

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小児のHAL治療対象についての研究も進めた。

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181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 の介在により、HAL と人の中枢系と末梢系の間で人体内外を經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<sup>®</sup> 下肢用 (non-medical) と HAL<sup>®</sup>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 省令に基づき、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 省令に基づき、プロトコールを作成し、治験実施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、H25 年度、厚生労働科学研究 難治性疾患等克服研究事業「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」H26 年度難治性疾患等政策研究事業、患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究新規薬剤・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 試験開始、進捗および結果

PMDAの戦略相談、開発前相談、治験相談を行い、必要な対面助言を得て治験実施計画を作成し、「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)」として完成させた。

治験課題名は希少性神経・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)であり、目的は「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」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。有効性評価項目の主要評価項目は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、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とした。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)である。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とした。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。治験責任医師又は治験分担医師による評価で過去3ヶ月間急激な歩行症状の変化がない患者。上記対象疾患による両下肢障害による歩行不安定症のため、杖、歩行器などを使わず、つかまらず、10mを安全に自立歩行できない患者で、軽介助があるか、つかまるか、歩行器又は移動型ホイストを使うことで、10m以上歩行が可能な患者(下肢補装具は必要時使用可)。とした。

治験方法は、治験デザインとして無作為化比較対照クロスオーバー試験とする。実施手順・治験スケジュールは、前観察期、被験者が専用ホイストを使用し歩行プログラムを行う治療期1、移行期、被験者が専用ホイストとHAL-HN01を使用し歩行プログラムを行う治療期2、後観察期、追跡調査より構成される。全体のVisit数は25回であり、外来、入院は問わないが、

治療期 1 と治療期 2 における外来、入院は原則統一することとする。なお、有害事象等による一時的な入院については、その限りではない。文書同意の得られた被験者を対象とし、被験者としての適格性を確認の上、前観察期（最大 4 週間）に登録する（1 次登録）。前観察期においては、専用ホイストを使用した歩行プログラムを 2 回行い、HAL-HN01 装着による動作確認テストの可否を確認する。

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

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

治療期 1 から治療期 2、治療期 2 から治療期 1 への移行においては、移行期として各治療期の最終歩行プログラムの実施（Visit 12）から 1~3 週間あける。治療期 1、治療期 2 の最終歩行プログラム（Visit 22）終了 4 週後に、後観察期の評価を行う。

上記の治験実施計画に関して、治験調整医師の国立病院機構新潟病院の受託研究委員会（治験審査委員会）の承認後、治験届を提出し（2013 年 1 月 4 日受理）、照会事項に対して回答をおこなった。同時に、本治験を JMACCT の JMA-IIA00156 として登録し公開した。

<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/Ap>

p/JMACTRE02\_04/JMACTRE02\_04.aspx?kbn=3&seqno=3962

第一例目の 1 次登録は 2013 年 3 月 6 日新潟病院にて第一例開始した。2013 年 4 月以降新潟病院をいれて合計 9 施設の多施設（NHO 刀根山病院、国立精神・神経医療研究センター、NHO 徳島病院、NHO 医王病院、京都府立医大病院、自治医大病院、東京女子医大病院、筑波大学）の治験審査委員会で承認され、順次 1 次登録および 2 次登録が予定に従い進捗した。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(12.12.3 項)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

