

臨床試験実施計画書

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者を対象とした
専用ホイスト装着歩行プログラムによる
歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験
(HHH-1001 試験)

国立病院機構新潟病院
副院長 中島 孝

版番号 : 1.0.0
作成日 : 2013 年 12 月 25 日

～秘密保全～

本文書は、医療機関の長、臨床試験責任医師、臨床試験分担医師、臨床試験協力者及び倫理委員会に限定して提供しています。そのため、本文中の内容を公表又は第三者に開示する場合には、事前に研究代表者の同意を得るようお願いいたします。コピー等による本臨床試験計画書の複製を禁止します。

臨床試験実施計画の概要

臨床試験課題名：

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者を対象とした専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するベースライン対照多施設共同探索試験

目的：

希少性神経・筋難病疾患に対して開発された下肢装着型ロボット、HAL 神経・筋難病下肢用モデル (HAL-HN01) が、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者の歩行障害を有意に改善するという仮説を検証する治験に向けた準備として、専用ホイスト装着歩行プログラムによる歩行改善効果に関するデータを収集、分析し、今後予定する HAL-HN01 の治験デザインを検討する。

有効性評価項目：

主要評価項目

- ・ 2 分間歩行テスト

副次評価項目

- ・ 10m 歩行テスト
- ・ 納の運動障害重症度 (OMDS)
- ・ 痙性 (Modified Ashworth scale : MAS) 評価
- ・ 下肢クローヌス持続時間 (SCATS Clonus scale)
- ・ 徒手筋力テスト (MMT)
- ・ ADL 評価 (Barthel index)

安全性評価項目：

- ・ 有害事象の発現状況
- ・ 生理学的検査 (体重、脈拍数、血圧)

対象：

HAM/TSP 診断指針 (1988 年鹿児島 WHO 学術会議による) に基づき、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) と診断された患者における歩行不安定症とする。

選択基準：

- 1) 本人による文書同意が可能な患者。被験者が十分な同意能力をもっているが、原疾患の進行などにより書字が困難な場合は、被験者本人が臨床試験参加に同意していることを確認の上、代諾者より文書同意を得ることとする。
- 2) 同意取得時、満 18 歳以上の患者。20 歳未満の未成年者の場合は、本人の記名捺印又は署名に加え、親権者又は後見人による記名捺印又は署名も必要とする。
- 3) HAM を発症してから 2 年以上経過している患者。
- 4) 臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師による評価で過去 3 ヶ月間急激な歩行症状の変化がなく、納の運動障害重症度 (OMDS) のグレードに変化がない患者。
- 5) HAM による両下肢障害による歩行不安定症のため、杖、歩行器などを使わず、つかまらず、10m を安全に自立歩行できない患者で、軽介助があるか、つかまるか、歩行器又は移動型ホイストを使うことで、10m 以上歩行が可能な患者 (下肢補装具は必要時使用可)。
- 6) 臨床試験期間中は臨床試験実施スケジュールに沿った外来通院又は入院のいずれかが可能な患者。

