

平成 27 年 11 月 13 日  
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局  
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

## 審議結果報告書

[類 別] 機械器具 58 整形用機械器具  
[一般的名称] 生体信号反応式運動機能改善装置  
[販 売 名] HAL医療用下肢タイプ  
[申 請 者] CYBERDYNE株式会社  
[申 請 日] 平成 27 年 3 月 25 日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成 27 年 11 月 10 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定した上で、承認することが適当である。管理医療機器及び特定保守管理医療機器に該当する。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

## 審査報告書

平成 27 年 10 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] : 機械器具 58 整形用機械器具
- [ 一 般 的 名 称 ] : 生体信号反応式運動機能改善装置 (新設予定)
- [ 販 売 名 ] : HAL 医療用下肢タイプ
- [ 申 請 者 ] : CYBERDYNE 株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ] : 平成 27 年 3 月 25 日
- [ 特 記 事 項 ] : 希少疾病用医療機器
- [ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 27 年 10 月 23 日

- [ 類 別 ]: 機械器具 58 整形用機械器具
- [ 一 般 的 名 称 ]: 生体信号反応式運動機能改善装置 (新設予定)
- [ 販 売 名 ]: HAL 医療用下肢タイプ
- [ 申 請 者 ]: CYBERDYNE 株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ]: 平成 27 年 3 月 25 日

### 審査結果

「HAL 医療用下肢タイプ」(以下「本品」という。)は、患者に装着する本体(コントローラ等を含む)、バッテリー、大腿及び下腿カフ、センサシューズ等から構成され、歩行運動療法において下肢の運動を補助するための装置である。体表面で測定した生体電位信号、関節角度、足底荷重、体幹絶対角度の情報に基づき股関節、膝関節のパワーユニットを駆動させ、下肢関節動作をアシストする。

非臨床試験の成績として、電気的安全性及び電磁両立性、性能に関する試験の資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験の成績として、国内医師主導治験(以下「臨床試験」という。)に関する資料が提出された。有効性については、9 回の治療前後の 2 分間歩行テストにおいて、対照(専用ホイスト)を約 10% 上回る歩行距離の増加が確認された( $p=0.037$ ,  $t$  検定)。安全性については、有害事象、不具合等が評価され、因果関係を否定できない有害事象として本品使用期に見られたものは筋肉痛 10.0%、背部痛 6.7%、四肢痛 3.3%、擦過傷 6.7%、接触性皮膚炎 6.7%、皮膚剥脱 3.3%、挫傷 3.3% 等であった。

提出された資料について専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、希少疾病用医療機器でもあり現時点の臨床試験の成績のみで長期成績を含む評価を完結することは困難と考えられたものの、一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能であり、製造販売承認後も継続して評価し確認することが適切と判断した。なお、有効性及び安全性に関する情報提供とこれに基づく適切な患者選択、効果的に使用するための治療実施マニュアル等の整備が重要と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

## 使用目的

### 1. 使用目的

本品は以下の緩徐進行性の神経・筋疾患患者を対象として、本品を間欠的に装着し生体電位信号に基づき下肢の動きを助けつつ歩行運動を繰り返すことで、歩行機能を改善することを目的として使用する。

### 2. 適用患者

緩徐進行性の神経・筋疾患により歩行機能が低下した患者を対象とする。対象となる緩徐進行性の神経・筋疾患患者は、脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、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（IBM）、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーのいずれかと診断され、歩行の介助又は歩行補助具を要し、下記条件をいずれも満たした患者。

- a) 体重 40～100 kg の患者。
- b) 身長 150～190 cm 程度、又は大腿長、下腿長、腰幅など身体サイズが合い本品の装着が可能な患者。

## 審査報告

平成 27 年 10 月 23 日

### 1. 審議品目

- [ 類 別 ]: 機械器具 58 整形用機械器具
- [ 一 般 的 名 称 ]: 生体信号反応式運動機能改善装置 (新設予定)
- [ 販 売 名 ]: HAL 医療用下肢タイプ
- [ 申 請 者 ]: CYBERDYNE 株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ]: 平成 27 年 3 月 25 日
- [ 申 請 時 の 使 用 目 的 ]: 1. 使用目的

本品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。

#### 2. 適用患者

希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療における歩行不安定の患者を対象とする。対象疾患である緩徐進行性あるいは慢性進行性の神経・筋難病疾患は、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、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 (IBM)、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーのいずれかが原因であると診断された症状を有する患者で、下記条件をみたす者。

