受けられるための合理的配慮を提供することなしに、入院を強制すること。

また、コミュニケーションが制約されるならば、障害者の日常生活や社会生活は極めて困難に陥る。障害者権利条約は、あらゆる生活分野や社会活動における差別を禁止する総則規定の適用が想定されている。

内閣府の障害者政策委員会では、障害者権利条約および、「障害を理由とする差別の解消の推進に関する法律」（いわゆる「障害者差別解消法」）施行は2016年4月1日）の実効性を担保するため、基本方針を検討している。神経難病患者は、特にコミュニケーション支援をはかり、差別が起らないように前もって対策を練る必要がある。

「意思の表明に当たっては、具体的場面において、社会的障壁の除去に関する配慮を必要としている状況にあることを言語（手話を含む。）のほか、点字、拡大文字、筆談、実物の提示や身振りサイン等による合図、触覚による意思伝達など、障害者が他人とコミュニケーションを図る際に必要な手段により伝えられる。また、障害者からの意思表示のみでなく、知的障害や精神障害（発達障害を含む。）等により本人の意思表示が困難な場合には、障害者の家族、介助者等、コミュニケーションを支援する者が本人を補佐して行う意思の表明も含む。なお、意思の表明が困難な障害者が、家族、介助者等を伴っていない場合など、意思の表明がない場合であっても、当該障害者が社会的障壁の除去を必要としていることが明白である場合には、法の趣旨に鑑みれば、当該障害者に対して適切と思われる配慮を提案するために建設的対話を働き

かけるなど、自主的な配慮に努めることが望ましい¹⁷⁾。

神経難病患者の自己決定を尊重し、尊厳ある生活の続行をはかるには、コミュニケーション支援が重要であり、診断の初期から各種資源の積極的活用が必須である^{18)~20)}。とりわけ、HAL スイッチ（仮称）への期待は大きく、一日も早い製品化が待たれる。

文献（アクセスは、いずれも 2015 年 2 月）

1) http://www.nanbyou.or.jp/pdf/3628_01.pdf
お よ び

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

2) 團野浩『詳説 薬機法 第 3 版 薬事法から医薬品医療器機法へ』、66-67、ドーマ、2015 年 2 月

3) http://www.nibio.go.jp/part/promote/orphan_support/kisyoiyaku-hyo2.html

4) 厚生科学審議会疾病対策部会第 36 回難病対策委員会資料「難病対策の改革に係る進捗状況について」2015 年 2 月 17 日
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000074415.pdf>

5) 中島孝「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」厚生労働省健康局、HTLV-1 対策推進協議会、2014 年 3 月 13 日

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000040500.pdf>

中島孝志、川口有美子 対談「ロボットスーツ HAL®は医療をどう変えるのか」週間医学界新聞、第 3111 号 2015 年 2 月 2 日

http://www.igaku-shoin.co.jp/contents/picture/paper/nwsprr/n2015dir/n3111dir/n3111_01.html

6) 山海嘉之「重介護ゼロ社会を実現する革新的サイバニックシステム」

<http://www.jst.go.jp/impact/program05.html>

<http://www8.cao.go.jp/cstp/sentan/kakushintekikenkyu/9kai/purezen2.pdf>

7) 泉 眞樹子：医療費における自己負担と医療アクセス —保険給付と高額療養費、難病対策その他の公費医療—、レファレンス 平成 22 年 9 月号、国立国会図書館、2010

<http://www.ndl.go.jp/jp/diet/publication/refer/pdf/071605.pdf>

8) 泉眞樹子：難病対策の概要と立法化への経緯：医療費助成と検討経緯を中心に、調査と情報、第 823 号、国立国会図書館、2014

http://dl.ndl.go.jp/view/download/digidepo_8559886_po_0823.pdf

9) 伊藤道哉：神経内科における保険診療の課題と対策、臨床神経、第 53 巻、923-925、2013

10) 最近の孤発性 ALS 原因遺伝子研究例として、Elizabeth T. Cirulli, David B. Goldstein et al. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. Published online February 19 2015 doi:10.1126/science.aaa3650

わが国でも、新規 ALS 治療薬の開発には様々な OPTN 変異トランスジェニックマウスを使用できる可能性があることが夙に示唆されており、今後の研究が期待される。

11) 難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nanbnan/

難病の患者に対する医療等に関する法律施行令（平成二十六年十一月十二日政令第三百五十八号）

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000065036.pdf>

難病の患者に対する医療等に関する法律施行規則

（平成二十六年十一月十二日厚生労働省令第百二十一号）

<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H26/H26F19001000121.html>

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000065046.pdf>

12) 臨床調査個人票

http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/2_7.pdf

13)

http://www.neurology-jp.org/guidelinem/gdgl/sinkei_gdgl_2009_02.pdf

吉田邦広 他、神経内科専門医の遺伝子診断に対する意識調査、臨床神経, 53: 337-344, 2013.