除外基準：

- 1) 労作時呼吸困難、心不全、不整脈、心筋梗塞等によって、歩行訓練が困難と判断される患者。

- 2) 変形性脊椎症、後縦靭帯骨化症、黄色靭帯石灰化症などの脊柱管狭窄症によって脊髄圧迫病変を合併し、歩行訓練が困難と判断される患者。
- 3) 変形性股関節症、変形性膝関節症、コントロール不良の関節リウマチ、側弯症等の骨格系の変形が高度であり、歩行訓練が困難と判断される患者。
- 4) HAM 以外の脳、脊髄、末梢神経、筋の疾患で歩行障害をきたした患者。
- 5) 歩行訓練上問題となる出血傾向や骨粗鬆症等の合併症がある患者。
- 6) 重篤な肝障害、腎障害、心血管疾患を有する患者（重篤な疾患とは、厚生労働省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」（「24 参考資料」参照）におけるグレード 3 を参考に判断する）。
- 7) 根治していない悪性腫瘍がある患者。
- 8) 前観察（Visit 1）より、6 ヶ月以内に以下の薬物を投与した患者。
 - ・インターフェロン- α
 - ・ボトックス注
- 9) 前観察（Visit 1）より、3 ヶ月以内にステロイドパルス療法を実施した患者。
- 10) 前観察（Visit 1）より、2 ヶ月以内に以下の薬物において、1 日投与量を変更した患者。
 - ・ステロイド剤（皮膚塗布、吸入など局所投与以外）
 - ・サラゾスルファピリジン、その他免疫抑制剤
 - ・エリスロマイシン
 - ・抗痙縮薬（チザニジン塩酸塩、エペリゾン塩酸塩、バクロフェン等）
 - ・神経障害性疼痛に対する薬物（プレガバリン、デュロキセチン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、クロナゼパム等）
- 11) 前観察（Visit 1）より、2 週間以内に以下の薬物において、1 日投与量を変更した患者。
 - ・ビタミン C
 - ・カゼイシロタ菌
- 12) 前観察（Visit 1）より、2 ヶ月以内に、歩行改善を目的としたリハビリテーションプログラムを新たに始めるか中止または頻度を大きく変更した患者。
- 13) 前観察（Visit 1）より、3 ヶ月以内に骨折、打撲、外傷及びその他合併症により、入院治療を必要とした患者。
- 14) 妊娠中の患者、及び妊娠している可能性のある患者。また、本臨床試験期間中に妊娠を希望する患者。
- 15) 前観察（Visit 1）より、12 週間以内に他の臨床試験、治験に参加していた患者。
- 16) HAL[®]福祉用等を装着または専用ホイストを装着し、1 年以内に歩行訓練をした患者。
- 17) 臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師が本臨床試験への参加を不相当と判断した患者。

中止基準：

- 1) 被験者より臨床試験中止の申し出があった場合
- 2) 除外基準 1、2、3、4、5、6、7、14 に該当する事象が臨床試験期間内におきた場合
- 3) 治療中に、3 週間以上歩行プログラムが実施出来なくなった場合
- 4) 有害事象が発現し、臨床試験の継続が困難となった場合
- 5) 臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師が有効性評価又は安全性確保の上で、臨床試験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合
- 6) 臨床試験開始後、被験者が対象症例ではないことが判明した場合
- 7) 被験者が臨床試験責任医師等の指示を守らないことが判明した場合
- 8) その他、臨床試験責任医師等が臨床試験を中止すべきと判断した場合

目標症例数：

10 症例（予定）

臨床試験方法：

1) 臨床試験デザイン

多施設共同探索的研究

2) 実施手順・臨床試験スケジュール

本臨床試験は、前観察、症例登録、被験者が専用ホイストを装着し歩行プログラムを行う治療期、後観察より構成される。全体の Visit 数は 12 回であり、外来、入院は問わない。

文書同意の得られた被験者を対象とし、被験者としての適格性を確認の上、本臨床試験に登録する（症例登録）。

治療期開始時に評価を行った後、専用ホイストを装着し、1日1回40分間の歩行プログラムを9回行い、最終歩行プログラム実施の翌日~7日後（3日以内が望ましい）に評価を行う。治療期の9回の歩行プログラムは、13週間以内に完了させる。歩行プログラムは週4回までの実施を可とするが、3日間以上の連続した実施は不可とする。臨床試験責任医師又は臨床試験分担医師は、被験者の筋疲労や筋肉痛等、被験者状態を考慮の上、歩行プログラム実施の頻度を決定する。

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

調査項目等詳細については、臨床試験スケジュール（表1）参照。

3) 併用禁止薬

治験薬、ステロイド剤（パルス療法）、インターフェロン- α 、ボトックス注

4) 併用制限薬

以下の薬剤については、前観察（Visit 1）から後観察（Visit 12）又は中止時まで、1日投与量を変更しない限り併用を可能とする。

- ・ステロイド剤（皮膚塗布、吸入など局所投与以外）
- ・サラゾスルファピリジン、その他免疫抑制剤
- ・エリスロマイシン
- ・ビタミンC
- ・カゼイシロタ菌
- ・抗痙縮薬（チザニジン塩酸塩、エペリゾン塩酸塩、バクロフェン等）
- ・神経障害性疼痛に対する薬物（プレガバリン、デュロキセチン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、クロナゼパム等）

