

# 中島 孝 参考人資料



Niigata National Hospital  
& College of Nursing

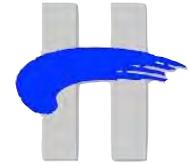


厚生科学審議会疾病対策部会

第38回難病対策委員会

平成27年4月21日火曜日 16時から18時

労働委員会会館 講堂7階



National Hospital Organization

# 希少神経難病における新医療機器による治療法の開発研究の 必要性と進捗結果： ロボットスーツHAL-HN01に関する医師主導治験の実施研究

**中島孝 (Takashi Nakajima)**

**国立病院機構新潟病院 副院長 (研究開発代表者・治験調整医師)**

- ▶ H24～H26年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患実用化研究事業、「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
- ▶ H27年度～ 日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性脳・脊髄疾患の歩行障害に対する生体電位駆動型下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) を用いた新たな治療実用化のための多施設共同医師主導治験の実施研究」 研究開発代表者

# Hybrid Assistive Limb: HAL

臨床効果効能・臨床的性能は？

Clinical efficacy and performance?



山海嘉之教授、サイバーダイネCEO  
研究分担者  
(～H26年)

- ▶ 筑波大学サイバニクス研究センター、山海嘉之教授がサイバネティクス、メカトロニクス、インフォマティクスを融合したサイバニクス (Cybernetics) 技術により人の身体/脳とリアルタイムに情報を交換して人を支援する生体電位駆動型の装着型ロボットすなわち、装着者の行おうとしている運動意図に必要なモータトルクを使って筋をアシストし、随意運動を増強する装着型ロボットとして発明 (1991年～)。国の特許。
- ▶ 開発・製造・販売のため、サイバーダイネ株式会社を設立。

# 難病の治療法開発

難病は1972年の難病対策要綱によって行政的に定義 日本で生まれた概念

→難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)2015年

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の指定制度 1995年

医師主導治験：2003年改正薬事法、薬事戦略相談2011年

医薬品医療器機法、薬機法2014年11月

新規治療薬・医療機器の開発は不十分

難治性疾患実用化研究事業

AMED発足

## ● 希少性

- 原因不明
- 治療法未確立
- 経過が慢性にわたり、単に経済的問題のみならず、介護などに著しく人手を要するために家庭の負担がおもく、また精神的にも負担の多い疾病

## 1996年～2014年

- 調査研究の推進
- 医療施設等の整備
- 地域の医療・保健福祉の充実・連携
- QOL（生活の質）の向上を目指した福祉政策の充実
- 医療費の自己負担の軽減

## 2015年～

- 発病の機構が明らかでなく
- 治療法が確立していない
- 希少な疾病であって
- 長期の療養を必要とするもの
- 指定難病：患者数が日本で一定の人数に達しない+客観的な診断基準が確立している

介護保険法 2000年4月から

障害者自立支援法・障害者総合福祉法 2006年から

新規薬剤・医療機器の開発・治験・承認の促進

# HAL-HN01 医師主導治験、医療機器申請、適応拡大治験 (2011～2017)

1991年～2011年筑波大学山海研究室 & サイバニクス研究センター

- 研究モデルの開発：HAL1, HAL2, HAL3, HAL4, HAL5
- 装着者の下肢運動機能を補助、増強することで歩行や立ち座りの支援を行う装着型ロボットの開発：対象者は正常被験者→福祉モデルの開発、病的筋には使えなかった。→HAL神経・筋難病下肢モデル (HAL-HN01) の開発

医療モデルHAL開発・製造・提供  
サイバーダイナミクス株式会社 2004年設立

**2011年難治性疾患克服研究事業「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、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に関する治験準備研究」(中島孝班)**

医師主導治験計画書の作成, Japan-GCPおよびICH-GCPの研究

- PMDAの対面助言資料の作成と薬事戦略相談の開始

**2005～2007年 山海+中島の難病用HAL共同研究**

- 2005年～2007年難治性疾患克服研究事業「特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究」(中島班)
- 2005年～2007年NEDO「人間支援型ロボット実用化基盤技術開発/自立動作支援ロボット及び実用化技術の開発」(山海)
- 2005年～2007厚生労働省 身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業「人間・機械・情報系の融合複合新技術サイバニクスを駆使したロボットスーツHALの開発」(山海)

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

2012年～2014年(当初計画→達成)

「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比較対照クロスオーバー治験(NCY-3001試験)」

治験届け2013年1月4日付け(治験調整医師 中島孝) 18才以上の脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性のALS、シャルコー・マリー・トゥース病、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー、封入体筋炎および同等なもの。二群で合計30例

2011年8月～PMDA対面助言(薬事戦略相談、開発前相談、治験相談)の開始→治験の科学性・安全性、治験届けの承認手続きにむけたロードマップ確認と助言

**医療機器製造販売承認申請(薬事承認申請) 2014年度**

- 臨床使用、日本発の難病医療技術として疾患の転帰を変え、高い臨床評価を目指す。
- 海外治験(2012年～)、海外展開(2013年CE, ISO取得)
- 2013年～他の難病(HAM, 小児など準備)、HAM、脊髄損傷、脳血管障害へ拡大