- a) 体重 40～100kg 以内の患者。
- b) 身長 150～190cm 程度で本品の装着が可能な患者。ただし、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。

- [ 特 記 事 項 ]: 希少疾病用医療機器

### 2. 審議品目の概要

「HAL 医療用下肢タイプ」(以下「本品」という。)は、患者に装着する本体 (コントローラ等を含む)、バッテリー、大腿及び下腿カフ、センサシューズ等から構成される (図 1)。患者が筋肉を動かそうとした時に皮膚表面に現れる生体電位 (運動ニューロンとそれが神経支配する筋線維からなる運動単位の興奮を表面電極で測定した複合筋活動電位) の信号

(以下「生体電位信号」という。)を体表面に貼付した電極で測定し、関節角度センサ、足底荷重センサ(床反力センサ)及び体幹絶対角度センサ(加速度及び角速度センサ)の情報も用い、状態に応じて股関節及び膝関節のパワーユニットを駆動させ、下肢関節動作をアシストする。電極の貼付位置は股関節屈筋(大腿直筋)、同伸筋(大臀筋)、膝関節屈筋(大腿二頭筋又は半腱様筋)、同伸筋(外側広筋又は内側広筋)であり、図2の近辺である。触診等により筋収縮の高い場所を見積もって電極を貼付し、患者の股関節、膝関節の伸展、屈曲動作に伴い生体電位信号が得られるかを確認して位置を調節する。関節角度センサは各パワーユニットに、足底荷重センサはセンサシューズの中敷きに左右2個ずつ、体幹絶対角度センサは背面モジュール内の電源制御基板に備えられている。

パワーユニットの制御モードには以下の3種類があり、関節ごとに設定できる。

- ① CVC (Cybernic Voluntary Control、サイバニック随意制御) モード：生体電位信号に基づきアシストトルクを制御。アシスト量は生体電位信号の感度レベル、トルクチューナ、バランスチューナで調整できる。
- ② CAC (Cybernic Autonomous Control、サイバニック自律制御) モード：予め決められた脚の軌道(運動パターン)に合わせたトルクアシスト。
- ③ CIC (Cybernic Impedance Control、サイバニックインピーダンス制御) モード：装置の重量や粘性等による動きにくさを軽減する制御。