5) 併用禁止療法

治験機器

6) 併用制限療法

前観察（Visit 1）から後観察（Visit 12）又は中止時まで、新たな歩行改善を目的としたリハビリテーションプログラムを行わない限り、リハビリの継続を可能とする。

7) その他

専用のホイスト（ROPOX ALL IN ONE™）を使用すること。

臨床試験実施期間：

2014年1月1日から2014年8月31日まで（8ヶ月）（予定）。

臨床試験スケジュール (表 1)

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

- *1: 臨床試験責任医師等と相談の上、週4回までの実施を可能とするが、3日間以上の連続した実施は不可とする。
治療期の9回の歩行プログラムは、13週間以内に完了させる。
- *2: Visit 2は、Visit 1開始翌日以降、2週間後までに実施する。
- *3: Visit 2が複数日に亘る場合、検査・評価の許容範囲はVisit 2を開始した日から1週間とする。
なお、歩行プログラム及び前後の血圧・脈拍測定は、その他の評価を完了後に実施する。
- *4: 中止時検査は、最終Visit から4週後に実施する。評価の許容範囲は、±1週間とする。
- *5: 過去3ヶ月以内のデータ使用も可能とする。
- *6: 臨床試験責任医師等の判断に応じ、ビデオ撮影可とするが、ビデオ撮影に関する文書同意取得を必須とする。
- *7: 2分間歩行テストの後に実施する。3回実施する。
- *8: 歩行プログラム前後に測定する。

Ⅱ. 総合研究報告（研究分担者）

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）
鈴木直輝（東北大学病院神経内科）
割田仁（東北大学病院神経内科）
豎山真規（東北大学病院神経内科・岩手病院）
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）

胞増殖因子(HGF)治験（フェーズ I 試験）にお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の共同開発の形態をとることが多い。この場合、費用の問題もあり、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、さらに困難となる。

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

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る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。

2011 年 6 月に治験届を提出し、同 7 月からフェーズ I 試験を開始した。試験開始にあたっては東京で記者会見を行い、情報提供に努めた。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

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

青木正志、臨床研究における産官学連携の促進
アカデミアの立場から

第 12 回瀬戸内国際臨床試験カンファレンス
2013 年 10 月 5 日 愛媛県松山市

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を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）

若松朋恵（自治医科大学附属病院臨床試験センター）

菊池明子（自治医科大学附属病院臨床試験センター）

塚田道代（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。

本治験は、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）

治験参加にあたり、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、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。

平成24年は研究分担医師、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出席し、HAL福祉用を用いた安全使用講習を開催し医師、理学療法士(PT)、臨床試験センター担当者が受講しその操作に慣れるようにした。

同時に国立病院機構新潟病院の事務局と連携をはかり院内倫理委員会へ臨床試験の申請をして平成25年6月に承認を受けた。

当院で本研究に参加する症例数は3例を予定し適合すると思われる対象症例の選定を行った。

また、最大で3名同時にリハビリテーションを行うことが予想されるため、吊り具(ホイスト)を分担金で1台購入した。

平成25年9月に第1症例を取得したところか

らはじまり平成26年8月8日までに、全3症例に対する臨床試験を終了した。

以下にその概要を示す。

第1例目は球脊髄性筋萎縮症の54歳男性症例。平成25年9月18日に同意を取得し、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。平成25年11月25日に同意を取得し、平成26年1月からHAL-HN01使用下でリハビリをする治療期1を開始した。1月31日に6回を終了したあとの2月3日にインフルエンザにより熱発し他院入院となった。肺炎を併発し人工呼吸器管理となったため、試験継続は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。平成26年1月29日に同意を取得し、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8日に全試験を終了した。

また、この期間、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

試験開始前の準備では院内の関係部署と国立

病院機構新潟病院の事務局との連携がスムーズにとれていたので、院内倫理委員会の承認も非常にスムーズにできた。

また、研究対象者の選定についてもプロトコールによく合致した症例を予定通り 3 人を確保することができ、験者・被験者ともに無理のない日程で試験が実施できた。

残念ながら前 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が、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ー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

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下肢装着型補助ロボットを使用する臨床試験を当院において行った。