**2014年 HAM,FSPの追加**

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(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- (NCY-2001 試験)」

**2015年～2017年 希少性難治性神経疾患全体へ拡大**

適応拡大治験に向けて、新規課題として 日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性脳・脊髄性疾患の歩行障害に対する生体電位駆動型下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)を用いた新たな治療実用化のための多施設共同医師主導治験の実施研究」(ステップ2) (27280201)

**適応拡大(医療機器製造販売承認申請)**

- HAM, HSPなど脊髄傷害に対する歩行改善効果
- 多発性硬化症・視神経脊髄炎の歩行改善効果
- パーキンソン病などの歩行改善効果
- 小児領域の神経筋疾患に対するHAL小児モデルの開発準備研究
- 薬物、幹細胞、iPS細胞治療との複合療法による治療効果の研究

## HAL-HN01 治験コアチーム



**サイバニクス**  
人・機械・情報系の融合複合  
www.cybernetics.tsukuba.ac.jp



**筑波大学**  
University of Tsukuba



**CYBERDYNE®**



国立病院機構  
新潟病院

### 研究費配分機関、指導・規制当局




国立保健医療科学院  
National Institute of Public Health



厚生労働省

## NCY-3001 治験実施施設

### 国立病院機構



新潟病院  
刀根山病院  
徳島病院  
医王病院  
(四国こどもとおとなの医療センター)



国立精神・神経医療研究センター病院



東京女子医科大学病院



自治医科大学  
附属病院



京都府立医科大学  
大学附属病院



筑波大学附属  
病院

### 治験実施施設 (全国10施設)

2012~2014年度

### 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患実用化研究事業

「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」班

研究代表者・治験調整医師

国立病院機構新潟病院

中島 孝



東北大学 静岡大学 京都大学 東京都 滋賀医科大学  
医学総合研究所  
八雲病院 Yakumo National Hospital 帝京平成大学

プロトコール作成、倫理哲学、規制、広報、臨床評価手法、安全管理などに関する研究

臨床研究開発業務支援会社

**RCR**  
アール・シー・アール株式会社

**Mobix**

NPO法人ALS/MND サポートセンターさくら会

**SMA(脊髄性筋萎縮症)家族の会**

**WE ARE HERE**  
難治性疾患等克服研究事業 患者情報登録サイト

NPO法人 **PADM\*** 遠位型ミオパチー患者会  
\*Patients Association for Distal Myopathies

**CMT友の会**  
Charcot-Marie-Tooth Japan

**comopass**

Information and Communication  
**IGT救助隊**  
Technology Rescue Team

患者団体・支援団体・家族会

# 米国のNIH主導治験と希少疾病のための開発研究

オーファンドラッグ法：1983年希少疾病治療薬開発企業に対する優遇措置

NIH主導治験(NIH-led clinical trial)：企業で無く国が治験を推進する。製造販売申請はもちろん企業だが、患者に薬や機器が提供できる。医学・生命科学・科学技術における国際的競争力の維持

【図表 38】 米国における臨床研究の件数ランキング

順位	件数	機関名、企業名など	順位	件数	機関名、企業名など
1	8086	NIH-国立がんセンター	16	981	NIH
2	3380	NIH-臨床センター	17	891	Bristol-Myers Squibb
3	1703	NIH-NIAID 国立アレルギー・感染症研究所	18	878	Kennedy Shriver National Institute of Child Health...
4	1536	Pfizer	19	838	University of California, San Francisco
5	1462	GlaxoSmithKline	20	828	Eli Lilly and Company
6	1351	M. D. Anderson Cancer Center	21	820	Stanford University
7	1289	NIH-国立心肺血研究所	22	813	Duke University
8	1289	NIH-国立精神衛生研究所	23	811	University of Pittsburgh
9	1230	NIH-国立薬物乱用研究所	24	806	Genentech
10	1219	Department of Veterans Affairs	25	790	Novartis Pharmaceuticals
11	1192	Novartis	26	778	NIH-国立神経疾患・脳卒中研究所
12	1137	Massachusetts General Hospital	27	725	Sanofi
13	1023	NIH-国立糖尿病・消化器・腎疾患研究所	28	626	AstraZeneca
14	999	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	29	622	Johns Hopkins University
15	998	Mayo Clinic	30	604	Brigham and Women's Hospital

凡例：青 (NIH)、赤 (企業)、緑 (大学)

注意：本データベースには、Clinical Trial (FDA の治験基準による)及び、Observational Studies (疫学やFDA の治験基準には該当しない医療介入法の)も評価も“Clinical Studies”として含まれている。また、表中の件数の絶対値は、重複カウントの可能性も考えられるため、あくまで参考値

CRDS 2013 年度調べ

調査検討報告書  
「NIHを中心に  
みる米国のライフ  
サイエンス・  
臨床医学研究開  
発動向」  
CRDS-  
FY2013-  
OR-01