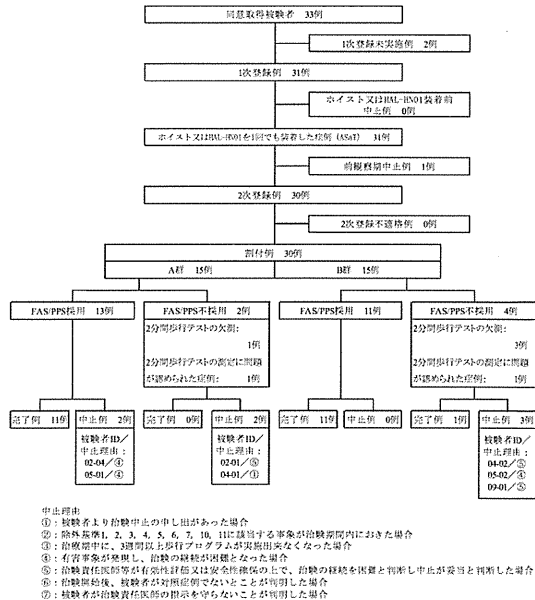


図2、図3患者背景は以下の通りで、層別割り付けは適切と考えられた。

図2

	A群		B群		P値	
	N	%	N	%		
性別	7	53.8	5	45.5	1.0000**	
	6	46.2	6	54.5		
年齢 (同意取得時)	<65歳	10	76.9	9	81.8	1.0000**
	≥65歳	3	23.1	2	18.2	
	Mean	56.0	55.5		0.9211**	
	S.D.	13.2	7.8			
	Min	33	40			
	Median	54.0	57.0			
	Max	76	65			
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**	
	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**	
	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**
	≥25 kg/m <sup>2</sup>	0	0.0	2	18.2	
	Mean	20.38	21.67		0.3579**	
	S.D.	2.85	3.89			
	Min	14.7	17.0			
	Median	19.65	21.65			
	Max	24.4	29.2			
収縮期血圧 (mmHg)	Mean	128.7	118.2		0.0477**	
	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**	
	S.D.	13.6	10.0			
	Min	51	62			
	Median	86.0	70.0			
	Max	107	93			
層別数 (Beat/Min)	Mean	75.0	75.6		0.8610**	
	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**
	無	9	69.2	6	54.5	

\*1: Fisher's Exact Test  
\*2: 2層4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		
筋肉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**	
	無	1	7.7	2	18.2		
脊髄性筋萎縮症	有	3	23.1	2	18.2	1.0000**	
	無	10	76.9	9	81.8		
遠位型ミオパチー	有	2	15.4	3	27.3	0.6299**	
	無	11	84.6	8	72.7		
球脊髄性筋萎縮症	有	2	15.4	0	0.0	0.4819**	
	無	11	84.6	11	100.0		
下肢症状が顕著進行性の筋萎縮性筋萎縮症	有	1	7.7	0	0.0	1.0000**	
	無	12	92.3	11	100.0		
シヤルコー・マリー・トゥース病	有	1	7.7	2	18.2	0.5761**	
	無	12	92.3	9	81.8		
肩人体筋炎	有	1	7.7	0	0.0	1.0000**	
	無	12	92.3	11	100.0		
先天性ミオパチー	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**	
	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**
	遠位型ミオパチー	有	2	15.4	3	27.3	0.6299**
	これら以外の基礎疾患	有	5	38.5	5	45.5	1.0000**
	無	8	61.5	6	54.5		
入院・外突	Visit4	入院	5	38.5	9	81.8	0.0472**
	外突	8	61.5	2	18.2		
	Visit14	入院	5	38.5	9	81.8	0.0472**
	外突	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**	
	無	4	30.8	3	27.3		

\*1: Fisher's Exact Test

(1) 患者報告アウトカムの評価法の確立

HAL-HN01 の歩行不安定症に関する主要評価項目としては本来、患者の主観的歩行評価が改善することが本質的に重要だが、主観評価法における計量心理学的問題として response shift 現象をどのように評価して良いかの研究が不足している。このため、医療機器、医薬品の臨床評価をする際に、健康概念から導かれる客観的医学的指標のみならず、患者の主観的な感覚または認識から評価する方法として、今回の治験専用の患者の報告するアウトカム (Patient-reported outcome: PRO) の評価指標を作成した。

a. 患者自身による主観的歩行評価法 (Patient reported outcome measure : PRO) 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 4、14) に行う前評価 (pre-test)、治療期の最後 (Visit 13、23) に行う後評価 (post-test)、治療期の最後 (Visit 13、23) に治療期の最初 (Visit 4、14) 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 : retrospective pre-test) の6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。被験者による記載が困難な場合は、被験者の指示に基づき介護者等が記載することも可能とする。最低値を被験者が想像する最も低い状態、最高値を被験者が想像する最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。

b. 評価項目と 0-100 の意味

- ①歩行時の疲労感（想像できる最高に強い疲労感を 100 とし、想像できる最低の疲労感を 0 とする）
- ②歩行時の足の軽さ（想像できる最高に足が軽い状態を 100 とし、想像できる反対の状態を 0 とする）
- ③歩行の安定性（想像できる最高に安定した歩行を 100 とし、想像できる全く安定していない歩行を 0 とする）
- ④歩行時の安心感（想像できる最高に安心な状態を 100 とし、想像できる全く安心でない状態を 0 とする）
- ⑤歩行の楽しさ（想像できる最高に歩行が楽しい状態を 100 とし、想像できる全く歩行が楽しくない状態を 0 とする）

c. 臨床効果の計算

①臨床効果 1 : (Post-test) - (Pre-test)