その準備段階は各部署の協力、連携がスムーズで順調であった。

実際に球脊髄性筋萎縮症 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ールを遵守して試験を行った。

しかし、本試験とは因果関係のない有害事象により、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

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

HAL-HN01 による歩行の有効性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）による歩行の有効性を、ビデオを用いて評価する。HAL の効果をより科学的に評価し、さらに、装置のメンテナンス、リスクマネジメントについても事例を集積していくことが求められる。

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

歩行の改善効果は、歩行の安定性、歩行の速度、距離、歩容動作などを指標としてきており、HAL においても同様の評価を行っていく必要がある。

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、歩行評価を行う。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. 結果

当院入院外来で診療している小児期発症の希少性神経・筋難病性疾患患者 200 例中、18 歳以

上で、ホイストまたは歩行器で歩行できる小児期発症の希少性神経・筋難病性疾患患者は、ベッカー型筋ジストロフィー 2 例、先天性ミオパチー 1 例、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー 1 例、シャルコー・マリー・トゥース病 1 例であった。しかし、治験実施に際しては、遠隔、覚醒時にも NPPV 使用、心理面で治験相当医師の指示に従えない除外基準に該当し、当院からは治験対象患者を選定できなかった。

視覚的歩行評価中央判定委員会においては、ビデオによる効果判定を行った。治験の至適性に問題はなかった。

D. 考察

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 がその選択肢となる可能性がある。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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」を多職種が活用できるための教育を多職種及び薬学生に実施し、病状が進むことと、QOLの低下は一致しない、QOLが測定可能であり、主観的なスケールを使用することでスタッフのケアの質が向上するという意識の変化が得られた。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のあるべき態度を、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（国立新潟病院）

中山優季（公財東京都医学総合研究所）

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。今回その有用性を多職種、薬学生及び患者自身が評価すると共に、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し、評価基準を作る事を目的とした。

B. 研究方法

H24年度は東京、H25年度は東京と福岡H26年度は東京と札幌で多職種及び患者と家族のためのセミナーを実施、そこで患者のQOLにつ

いての認識の変化とSEIQoLの測定を体験を行い有用性について検討し、まとめた。また薬学部の5年次の学生についても同様の検討を行った。医療従事者のコミュニケーションの問題点と望ましい姿については、今回は薬剤師に焦点をあて、H25年度から26年度にかけて多職種でのワークショップと検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は帝京平成大学薬学部の臨床研究に関する倫理委員会の許諾を得て行った

C. 研究結果

「患者主体のQOL評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー」

「多職種ケアチームで共有する実践的QOL評価法のワークショップ」において同意が得られた、42名の参加者のデータを使用した。SEIQoL測定のベースとなるPROと緩和ケアの講義の前後では、配布された症例を読んでその患者になったつもりでEQ-5Dの測定を行ったところEQ5Dのスケール値を講義の前後で比較すると
講義前 平均値 38.611±24.63
講義後 平均値 56.171±23.04
と、有意に講義後のスケールがアップした

（t検定による 有意確率<0.001 正規分布: 1サンプルによるKolmogorov-Smimov検定すみ）（図1, 2,）

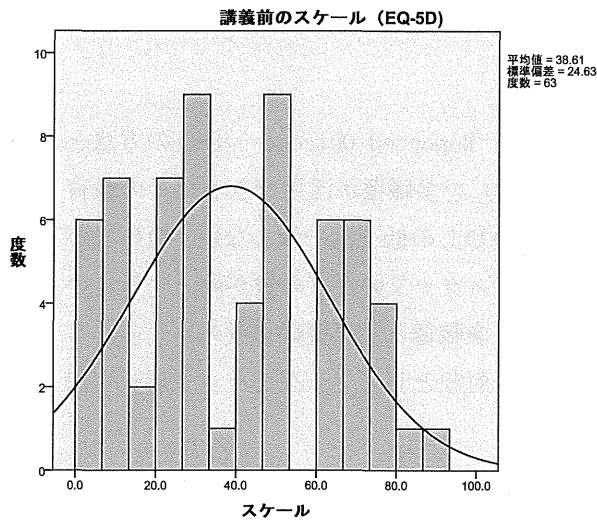


図1) EQ-5Dのスケール (講義前)