# 治験の制度

- Japan GCP：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第28号)(1997年) その後の改正により構成。ICH E6 Good Clinical Practiceの邦訳。ICH (日米EU医薬品規制調和国際会議)
- 医療機器 GCP：「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第36号)(2005年) → ISO14155:2011を取り込んだ2013年、2014年の改正
- 医師主導治験：改正薬事法(2003年)、企業は希少難病分野で消極的。企業から未承認の薬物・機械器具の提供を受けて医師が治験を行う。患者さんが真に望む形での有効性を検証する。
- 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の指定制度
- 重要指針
  - ◆ 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」
  - ◆ 「国際医学雑誌編集者会議：ICMJEのリコメンデーション」

# GCPに基づく臨床試験

- 薬機法・関連省令の遵守で
  - 最高レベルのエビデンスが得られ、標準的使用法、適応疾患、適応症、確率論的な臨床結果、起こりうる副作用など新たな医薬品・医療機器、承認申請にむけたデータとなる。：科学性および倫理性が担保される。
- =事前に以下の文書を作成し、改訂履歴をのこす。（CRC：臨床試験コーディネータ）
  - 標準手順書に基づいた業務
  - 治験実施プロトコール＋統計解析書
  - 説明同意文書
  - 治験薬概要書または治験機器概要書
  - 治験審査委員会
  - 治験薬、治験機器の管理＝組み入れ被験者以外に使用してはならない。（治験が許可されることにより限定的に使用が許可されている。）
  - データマネジメント（DM）：医学統計学アドバイザー
- モニタリング（データ確認、GCP遵守など）
- IDMC(独立データモニタリング委員会)
- 監査（データ確認、治験体制、システムに対しても）
- **+当局の監査（GCP適合性調査）当該臨床研究者以外の4重のチェック**

# サイバニクスで随意運動障害を治療：プロジェクトの戦略

- 随意運動障害を来す病気：脳血管障害、頭部外傷、腫瘍、脊髄損傷、脳性麻痺を始め、

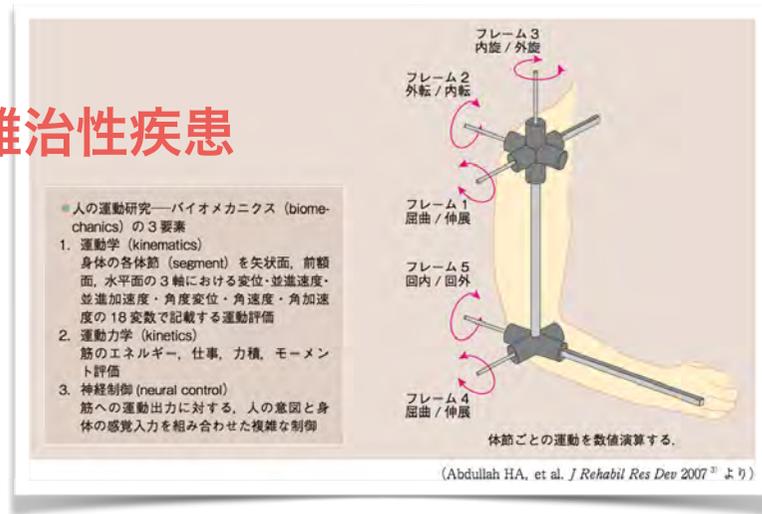
希少難治性疾患

- 多発性硬化症(MS)、NMO(視神経脊髄炎)、HAM(HTLV-1関連脊髄症)、パーキンソン病(PD)、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、遠位型ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)、封入体筋炎、筋ジストロフィー、先天性ミオパチーなど。

- 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。
- 根治療法の開発研究だけでなく、随意運動の治療法確立が必要：ニューロリハビリテーション研究
- 歩行の障害に対してNeurological Ambulation Disorder(歩行不安定症)として治療方法を開発する必要がある。

- 随意運動障害の改善・治療法

1. 古くからある方法：現代脳神経科学に基づいていない、エビデンス不十分
  - 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



運動プログラム理論とBiomechanics

## 2. 現代脳神経科学に基づく理論と方法

- 促通反復療法 (Kawahira,1997)
- 機器を使った方法
  - TES/FES(治療的/機能的電気刺激)
  - サイバニクス(Cybernetics)が位置づけられ

サイバニクスによって、運動プログラム理論 (Bernstein,1967) での理想的な神経・筋系における、再プログラミングが可能と考える iBF(interactive Bio-Feedback) 仮説：  
【運動→筋骨格系→感覚神経→脊髄→脳】、  
【脳→脊髄→運動神経→筋骨格系→運動】  
(山海が提唱)

# CVC: Cybernic Voluntary Control (サイバニック随意制御) 生体電位駆動とは



## ロボットを使ったニューロリハビリテーションとして

### HALの基本動作メカニズム（右）と随意運動プログラム学習のために必要とされる条件(左)

- 身体感覚情報をリアルタイムに感じる
  - ▶ 固有感覚(proprioception)、身体図式(内的身体モデル)、身体保持感
  - ▶ 運動主体感
- 自分の随意運動意図に基づく運動発現
  - ▶ 運動主体感
- 複数の筋-関節を用いる合目的動作
  - ▶ 複数の脳領域の活動を同期：神経可塑性
  - ▶ 脳活動と運動現象を正しく反復して行わせる：異常可塑性の防止 (by 高草木)