治療による変化を計測する。内的な評価尺度が変化していると正しい差にならないことがある。

②臨床効果 2 : (Post-test) - (Then-test)

治療による変化を計測する。評価尺度が変化していても過去の事象に対する記憶があきらかであれば、評価可能である。

③Response shift : (Then-test) - (Pre-test)

Response shift は治療前という過去の再評価を記憶に基づいて行っており、治療により過去に対する評価が変化する現象を評価する。

(2) 視覚的歩行評価方法の確立

「医療従事者による歩行評価」は比較する 2 つの歩行プログラム、すなわち専用ホイストを使用した 40 分間の歩行練習及び、専用ホイストと HAL-HN01 を使用した 40 分間の歩行練習について、歩行プログラム実施前後の被験者の歩行状態の変化を第三者が評価尺度を用いて視覚的に評価するものである。この評価に関しては、視覚的歩行評価中央判定委員会によるビデオ映像による歩行の中央評価をおこなうことにした。

本試験では、2 つの歩行プログラムを盲検化して実施することが不可能であることから、歩行状態の変化を評価する際には歩行プログラムに関する情報を盲検化して治験実施施設とは独立した者により実施される必要がある。そこで適切に評価を実施するため、視覚的歩行中央評価方法を採用した。

a. 評価すべき画像ファイルの真正性の研究

ビデオ画像はすべて、直接 SD カードに記録され直ちに SD カードに書き込み禁止を設定する。その後、PC を使い、送付用とバックアップ用の SD カードを作成する。原本は治験実施施設に保管する。

SD カードに記録されているすべてのファイルのハッシュ値を規定の PC にて計算・出力しハッシュ値と一致することを確認する。評価を行う前に、ハッシュ値が変化していないことを確認し、画像の劣化または改竄がおきていない真正性の証拠とする。アメリカ政府標準のハッシュ関数 Secure Hash Standard に採用されている SHA-1 アルゴリズムによってハッシュ値を計算するコマンド"openssl"は、アメリカ国立標準技術研究所の Cryptographic Module Validation Program のコンピュータセキュリティ

ディ標準である FIPS 140-2 において承認されたオープンソースプログラムである。コンピュータファイルのハッシュ値はデータが与えられた場合にそのデータを代表する数値であり、同一のデータであればハッシュ値も同一となるため、データ改竄の検出に用いられる。今回、治験では初めてハッシュ関数をビデオデータの真正性評価をおこなうために採用した。

```
nakajima-md_retina -- openssl -- 99x5
openssl>
openssl> sha1 /Users/nakajima-md_retina/Pictures/001c.m2ts
SHA1(/Users/nakajima-md_retina/Pictures/001c.m2ts) = 3d46bd7031a0f48c18cb0049ba2e40116015c9
openssl> |]
```

(3) 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。

(4) 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 の治療効果があったとした。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。

#### (5) 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。

#### (6) 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。

#### (7) 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。

#### (8) 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。

#### (9) 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) 治験プロトコールの確定

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一

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 (最高に強いのをなし (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)

**治験におけるPRO**

自己測定であっても、客観的な道具・ツールによる評価・測定はPROではない。

- ・例) 患者の血圧自己測定、血糖の自己測定
- ・治験に使われているPRO
- ・例) 患者症状日誌、痛みの主観的評価、症状の主観的評価、QOL評価など
- ・治験の主要評価項目にすることは望ましいが、それは可能か？
- ・成功例: パーキンソン病のON/OFFの症状日誌など、痛みの治療薬の痛みのスケールなど。十分な患者への説明と概念の共有化、考えをまとめる落ち着いた環境が必要。

**概念!**

**適応!**

- ・疾患Vの症状に関する治療!

**サポート的な概念!**

- ・他の治療ベネフィット!