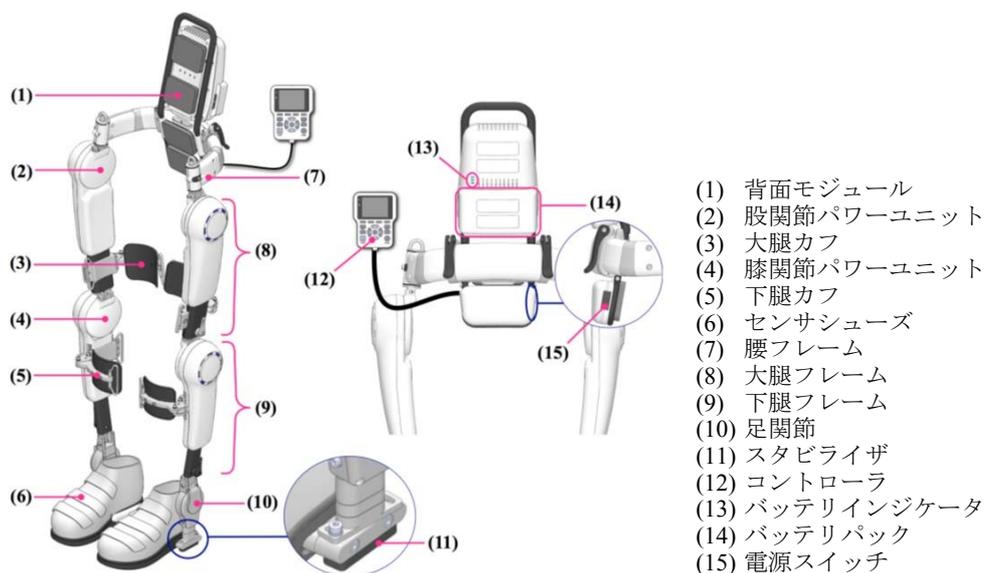


図1 製品外観

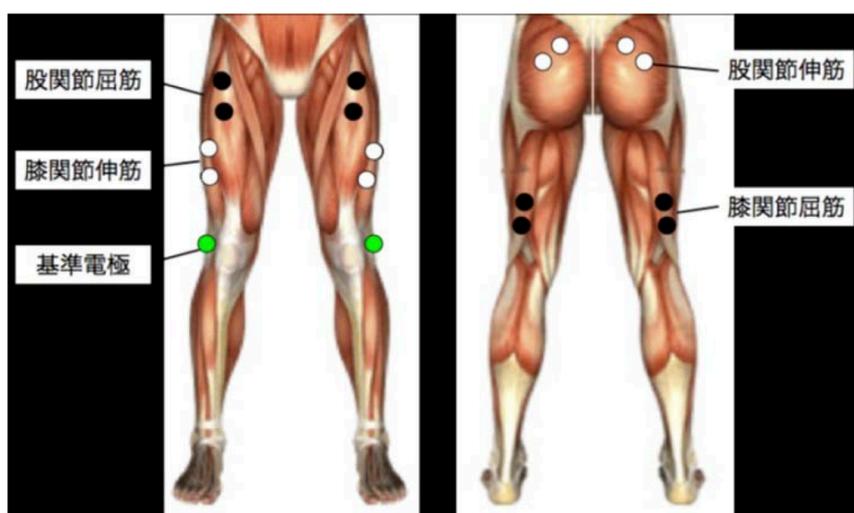


図2 電極貼付位置

### 3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。参加した専門委員の一部は、本品についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）第4項（5）に該当するものの、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）第6項の規定により、指名した。

#### イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### 【開発の経緯】

##### <提出された資料の概略>

申請者は、2009年に「HAL福祉用」を上市した。これは本品と異なり医療機器ではなく、装着して下肢運動動作を支援することそのものを目的としており、治療効果を意図したものではない。また、対象者や操作者が異なることから、生体電位信号の計測・処理の性能、及び身体への密着度に関連する調整箇所等、外観や機能においても差異がある（図3、表1）。

HAL福祉用は2015年9月末日までに本邦で累計■■■■台程度提供され、装置に起因する不具合や有害事象は報告されていない。

本品は、HAL福祉用と異なり、医療機器として治療効果を発揮することを意図して開発された。本品による介入治療効果を客観的なデータにより示すため、8つの神経・筋難病疾

患に対する歩行機能改善の効果を確認する国内医師主導治験（以下「臨床試験」という。）が行われた。臨床試験においては、本品を装着して歩行運動を繰り返し行い、本品を外した状態で歩行機能の改善を評価する方法が採られた。なお、これらの対象疾患については、根治療法が存在せず、対症療法として QOL の向上を目的とした支援（運動療法等）のみが行われている。

本品は、2014 年 12 月に神経・筋疾患（脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、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、HTLV-1 関連脊髄症）を対象疾患として希少疾病用医療機器（指定番号（26 機）第 26 号）に指定されている。本申請では HTLV-1 関連脊髄症を除く 8 疾患を対象疾患として申請された。