### HALの基本動作メカニズム

1. 装着者の運動意図により運動前に動作し始める、サイバニック随意制御 CVC : Cybernic Voluntary Control
2. 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
3. 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) により構成されている

interactive Bio-feedbackによるHAL歩行プログラムは  
neurorehabilitationに必要とされる条件 を満たす

# HAL神経・筋難病下肢モデル：HAL-HN01 (治験用)

## ● HAL®下肢医療用であり

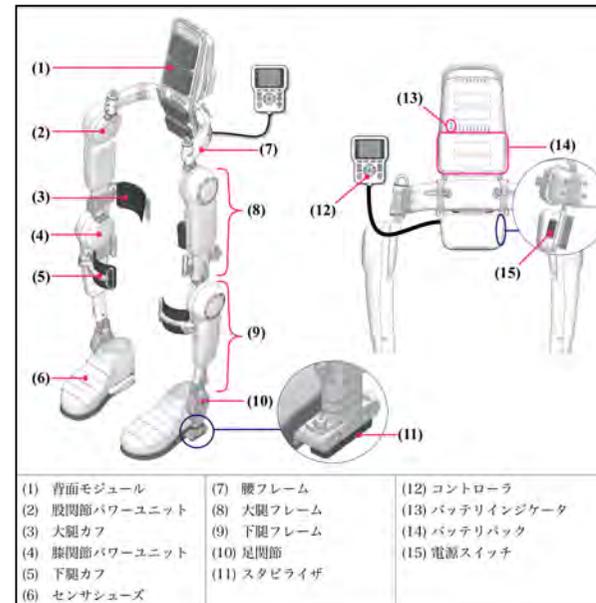
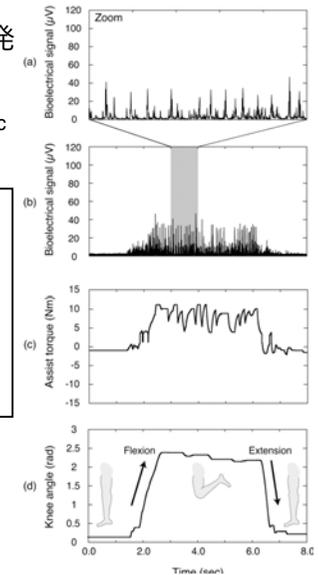
- HAL-HN01は治験用として開発され、HAL-ML05として、欧州ですでに使用可能。
- HAL-HN01は、**神経・筋難病疾患等における特徴的な生体電位信号（運動単位として微弱でまばらな電位）の検出・処理機能が実装され、筋萎縮が高度な患者が使用するための強度と構造を有している。**
- 最も難易度の高いと思われる神経・筋難病疾患に適合させることで、脳卒中や脊髄損傷を含むあらゆる脳・脊髄・神経・筋疾患による歩行不安定症（Ambulation disorder）に対応。
- 医療機器品質保証のための国際標準規格ISO13485に基づき製造され、EUの医療機器としてのCE0197を取得し（2013年8月）、ドイツで脊髄損傷に対する労災保険適用。

神経筋難病下肢モデルHAL-HN01開発

Substitution of motor function of polio survivors who have Permanent Paralysis of Limbs by using Cybernic Voluntary Control. SHINGU Masahiro, EGUCHI Kiyoshi and SANKAI Yoshiyuki, 2009



ポリオおよび神経・筋難病疾患等の微弱でまばらな生体電位信号 (bioelectrical signals) を検出し 随意意図に変換可能



- |                |             |                 |
|----------------|-------------|-----------------|
| (1) 背面モジュール    | (7) 腰フレーム   | (12) コントローラ     |
| (2) 股関節パワーユニット | (8) 大腿フレーム  | (13) バッテリー充電ゲータ |
| (3) 大腿カフ       | (9) 下腿フレーム  | (14) バッテリーパック   |
| (4) 膝関節パワーユニット | (10) 足関節    | (15) 電源スイッチ     |
| (5) 下腿カフ       | (11) スタビライザ |                 |
| (6) センサシューズ    |             |                 |