**エンドポイント!**

**プライマリエンドポイント!**

- ・疾患Vの全症状スコア (PRO評価)

**セカンダリエンドポイント!**

- ・身体的パフォーマンス!
- ・(PROまたはnonPRO評価)
- ・疾患Vに関連した身体的制限!
- ・(PRO評価)

3. その他関連研究の進捗

a. 治験ストラテジー

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

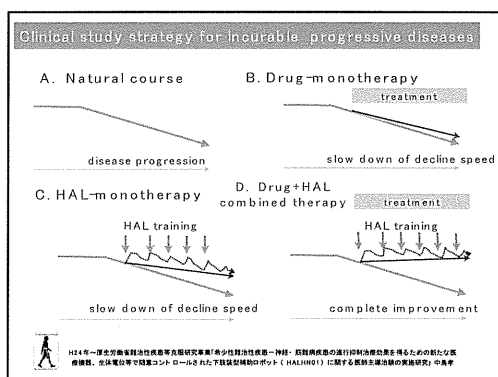
歩行不安定症を起す疾患群とHAL-HN01の臨床的有効性 (想定)  
HAL-HN01 hypothetical efficacy and ambulation disability disorders

疾患群・病態 Disease group	代表される疾患名 Disease name	疾患のレベル level of lesion	HAL-HN01の有効性(想定) HAL-HN01 efficacy (hypothetical)
神経・筋疾患 Neuromuscular disease	脊髄性筋萎縮症(SMA)、ALS、脊髄性筋萎縮症(SBMA)、筋ジストロフィー(Muscular dystrophy)、遠位型ミオパチー(distal myopathy)、シヤルコー、マリー・トゥース病(MT)など	Below motor neuron 運動ニューロンより下位の病変	○
感染症 Infection	ポリオ(polio myelitis)		
免疫神経疾患 1 Neuroimmunological 1	ギラン・バレー症候群(GBS)、CIDP		
免疫神経疾患 2 Neuroimmunological 2	多発性硬化症(MS)、NMO		
神経変性疾患 Neurodegenerative	パーキンソン病関連疾患(PD)、脊髄小脳変性症(SCD)、遺伝性脊髄性筋萎縮症(Hereditary Spastic Paraplegia)		
脳血管障害 CVD	脳梗塞(infarction)、脳内出血(hemorrhage)、くも膜下出血(SAH)		
感染症 Infectious	脳炎(encephalitis)、HAM		
先天性異常 出生欠陥 Metabolic	脳性麻痺(cerebral palsy)、ウィルソン病(Wilson's disease)、ポンペ病(Pompe disease)		
その他脳疾患 Other brain diseases	脳腫瘍(brain tumor)、脳挫傷(brain injury)、正常圧水頭症(NPH)		
脊髄障害 spinal cord diseases	脊髄損傷(spinal injury)、脊髄腫瘍(spinal tumor)、脊髄脊髄炎(myelitis)、HAM	Above motor neuron 運動ニューロンより上位の病変	◎

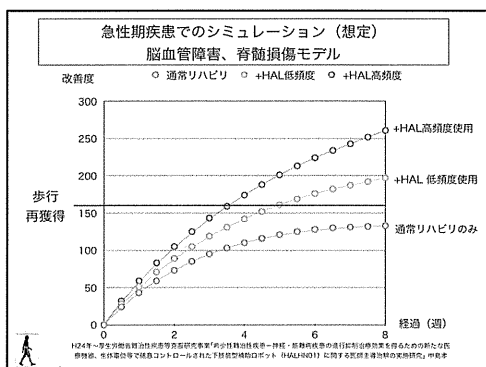
H24年一厚生労働省難治性疾患等実用化研究事業「希少性難治性疾患—神経・筋病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな治療薬、生体電位等で神経コントロールされた下肢装具補助ロボット (HALHN01) に関する医師主導治療の実施研究」中島孝