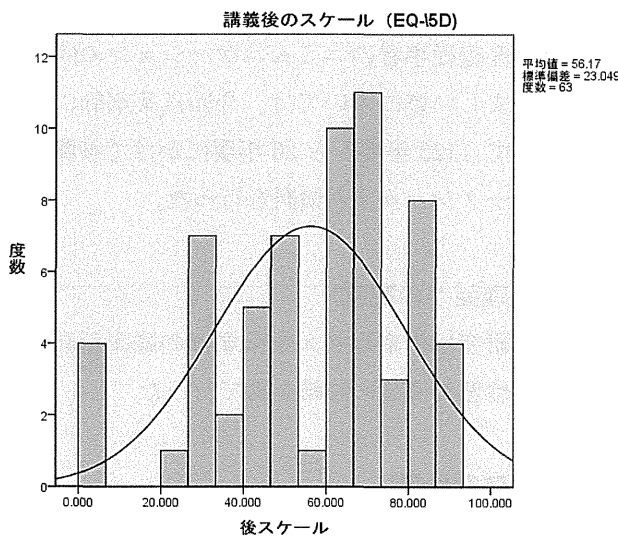


図2) EQ-5Dのスケール (講義後)

また、セミナーの前後でのQOL等に関する意識の変化をみたところ、(図3,4) セミナー受講後は参加者の意識に変化が見られた。

図3,4) 「多職種ケアチームで共有する実践的QOL評価法のワークショップ」参加者アンケート

Q7-1 良い医療とは費用対効果の高いものである

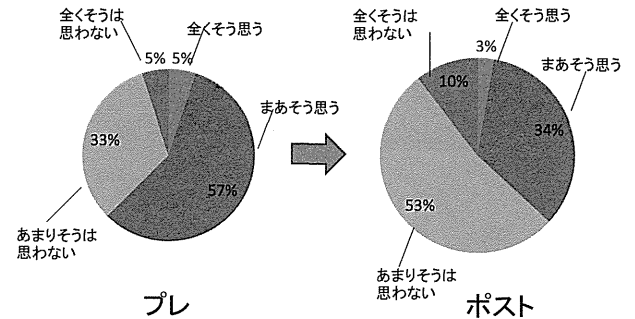


図3)

病状が進むにつれQOLは低下する

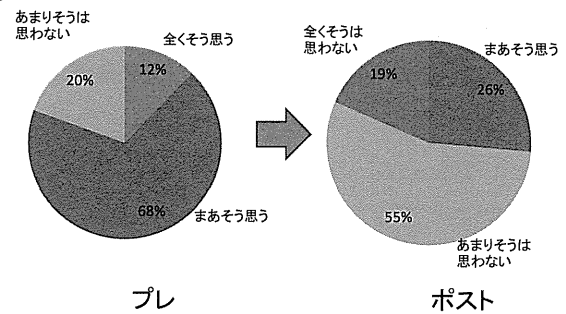
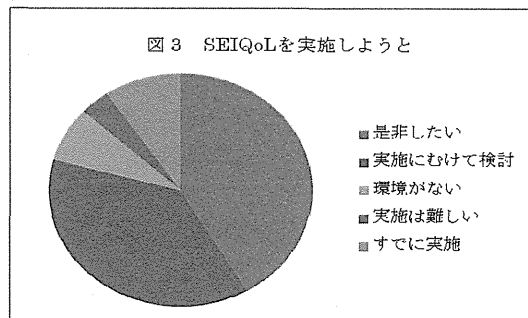


図4)

ワークショップ参加後アンケートでは SEIQoLの前向きな実施の意志を8割が持っていた (図5)



薬剤師、薬学生へ SEIQoL セミナーの実施

対象者は薬学部の5年生196名および、既卒の薬剤師60名であった。

EQ5Dスケールの変化

レクチャーを挟んで再度同じ患者をイメージしてVASを測定し、レクチャー前と比較した。レクチャー前の代理評価でのVASの平均値は11.54であったが、レクチャー後は平均値25.7に上昇した。両者の平均値の比較を行ったところ5%水準で有意な差があった

(Wilcoxonの符号付き順位検定)

また参加者の意識の変化もみられた(図8)