HAL-HN01



HAL-ML05  
欧州モデル

# HAL-HN01は筋萎縮の程度にかかわらず作動

SMA3  
脊髄性筋  
萎縮症



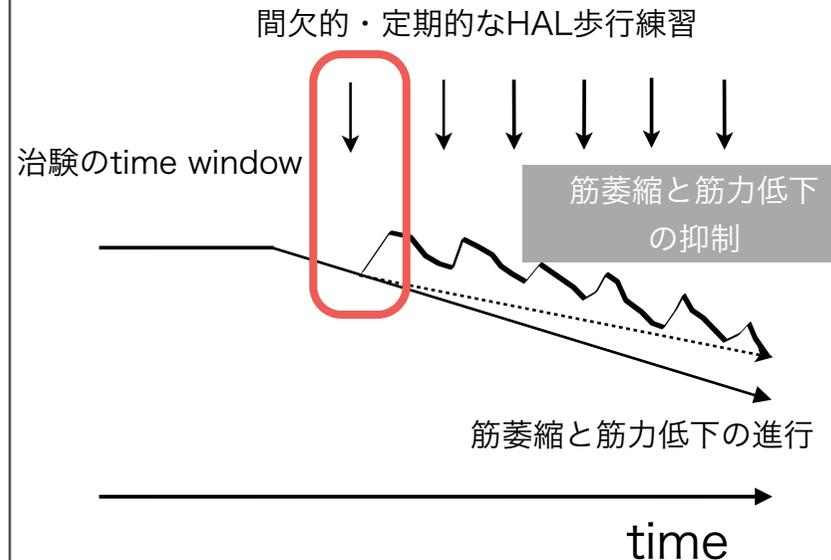
Charcot -  
Marie-Tooth



# NCY-3001 試験：希少性神経・筋疾患の歩行不安定症に対する歩行改善効果

- 2012年～2014年度(当初計画→達成・成功)「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治験 (NCY-3001 試験)」**おもに脊髄運動ニューロンより下位病変に対する治験：iBFの証明に有利**
  - 治験届け2013年1月4日付け (治験調整医師 中島孝)
- **対象疾患**：18才以上の**脊髄性筋萎縮症(SMA)**、**球脊髄性筋萎縮症(SBMA)**、**下肢症状が緩徐進行性のALS**、**シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)**、**遠位型ミオパチー**、**先天性ミオパチー**、**筋ジストロフィー**、**封入体筋炎**および同等なもの。
  - 二群で合計30例
  - **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、患者自身による主観的歩行評価 (Patient reported outcome measure) など
  - 安全性評価
- **多施設共同治験の実施施設**：NHO新潟病院(2013年3月6日第一例目開始)、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。
  - **実施状況**：2013年3月6日に最初の被験者同意取得。2014年8月8日後観察期終了、視覚的歩行評価中央委員会、症例検討会を行った。
  - **希少疾病用医療機器指定**：2014年12月→優先審査対象
  - **2015年2月26日に治験総轄報告書完成(署名)**。2014年度中(2015年3月25日)の医療機器申請(サイバーダインから製造販売承認申請)

この治験の目的は「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 (HAL-HN01) を定期的、間欠的に治療的に装着することで、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。

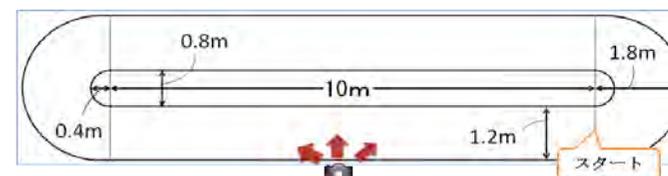


# NCY-3001 試験

- 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
  - 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)

## 2-min Walk Test、2分間歩行テスト

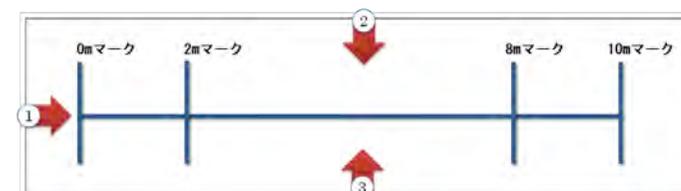
- 2分間十分に地面に足をつけて歩行し、その距離を計測
- 専用ホイストを使う



- 安全のために専用ホイストを使用する

## 10-m Walk Test、10m歩行テスト

- 10mを可能な限り早いスピードで歩行し、10mの内、中間6mのスピードを記録する。また、中間6mに要した歩数を数える。
- 2分間歩行テストを実施した後に10m歩行テストを行う
- 専用ホイストを使用する



# NCY-3001 試験の終了

## 結論から申請・今後結果の公表

- ▶ 治験総括報告書(CSR)は2015年2月26日に治験調整医師が署名し完成：この治験は科学的に成功したと考えた。
- ▶ 治験結果の公表：論文にて公表準備中。
- ▶ 治験の結論：本治験で得られた結果から、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た。
- ▶ この事実により、治験機器提供者のCYBERDYNE株式会社は当該機器を希少疾病用医療機器として、2015年3月25日に医療機器製造販売承認申請を厚生労働大臣に対しておこなった。

# HTLV-1 関連脊髄症の歩行不安定症に対するHAL-HN01の治療効果検証のストラテジー

HAL福祉用を用いた最初の臨床症例

## Patient 1 (60代女性)

立位、歩行不能状態、ほぼ寝たきりで入院  
 ホイストがなければ、立位不能。HAL装着5回、18日間の入院治療



22

HAL福祉モデルを使った3症例 2分間歩行テスト (m)

患者ID	OMDS	前値(m)	後値(m)	差(m)	比
1	6	58.0	90.5	32.5	1.56
2	5	59.4	82.0	22.6	1.38
3	5	94.0	113.0	19.0	1.20
平均		70.5	95.2	24.7	1.35
標準偏差		20.4	16.0	6.99	0.179