HAL の治療効果に対する難病モデルとして

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



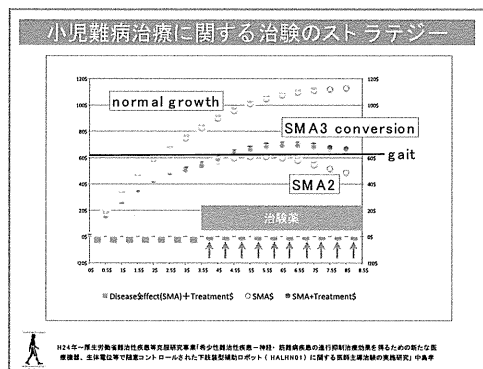
脳血管障害や脊髄障害などの急性期の病態に対しては以下の様に HAL を使った回復曲線を想定した。通常リハビリでは歩行を再獲得できないが、HAL を使えば使うほどより早期に歩行が再獲得できる可能性を示す概念的なシミュレーションを行った。



b. 小児モデルの準備研究

今後小児科領域の神経・筋難病疾患 (SMA2 など) に小児モデルの HAL を使って歩行訓練を行う際の検討を行った。発達期の小児を対象とした場合の治療の特徴は、発達曲線を考慮する必要がある。発達曲線の上昇部分では治療によらなくても、改善が認められる。その期間に、

HAL を装着訓練すると一気に疾患の影響を超えて、身体機能の発達の改善を獲得することが可能と考えられる。また、発達曲線のピークでプラトーとなり、発達曲線のピークを過ぎた時期は悪化時期となり、発達曲線のピークに依存してその後、悪化する結果になる。このため、発達期に治験を行うと良いピークを得られる効果が期待できると考えた。



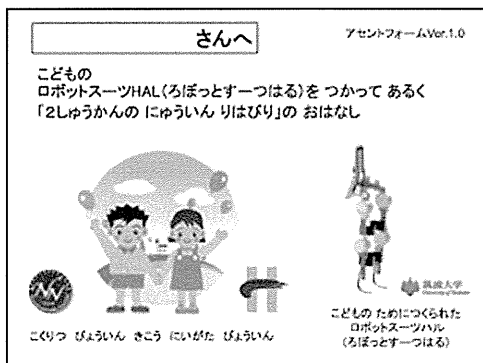
小児治験は小児の発達の問題と小児を保護するための倫理的な視点を満たす必要がある。Shaddy R. E., Denne S. C., Committee on Drugs, Committee on Paediatric Research, Clinical report - guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in paediatric populations Paediatrics 2010 , 25(4) : 850-60 を参照し、ICH-E11 : 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガ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

ICH-E11 の日本語訳である医薬審第 1334 号では「インフォームドコンセント及びインフォームドアセント (両親/法的保護者及び小児被験者からの同意) 原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることは出来ない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して両親もしくは法的保護者が責任を負うことを前提にしている。」さらに、「アセント(法的規制を受けない小児被験者からの同意)を取得すべきである(年齢は IRB/IEC や

適合する国の法的要求により決定される)。治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者は両親/法的保護者とは別に作成されたアセント文書あるいはコンセント文書に本人が署名、年月日を記入すべきである。」とされており、また下記の表の様に、アセントに関する対象年齢層が想定されている。

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

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

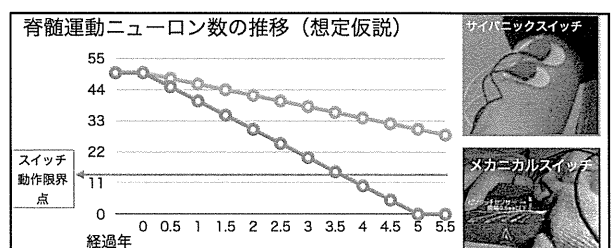


しかし、文書中にある写真や図には理解を示したため、写真と図を口答説明することで、主体的に試験に参加できることがわかった。実際に役立つのは、以下のスケジュール表である。本人の好きなキャラクターを使うことで、臨床試験に対する関心が途切れないようにした。日々の試験参加に対して、シールをはることで、モチベーションが下がらないように配慮したことはとても有効だった。

薬剤治験では服薬を促す両親の協力で可能であるが、運動機能を高めるプログラムの参加や運動機能測定においては、本人の主体的な参加が必須であり、上記のシールを貼る用紙は有用と考えられた。一般に、小児治験における治験実施計画書作成は、小児の発達の問題と小児を保護するための両者の視点を重視し、主要仮説を証明する必要があるため難しい。これは成人の治験には無い課題であり、十分な研究を行う必要がある。このため、小児治験に必要な治験デザイン（統計モデルを含む）、仮説の設定と戦略、小児のアセントなどに関する本研究は極めて重要であると考えた。医師主導治験であるからこそこれらの課題に対しても良い研究できると考えられた。

c. サイバニックスイッチの開発準備研究

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



開発コンセプトとして、動かない指、腕でも生体電位が検出されれば意思伝達装置、電動車

いすが動かさず、姿勢や微かな位置合わせが不要であり、スイッチに動員される運動単位の発火が少なく済み、エネルギー消費が少ないと考えており、筋収縮に伴う、運動ニューロンと筋の興奮性が低下するため、神経・筋の過興奮が抑制され、その部位の運動ニューロン病（SMA,ALS など）進行を抑制することを想定仮説とした（グラフ参照）。今後、サイバードアインと協力して、商品化を行っていき、エビデンス構築を同時に行う予定である。