図6) レクチャーの前

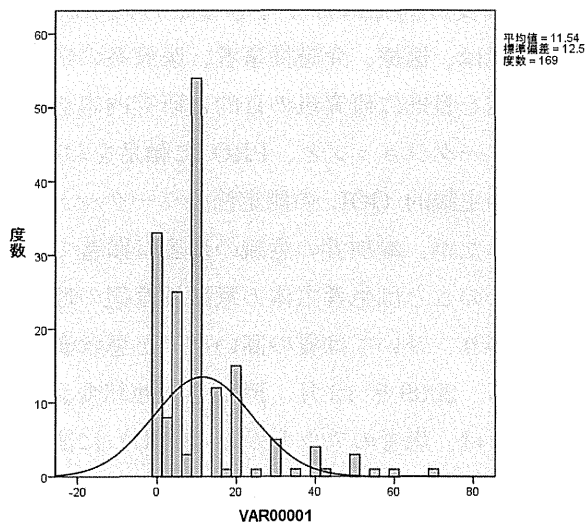
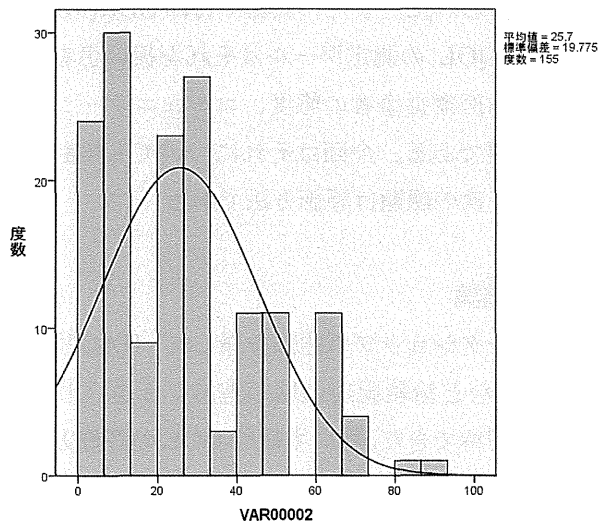
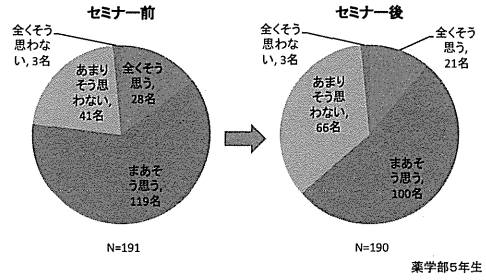


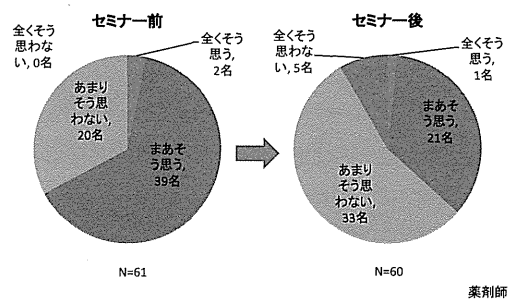
図7) レクチャー後



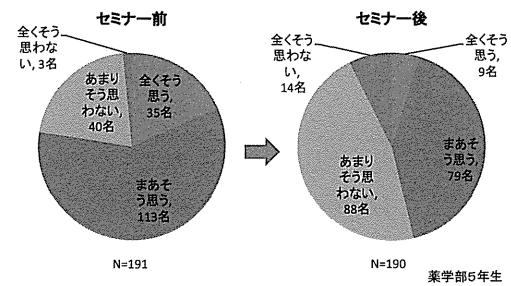
Q1: 良い医療とは費用対効果が高いものであると思うか? (薬学部5年生)



Q1: 良い医療とは費用対効果が高いものだと思うか? (薬剤師)



Q2: 病状が進むにつれ患者のQOLは低下すると思うか? (薬学部5年生)



Q2: 病状が進むにつれ患者のQOLは低下すると思うか? (薬剤師)