「多忙な診療の中では遺伝子検査の説明や検査結果告知後の心理的支援が困難であり、ガイドラインレベルの遺伝子診断は、ごく限られた施設でしか実践できないと感じる医師も多かった。現状では、より専門的な遺伝子医療施設も許容量が限られるため、われわれ神経内科医には日常診療での遺伝子診断に際して、より専門的な施設へ依頼すべき患者・家族を的確に見極めることが求められる。その端的な例が非発症者の遺伝子診断であり、あるいは患者・家族に遺伝子検査結果の受容困難が予測されるばあいである。現在、神経学会ガイドラインは学会のホームページからアクセスできるようになり、一段と参照しやすくなった。今後、ガイドラインの理念を実現するためには、神経内科医の啓発とともに遺伝カウンセリングをより手軽に提供できる環境作りが重要である。」

14) 「難病患者等に対する障害支援区分認定. 認定調査員マニュアル. 医師意見書記載の手引き 別冊 市町村審査会委員マニュアル」平成26年（2014年）4月. 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaishahukushi/hani/dl/ind

ex-03.pdf

15)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000060419.html>

http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000063284.pdf

16)

http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/jinken/index_shogaisha.html

17) 障害を理由とする差別の解消の推進に関する基本方針（案）2014年11月10日

http://www8.cao.go.jp/shougai/suishin/seisaku_iinkai/k_18/pdf/s1.pdf

18)

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaishahukushi/yogu/index.html

19) 「重度障害者用意思伝達装置」導入ガイドライン～公正・適切な判定のために～【平成24-25年度改定版 <http://www.resja.or.jp/com-gl/>

20) 平成25年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（身体・知的等障害分野））

「音声言語機能変化を有する進行性難病等に対するコミュニケーション機器の支給体制の整備に関する研究」 総括・分担研究報告 <http://rel.chubu-gu.ac.jp/ca-research-2013/>

E. 結論

目下、医師主導治験が進められているHALは、指定難病の患者にとり、難病法のもとでの経済負担の軽減策の範囲で活用でき、かつ、障害者総合支援法様々な方策を組み合わせる疾患の進行を抑制するデバイス、コミュニケーションツールとして活用の対象となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・森谷就慶, 尾形倫明, 伊藤道哉: 国際生活機能分類を用いた精神障害者の就労支援に関する研究. 日本職業・災害医学会会誌, 62 巻 4 号 226-232, 2014

・千葉宏毅, 尾形倫明, 伊藤道哉, 金子さゆり: 在宅末期がん患者と主介護者に対する熟達した在宅医師の初診時の説明内容に関する定性的研究. 日本在宅医学会会誌, 16 (1), 21-26, 2014

・遠藤美紀, 伊藤道哉, 小坂健, 武吉宏典, 佐々木みずほ, 川島孝一郎: 『在宅におけるたんの吸引等サービス提供事業所が行う研修・支援体制と阻害要因に関する実態調査』, 公益財団法人在宅医療助成勇美記念財団 2013 年度 (前期) 一般公募「在宅医療研究への助成」研究報告書, 1-23, 全 98 頁, 2014

・伊藤道哉, 日本医師会監修: 「医の倫理」. 全 75 頁, メヂカルフレンド社, 2014.