サイバニックスイッチの試作

d. 他の班との合同シンポジウム、市民向け報告会など

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、患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究新規薬剤・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（NCY-3001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ドア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. 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

- に変わる，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, vol142, 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
  13. 中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦, 装着型ロボット応用の現状と展望, 治療, Vol. 95, No. 12, 2013, 2088-2093
  14. 中島孝, 新たな医療の構築を地域で目指す—病院のイノベーション・挑戦, ドクターズマガジン, No. 169 November 11, 2013, P2
  15. 中島孝, 非ガン患者さんの緩和ケアと QOL を求めて, メディカルタウンの“看取りのルネサンス” ~喪失から再生への地域ケア共同体へ~, 30 年後の医療の姿を考える会編, 2013, 27-75
  16. 中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦, 12. ロボットスーツ HAL, JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION, Vol. 22 No. 8 (8), 2013, 792-797
  17. 中島孝, 「治らない病気」と向き合える「告知」とは, 日経ビジネス アソシエ, 第 12 巻 第 10 号 通巻 264 号, August8, 2013, 118-119
  18. Christiano A, Watanabe H, Nakajima T, Inazu T., Idursulfase enzyme replacement therapy in an adult patient with severe Hunter syndrome having a novel mutation of iduronate-2-sulfatase gene., Clin Chim Acta., 2013, Aug 23;423:66-68
  19. 中島孝, ロボットスーツ HAL の医療応用 神経・筋難病患者や高齢障害患者に新たな医療モデルを提供する, CLINIC magazine, No. 529, 2013, July7 9-12
  20. Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations., Fu YJ, Aida I, Tada M, Tada M, Toyoshima Y, Takeda S, Nakajima T, Naito, H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H., Neuropathol Appl Neurobiol. , 2013 May 10. , doi: 10.1111/nan.12057. [Epub ahead of print] PMID: 23659519

21. 中島孝, 新 ALS ケアブック, 第 7 章心理ケア, 川島書店, 2012 年, 177-193
  22. 中島孝, 「小脳と運動失調小脳はなにをしているのか」(編集・西澤正豊)第 5 章「BMI とロボット工学の臨床応用」, 中山書店, 2012 年, 249-261
  23. 中島孝, 12 章-2 ロボットスーツ HAL 開発の進歩, p. 119-125, 脊髄性筋萎縮症診療マニュアル, SMA 診療マニュアル編集委員会, 金芳堂, 2012
  24. 中島孝, 尊厳死論を超える一緩和ケア難病ケアの視座, 現代思想 40(7):116-125, 2012
  25. 中島孝, 患者もスタッフもいきいきとするケアを行なうために 治らない病気とともに生きる患者の QOL を考える, 看護管理, 22:563-568, 2012
  26. 中島孝, 大災害時の神経疾患治療としての問題点 8 ヶ月後の今 神経難病患者の災害時の対応 二回の地震と東日本大震災への支援経験から, 神経治療学, 29:207-211, 2012
  27. Shimizu T, Nagaoka U, Nakayama Y, Kawata A, Kugimoto C, Kuroiwa Y, Kawai M, Shimohata T, Nishizawa M, Mihara B, Arahata H, Fujii N, Namba R, Ito H, Imai T, Nobukuni K, Kondo K, Ogino M, Nakajima T, Komori T., Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study in Japan. *Amyotroph Lateral Scler.* 13(4):363-366, 2012
2. 学会など発表
1. 第53回日本神経学会学術大会（2012年5月25日東京国際フォーラム）発表、SMAなど神経筋疾患に対するロボットスーツHALの医療機器承認を目的とした治験準備研究
  2. 第6回日本緩和医療薬学会（2012年10月7日神戸国際会議場）、ワークショップ・シンポジウム：患者主導型臨床研究（Patient Reported Outcome: PRO）と臨床試験におけるこれからの緩和的なかかわりにおいて、「緩和ケアと難病ケア-その課題治らない病気に対する治療の開発-緩和医療における新たな治療開発モデル（HAL）」
  3. 東京女子医科大学医学部、医学生向け、医学教養セミナー、「ロボットスーツHALの医療への応用」（2012年6月27日）
  4. 先端医療振興財団 臨床研究情報センター（TRI）セミナー「HALを用いた希少性難治性疾患に対する医師主導治験について（HAL-HN01に対するNCY3001試験）」(2012年12月17日)
  5. Clinical trial seminar for HAL in Germany, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum - Berufsgenossenschaftliche Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH, Germany, " Development of robot suit HAL medical application in Japan and the first clinical trial for neuromuscular disease patients" 22 August 2012
  6. 市民公開講座、希少性・難治性筋疾患に対するロボットスーツの実用化-香川県丸亀市保健福祉センター「希少性・難治性疾患 - 神経筋難病性疾患に対するHALの治験について」（2012年11月25日）
  7. 患者会対象説明講演会、遠位型ミオパチー患者会、「ロボットスーツHALの医療への応用および治験の話：遠位型ミオパチー患者会の皆様へ」（京都2012年9月1日）
  8. 患者会対象説明講演会、SMA家族の会「ロボットスーツHALの医療への応用および