NCY-2001試験の準備開始

21/04/2015 Niigata Hospital NHO

- **ATL (成人T細胞白血病) の分布と一致し、原因ウイルスのHTLV-1キャリアの分布**：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移民を介して、ヨーロッパ諸国、アメリカ合衆国
  - HTLV-1感染者 = 抗体陽性者が生涯にHAMを発症する可能性は0.25% (日本) 日本では1986年11月～日赤血の抗HTLV-1抗体スクリーニング開始、2011年～ 母子間感染を防ぐための全妊婦を対象とするHTLV-1抗体検査開始。今後も、HAMの問題は無くならない、治療法の開発研究が必要。
- **痙性対麻痺による歩行障害→進行すると起き上がりが困難、感覚障害、自律神経障害、膀胱機能の障害**
  - 炎症を停止し、機能回復をめざす。
  - 炎症の程度、強弱、経過は個人差が大きい。
  - 抗ウイルス薬、抗炎症薬も一部有効と考えられる。抗体薬(抗CCR4抗体の治験は山野班で現在スタート。
- **HAMのAmbulation disabilityの回復にHAL-HN01が応用可能、HAL歩行練習で痙性の軽減可能か？**
  1. HALで随意性の治療が可能か？←歩行パターンを想起実行できない状態
  2. HALで廃用性筋萎縮の治療が可能か？
  3. どの病気、重症度に対して、有効性が高いのか？

# Patient 1



# NCY-2001 試験の概要と開始

▶ 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) 」

▶ 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、本試験では 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。

▶ 対象

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および、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。

▶ 選択基準 (重要なものを抜粋)

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。
4. 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. 納の運動障害重症度(OMDS)のグレードが5以上の患者。
6. 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)。

● 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

○ 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

● 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

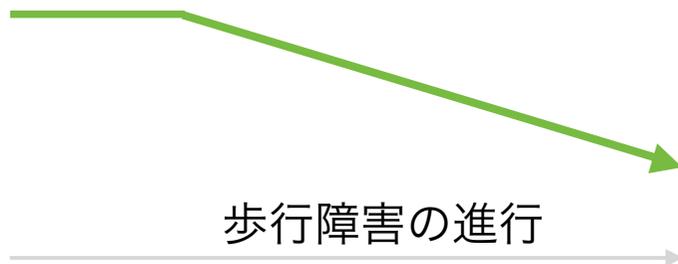
○ 生理学的検査 (体重、脈拍数、血圧)

○ 12誘導心電図検査

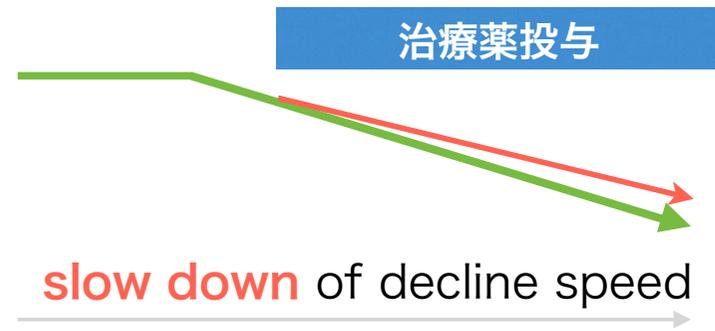
○ HAL-HN01の動作モニタリングデータ (エラー履歴)

# 神経難病治療に関する開発ストラテジー

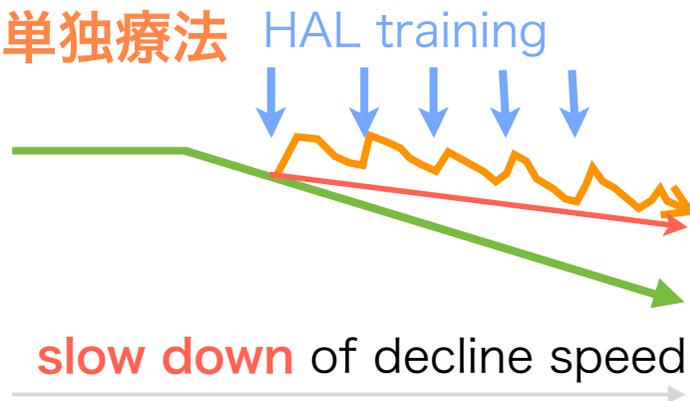
## 自然経過



## 治療薬単独療法



## HAL 単独療法



## 治療薬+HAL 複合療法



治療薬（薬剤、抗体医薬、核酸医薬、幹細胞）+HALの複合療法が最終目標  
たとえばHAMで、抗CCR4抗体+HAL治療プログラム



# 歩行不安定症を起こす疾患群とHAL-HN01の臨床的有用性（想定）

## Disorders of Ambulation disability and HAL-HN01 gait treatment

疾患群・病態 Disease group	代表される疾患名 Disease name	病変レベル level of lesion	HALの有用性(想定) HAL efficacy (hypothetical)
神経・筋疾患 Neuromuscular disease	脊髄性筋萎縮症(SMA)、ALS、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)、 筋ジストロフィー(Muscular dystrophy)、遠位型ミオパチー (distal myopathy)、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)など	Below motor neuron 運動ニューロンより下位病 変	○
感染症 Infection	ポリオ(polio myelitis)		
免疫神経疾患 1 Neuroimmunological	ギラン・バレー症候群(GBS)、C I D P		
免疫神経疾患 2 Neuroimmunological	多発性硬化症(MS)、NMO	Above motor neuron 運動ニューロンより上位病 変	◎
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)、 遺伝性痙性対麻痺症(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)、脳性麻痺(cerebral palsy)		
感染症 Infectious	脳炎後遺症(Encephalitis)、HAM		
周産期障害・先天代謝 異常症 Birth defect, Metabolic	脳性麻痺(cerebral palsy)、ウイルソン病(Wilson's disease)、 ポンペ病(Pompe disease)		
その他脳疾患 Other brain	脳腫瘍(brain tumor)、脳挫傷(brain injury)、正常圧水頭症 (iNPH)		
脊髄障害 spinal cord	脊髄損傷(injury)、脊髄腫瘍 (tumor)、脊髄血管障害(vascular)、HAM		