・伊藤道哉: 「重症難病患者の長期療養経済負担軽減のあり方に関する研究」「希少性難治性疾患に関する医療の向上および患者支援のあり方に関する研究」平成 25 年度総括・分担報告書, 199-201, 2014

・伊藤道哉: 「難病の患者に対する医療等に関する法律案 (仮称) への期待と課題」「希少性難治性疾患に関する医療の向上および患者支援のあり方に関する研究」平成 25 年度総括・分担報告書, 255-275, 2014

・伊藤道哉: 「重症難病患者の長期療養経済負担軽減のあり方に関する研究」「希少性難治性疾患に関する医療の向上および患者支援のあり方に関する研究」平成 23~25 年度総合研究報告書, 260-265, 2014

伊藤道哉: 「ロボットスーツ HAL で培った『サイバニクス技術』を活用した神経筋難病患者のための新しい機器操作インターフェースデバイス HAL スイッチ (仮称) の普及に関する社会医学的検討」「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」平成 25 年度総括・分担報告書, 101-106, 2014

2. 学会発表

伊藤道哉, 千葉宏毅, 川島孝一郎: 在宅医療

の阻害要因に関する研究—平成 19 年と 25 年の比較. 日本医療・病院管理学会誌 51 巻 Suppl. 206, 2014

・千葉宏毅, 尾形倫明, 伊藤道哉: 在宅末期がん患者と主介護者に対する在宅医師の説明内容と看取りに関する研究. 第 16 回日本在宅医学会会誌, 220, 2014

・森谷就慶, 尾形倫明, 伊藤道哉: 国際生活機能分類からみた精神障害者の就労支援に関する検討. 日本職業・災害医学会会誌 62 巻 Suppl. 186, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

NCY-2001 試験の計画策定のための研究

研究分担者 井上永介 国立成育医療研究センター生物統計室 室長

研究要旨

NCY-2001 試験の計画策定のための研究を行った。対象はHAM患者とその他の慢性单相性痙性対麻痺症患者からなる。結果解釈はHAM層だけで行うことができるように計画した。HHH-1001 試験より2分間歩行テストの変化量、標準偏差、ピアソン相関を推定し、HAMによる改善効果として20%の上乗せを期待した。このもとで、HAM層に必要な患者は全体で30例と得られた。次に、その他層の患者数は介入効果が類似していることをもって設定し、全体で10例と得られた。NCY-2001 試験には全体で40例が必要となり、これは実施可能な患者数であった。

A. 研究目的

本研究班ではHTLV-1関連脊髄症（HAM）等の痙性対麻痺症患者の歩行不安定症に対して下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01、以降HAL）の短期歩行改善効果を検証することを目的とした多施設共同無作為化比較試験（NCY-2001）実施を計画している。この試験ではHALを利用した歩行プログラム群とそうでない歩行プログラム群を設け、被験者を無作為に割り付ける。本試験を適切に計画するためには歩行プログラムを受ける患者集団の十分な背景情報が必要である。だが、疾患の希少性およびHALの使用経験がそれほどないことを考慮すると、背景情報は十分に存在するとはいえない。本試験に先行して歩行プログラムの臨床試験（HHH-1001）が行われており、この試験の結果はNCY-2001 試験の計画のために生かすことができると考えられる。

本試験の対象は、HAM患者の集団（HAM層）とHAMと同等の慢性单相性痙性対麻痺症患者の集団（その他層）の2つの集団から成る。主たる統計的推測はこれら2つの層を併合した集団に対して行うものの、HAM層だけに対する推測も行うよう求められている。各層に求められるエビデンスの水準を考慮の上、各層の必要患者数を設計しなければならない。このような臨床試験においては、多重比較の問題に注意して計画す

る必要がある。その他層では統計学的有意差を得ることが可能なほどの患者数は期待できないという問題もある。

そこで、本分担研究では、NCY-2001 試験の計画策定のための研究を行った。大きく2件の研究から成る。必要患者数の設計と意思決定手順（試験結果の解釈手順、方法）の設定である。必要患者数の設計においては、HHH-1001 試験のデータ解析を行って必要患者数の設定に必要な主要評価項目（2分間歩行テスト、以降2MWT）の変化量および標準偏差を推定した。また、2MWTに対する適切な統計解析手法を設定した。次に、異なる2つの層に対して統計的推測・意思決定を行うために、治療効果の類似性という概念を導入した。各層での治療効果が類似していることを厳密に定義し、その基準の達成確率をもとに意思決定手順を構築した。

本分担研究で得られた成果はNCY-2001 試験の実施計画書に反映されている。ただし、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との議論をもとに採用されなかった事項もある。それらについては考察で議論していく。

B. 研究方法

HHH-1001 試験の結果を利用する手順を述べる。HHH-1001 試験には合計5例が登録された。ただ