- 治験の話：脊髄性筋萎縮症患者・ご家族の皆様へ」（京都2012年9月15日）
9. 患者会対象説明講演会、CMT病患者会「ロボットスーツHALの医療への応用および治験の話：シャルコー・マリー・トゥース病の患者会の皆様へ」（横浜2012年9月16日）
  10. 日本経済新聞 朝刊 2012年6月19日 国立病院機構新潟病院でのHAL治験の報道が行われた。（統括研究報告書資料番号1参照）
  11. 市民患者向け、説明会 神経筋難病に対する生体電位駆動型ロボットの臨床応用について、2012年12月2日、東京国際フォーラム 当研究班と厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」（橋本操研究代表者）との共催
  12. 徳洲会グループ医療経営セミナー講演、「ロボットスーツHALを用いた難病医療戦略と医師主導治験の展開」（千葉2013年1月26日）
  13. 日本医工学治療学会第29回学術大会、「シンポジウム1 医工連携によるイノベーションの実際－薬事承認・保健医療化の実例と課題」（パシフィコ横浜 2013年4月20日）
  14. 福岡 脳・神経HAL研究会、「ロボットスーツHAL医療機器モデルにむけて：神経筋難病に対する治験準備の経験から」（福岡大学医学部本館 2013年6月13日）
  15. 東京女子医科大学医学部人間関係教育 医学教養講義、「ロボットスーツHALの医療への応用」（東京女子医科大学 2013年7月3日）
  16. 第2回筋ジストロフィー臨床試験ネットワークワークショップ、「ロボットスーツHAL-HN01治験と今後－plasticityと発達」（横浜ワールドポーターズ 2013年7月27日）
  17. 第8回庄内緩和医療研究会、「日本における緩和ケアの誤解を解くために－QOL、健康、延命、尊厳、痛み、スピリチュアリティとは何か－」（東京第一ホテル鶴岡 2013年8月10日）
  18. 第6回HTLV-1研究会、「HAMの歩行障害に対するロボットスーツHALの治験準備研究と戦略」（東京大学医科学研究所 2013年8月25日）
  19. 第4回ALSフォーラム、「ALSケアにおける緩和の考え方」（シェラトン都ホテル東京 2013年8月31日）
  20. 患者会対象説明講演会 com-passの会、「ロボットスーツHALの治験参加について」（品川インターシティ 2013年9月14日）
  21. 第7回日本緩和医療薬学会、「非がんの緩和ケア－ALSチーム医療への参加」（幕張メッセ国際会議場 2013年9月15日）
  22. 患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー、「主観的評価が医療を変える QOLの新しい実践」（帝京平成大学中野キャンパス 2013年10月27日）
  23. 第3回県央緩和ケア研究会、「緩和ケアにおけるQOL評価とその方法」（燕三条地場産業振興センター 2013年11月1日）
  24. 柏崎特別支援学校PTA主催講演会、「難病におけるロボットスーツの医療応用」（柏崎特別支援学校 2013年11月9日）
  25. 国立精神・神経医療研究センター研修会、「QOL新しい実践SEIQoL-DW」（国立精神・神経医療研究センター 2013年11月7日）
  26. 第25回日本生命倫理学会、「新しい医療機