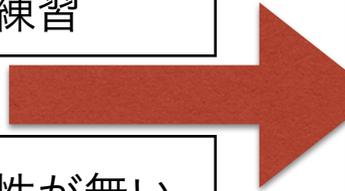


H24年～厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「希少性難治性疾患－神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装型補助ロボット（HALHN01）に関する医師主導治験の実施研究」中島孝

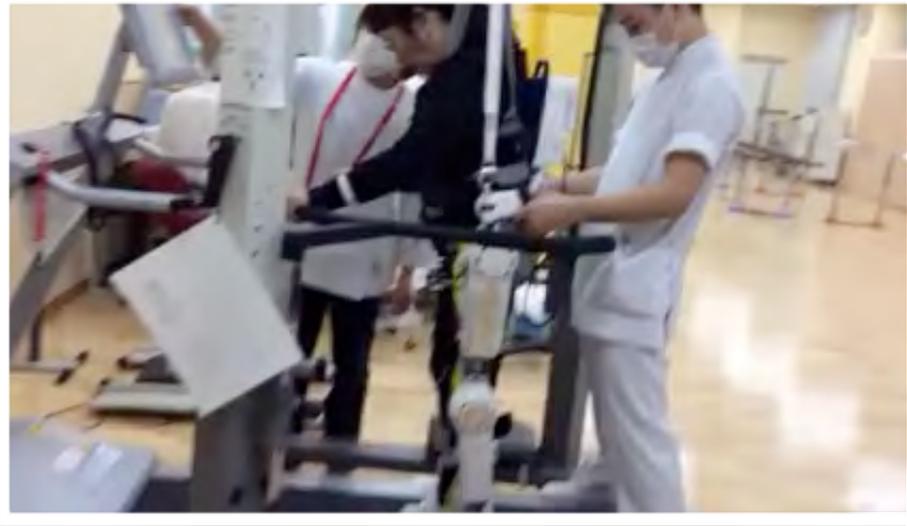
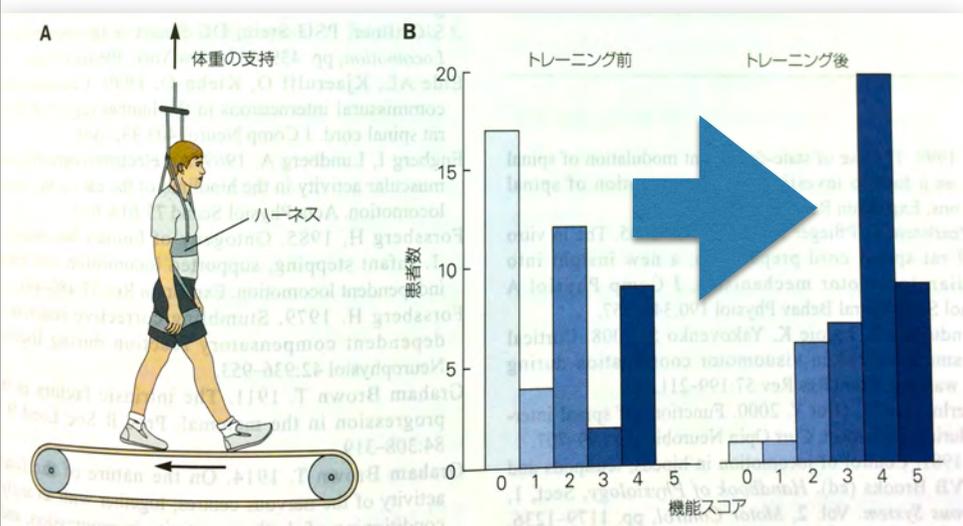
# 希少神経難病の歩行治療プログラムをHAL歩行治療プログラムへ

- ▶ 平行棒内の歩行練習
- ▶ 歩行器による歩行練習

▶ 上記は危険で有効性が無い



- ▶ 免荷式トレッドミル歩行トレーニング (BWSTT : Body Weight Supported Treadmill Training)  
→HAL+BWSTT
- ▶ 免荷式床上歩行トレーニング (BWSOT : Body Weight Supported Overground Training)  
→HAL+BWSOT
- ▶ 治験では転倒予防にのみ使用HSHT : Hoist Supported HAL Training )