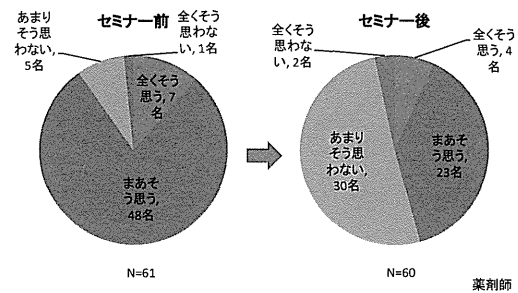


図8) 参加者の意識の変化

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。

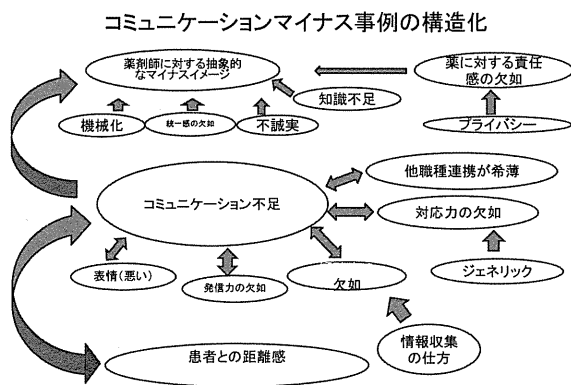


図9) コミュニケーションマイナス事例の構造化

結果4: 望ましい姿

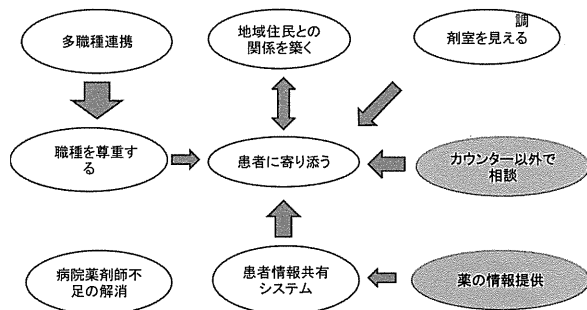


図10) 望ましい姿

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つ

た。

D. 考察

1997年のGCPの改正により、治験参加者の人権と安全性の確保が法制上明確になり、治験に対する適切な情報提供の必要性がより重要視されている。本治験は、医療機器であり、盲験は不可能であることから、より慎重かつ公正な広報が求められている。そのため、治験内容に関わる直接的な広報というよりは、その周辺領域（HAL技術やPROを用いた評価方法）に関する啓発を適切に行うことで、本研究班活動全体認知度の向上に寄与できると考えられた。本研究は、医療、介護従事者、医療系の学生への啓発を目的に研究班の目的と研究内容を網羅するワークショップと、PROに軸足を置いた、患者の主観的QOLの測定法のワークショップを行ったが、参加者の意識の変容は顕著であった。このことは患者主体の意識価値観の理解につながり、ひいては質の高いケアと患者満足に繋がる。2009年12月、FDA（米連邦食品医薬品庁）は、患者のアウトカム（PRO）に関する指針を発行し、以降医薬品、医療機器の申請における使用を認めた。SEIQoLを多くの関係者が用いることで治験対象者の拡充が可能になると思われた。また、機器や特にSEIQoLのようなQOLの測定ツールはそれを扱い患者に説明する医療従事者の態度、コミュニケーションが重要である。今回はそれについても検討が行えた。次の課題は評価方法である

E. 結論

ワークショップの開催を通して、HAL技術やPROなど治験周辺領域の理解が促進されることが期待できた。特に主観的QOLの評価方法の有用性が参加者に評価された。今後はさらなるデータの蓄積によるPRO評価が必要である。

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

川口直輝 井手口直子 独居在宅療養のQOLの推移
とCueの変化 第18回日本地域薬局薬学会 星薬科
大学 2013 7月

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

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

社会保障制度における HAL の位置づけと HAL スイッチ（仮称）の普及に関する研究

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

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。事前指示による筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の人工呼吸療法中止の問題に関し、HAL スイッチという画期的デバイスの登場が、患者・家族に及ぼす影響を直接に調査する前段階として、看護学生等に対する講義と講義後の意識調査を行った。事前指示に基づく、医師による人工呼吸（換気）療法中止について、BMI 研究の進歩、就中 HAL スイッチについての知識の有無の違いが、違法性の判断に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

研究1 社会保障制度における HAL の位置づけに関する研究

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、しばしば高価で有り、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、難病法のもとで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