- 器としてのロボットスーツHAL—治験プロトコールにおける新たな治験概念とエンハンスメント」（東京大学本郷キャンパス 2013年12月1日）
27. H25難病医療従事者研修会、「患者さんとご家族の主観的評価を高める難病ケアと緩和ケア」（ボルファートとやま 2013年12月5日）
28. HAM患者会シンポジウム、「ロボットスーツHALについて」（熱海アカオリゾート ロイヤルウイング 2013年12月8日）
29. 第2回日本脳神経HAL研究会、「神経難病とロボットスーツ」（福大メディカルホール 2013年12月21日）
30. TRI10周年記念シンポジウム、「脳、脊髄、神経・脳疾患に対するHALの医療応用の基本戦略-医師主導治験の経験から」（JA共済ビル カンファレンスホール 2014年1月19日）
31. H25年度 厚生労働省 難治性疾患等克服研究推進事業 研究成果発表会、「運動ニューロン病（SMA,ALS等）に対する治療法の研究-新たな医療機器を目指して」（JA共済ビル カンファレンスホール 2014年1月19日）
32. 新潟県立柏崎特別支援学校校内研修、「新潟病院新病棟の理念と学校に期待すること」（柏崎特別支援学校 体育館 2014年1月27日）
33. 患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー、「主観的評価が医療を変える QOLの新しい実践」（九州大学病院コラポステーション1 視聴覚ホール 2014年2月8日）
34. 難病地域支援ネットワーク研修会、「3回の地震災害の中でおこなった難病ケアのアクションリサーチ-災害時の業務継続性、医療搬送、個別支援計画等の再検討」（シンフォニア岩国 大会議室 2014年2月12日）
35. 第4回北多摩ブロック学術集会、「リハビリテーションの意義と緩和ケア、そしてHAL」（東京 社会医学技術学院 2014年2月16日）
36. 第6回HTLV-1対策推進協議会、「ロボットスーツHALの医学応用、HAMの歩行改善効果と治験に向けた準備について」（KKRホテル東京 2014年3月13日）
37. NCY2001試験に向けての説明会、「ロボットスーツHALの医学応用について-随意運動機能改善効果をめぐる治療モデルの提唱-」（霧島リハビリテーションセンター 2014年3月20日）
38. 神経内科・難病治療研究センター 合同セミナー、「HTLV-1関連脊髄症（HAM）におけるロボットスーツHALの臨床応用について-臨床試験等の御紹介」（聖マリアンナ医科大学 別館8階臨床講堂 2014年3月27日）
39. 第三回さくさべセミナー、QOL、緩和ケア、難病ケア、意思決定理論の誤解を解くために」（さくさべ坂通り診療所 2014年3月29日）
40. 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）
41. 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）
42. 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）
43. 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）
44. 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）ー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）
45. 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）
46. 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）
47. 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）
48. 第1回HAM治療研究研修会 第8回全国HAM患者友の会「アトムの会」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）
49. 日本せきずい基金創立15周年記念 Walk Again2014 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）
50. 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）
51. 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）
52. 浄福寺市民公開講座、「医師からみた生・老・病・死ー病氣・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）
53. 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ーロボットスーツ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）
54. 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）
55. 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）
56. 第30回東海北陸理学療法学術大会、「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）
57. 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）
58. 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）
59. 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）
60. 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）
61. 神経疾患懇話会、「ロボットスーツHALの  
医療応用－神経・筋疾患からパーキンソ  
ン病まで－」（長岡中央総合病院 2015年  
1月27日）
62. 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－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）
63. 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）
64. 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）
65. 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）
66. 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-regula  
ted  
clinical study of Hybrid Assistive L  
imb HAL-HN01 as a new medical device  
to  
delay progression of intractable rar  
e  
neuromuscular diseases.」（東京コンベ  
ンションホール 2015年3月13日）

#### G. 知的所有権の取得状況

研究班としては取得しなかった。