Wernig A1, Eur J Neurosci.  
1995 Apr 1;7(4):823-9

HAL+BWSTT  
HAM患者さん

## その他のプロジェクト

多発性硬化症・視神経脊髄炎等治験（NCY-4001試験）準備

パーキンソン病等治験（NCY-5001試験）準備

(付随研究)小児領域の希少難病の小児用HAL開発準備研究

# 就学前の小児の治験・臨床試験参加に対する工夫, アセント

- 参加意欲を高め、プロトコール通りすすめられるために、常に工夫する。
  - ◆ 小児を尊重した会話を継続的におこなう
  - ◆ 一応、ひらがなと絵、写真によるアセント文書を作成を試みた。
  - ◆ HAL小児用にシール貼付を許可。点灯する色を本人の好みの色にした。
  - ◆ 毎回の治験プログラム進捗管理にキャラクターを利用。
  - ◆ 両親、姉妹、親戚が好意的に治験を捉えられるように努力する。
  - ◆ 小児科専門のPT,発達を考慮したプログラムを実施しながら常に改良する

さんへ アセントフォームVer.1.0

こどものロボットスーツHAL(ろぼとすーつはる)をつかってあるく「2しゅうかんの にゅういん りはびり」のおはなし




こくりつ びょういん きこう にいがた びょういん

こどものためにつくられたロボットスーツHAL(ろぼとすーつはる)

2しゅうかんの りはびりのために、にゅういんします。りはびりしてたのしくからだをうごかします。




この にゅういんのあいだに、こどものロボットスーツHAL(ろぼとすーつはる)をつけてあるいて、あるきがよくなるかどうかをみます。けんきゅうにさんかします。

こどものロボットスーツHAL(ろぼとすーつはる)をよくするために、たすけてください。あなたもたのしくあるけるようになると思います。





HAL・ロボットスーツHAL(ろぼとすーつはる)の治験スケジュール

●●●●●さんよいていひょう

日	10日	11日	1日	2日	3日	4日
8/12	げつようび	にゅういん	HAL			
8/13	かようび	HAL				
8/14	すいようび	HAL				
8/15	もくようび	HAL				
8/16	きんようび	HAL				
8/19	げつようび	HAL				
8/20	かようび	HAL				
8/21	すいようび	HAL				
8/22	もくようび	HAL				
8/23	きんようび	HAL				

リハビリのメニュー

だったり、あそびたりしてみます。あそびながらあそびます。HAL(はる)をつけてあそびます。

あそぶところをビデオにとります。HAL(はる)をつけてあそびます。

HAL(はる)であそぶけんしゅうをします。

あそぶところをビデオにとります。

あそぶところをビデオにとります。

HAL(はる)であそぶけんしゅうをします。

HAL(はる)であそぶけんしゅうをします。

あそぶところをビデオにとります。

あそびます。あつたれまました!

ST(あすてい) : こは、あそぶところをビデオにとりながらあそびながらあそびます。

がんばったきょうく

8/12	げつようび	8/13	かようび	8/14	すいようび	8/15	もくようび	8/16	きんようび
8/19	げつようび	8/20	かようび	8/21	すいようび	8/22	もくようび	8/23	きんようび

あつたれまました!



H24年～厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「希少性難治性疾患－神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装型補助ロボット (HALHNO1) に関する医師主導治験の実施研究」中島孝

# HAL-HN01の希少難病領域の国際展開に向けて (HAMとMS)



2015年1月31日International Joint Symposium of innovative treatments for HAM and spastic paraplegia 研究班の主催 (東京国際フォーラムにて)



**ドイツボーフムにてHAL-HN01を使用した脊髄損傷（不全対麻痺）のEUでの  
治験に関する打ち合わせ 2012年8月21日**

## まとめ

1. 日本の難病対策の施策に基づいて、希少難病に対する世界的な新規治療（医療機器）の開発研究成功の実績をしめせた。
  - 医師主導治験制度および希少疾病用医療機器指定制度下で、薬事戦略相談事業と難治性疾患実用化研究事業の存在が今回きわめて有用だった。
  - 難病の臨床試験コーディネータ（CRC）の配置・充実の促進：治験およびあらゆる臨床試験に必要。
  - 医学研究者、医用工学者に対する臨床試験のデザイン指導、医学統計学者への臨床アウトカム評価のアドバイス、治験調整事務局業務のアドバイス・GCP運営ができる難病臨床研究者、治験調整医師(治験責任医師)の育成：治験および臨床試験の計画・立案・実践のため重要。

## まとめ-続き

2. 生体電位駆動型装着型ロボットHAL-HN01を用いた随意運動機能回復治療は、エビデンスを固めることで、今後、難病領域を含むすべての歩行不安定(Ambulation disorders)に対する主流の治療法となる。
  - 希少性神経・筋難病に対する多施設共同治験（NCY3001試験）終了  
：病変部位として脊髄運動ニューロンより下位の疾患群を対象：2015年度3月25日に治験総括報告書完成し製造販売承認申請提出。
  - HTLV-1関連脊髄症（HAM）等、痙性麻痺に対する多施設共同治験中（NCY-2001試験）：病変部位として脊髄運動ニューロンより上位の疾患群。
    - 将来の抗CCR4抗体との複合療法(combined therapy)を準備。
  - 今後、多発性硬化症・視神経脊髄炎、パーキンソン病などの適応拡大治験を準備。国際共同治験またはNIH主導治験にむけた国際交流。
3. 希少難病は世界の人に共通の課題、その解決で他の医学領域も同時に進歩。普遍的に人と人は国境を超え、疾患を超え、助け合える。国家としての経済活動も伴う。