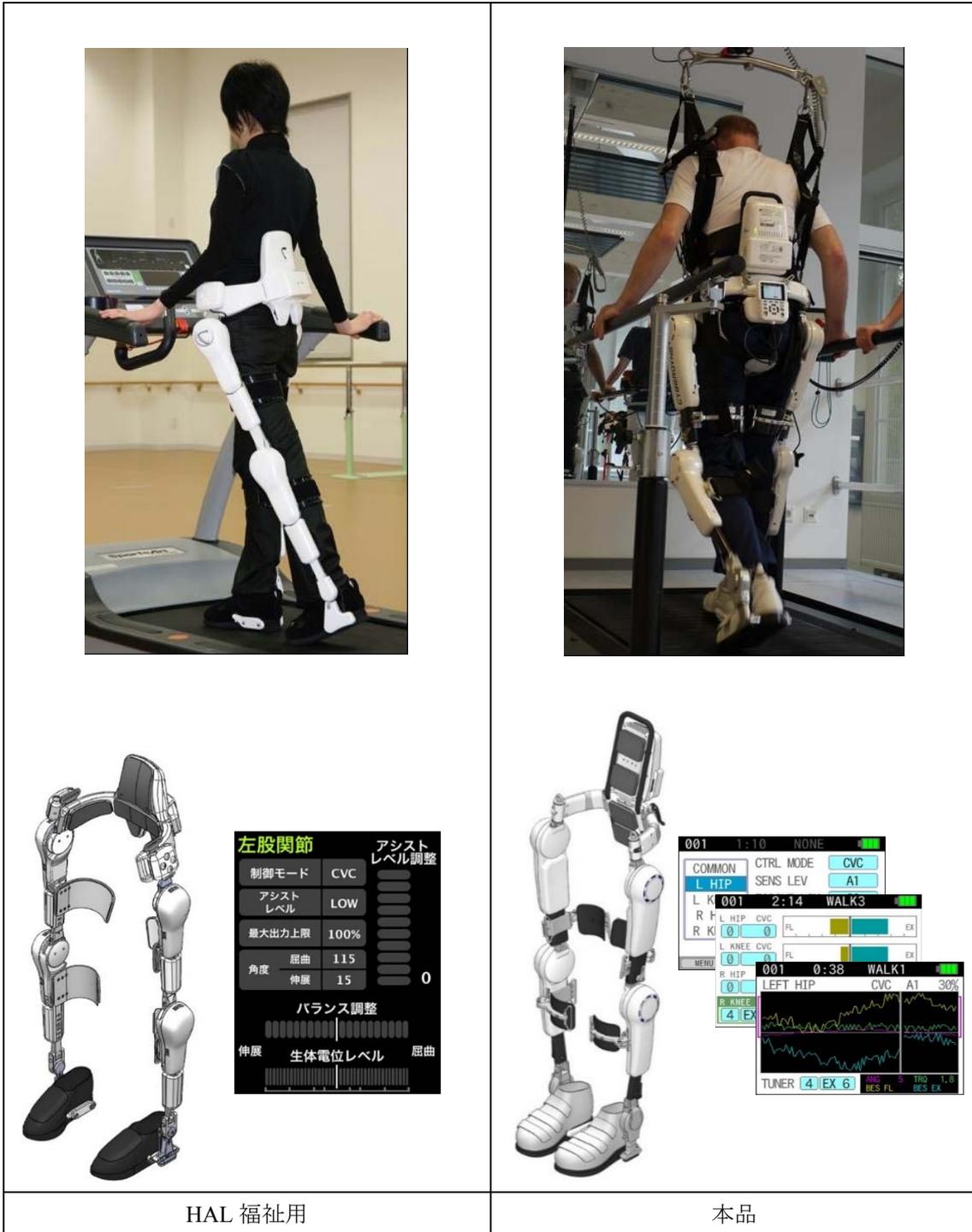


図3 HAL 福祉用と本品の相違

表 1 HAL 福祉用と本品の主な相違点

	HAL 福祉用	本品
生体電位信号処理	■	神経・筋疾患での信号を検出・処理できる（増幅率約■倍）
生体電位信号表示（設定時の参考情報）	レベル表示	時系列波形表示
設定インターフェース	外部 PC と機器本体	機器本体に集約
脚部長調整	段階式、専用工具使用	無段階式、工具不要
足関節機構	フリージョイント	底屈を抑制するばね構造

### 【外国における使用状況】

#### ＜提出された資料の概略＞

海外では、申請者による本品同様の製品が 2013 年 6 月に CE マークを取得し、ドイツで脊髄損傷及び脳卒中患者に 2015 年 9 月末日現在■台使用され、不具合はないと報告された。海外製品は、本品とはハードウェアとしての作動原理や基本的機能は同一であるが、単脚用モデルが含まれる点異なる。米国ではこれと同じ内容で 2014 年 11 月に *de novo* 申請をしている（2015 年 6 月 510 (k) に変更）。

### 【機器に関する情報】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する規格として、BES (Bio-Electrical Signals、生体電位信号) 計測に関する性能、関節角度計測、足底荷重計測、体幹絶対角度計測、トルク制御及び PEMS (Programable Electrical Medical System、プログラマブル電気医用システム) が設定された。安全性に関する規格として、医用電気機器の電気的安全性について定めた規格 (IEC 60601-1:2005)、電磁両立性について定めた規格 (IEC 60601-1-2:2007)、関節トルクの制限、関節角速度の制限及び関節角度保護機構強度試験が設定された。すべての規格について、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、活動機能回復装置に関する評価指標<sup>1</sup>も参考に、本品の性能及び安全性を担保する上で必要と考えられる以下の項目について申請者に対応を求めた。

- (1) 本品は、装着者の動作意図に沿ったアシストを行うことから、適切な範囲の遅延時間でトルク指令及びトルク発生をする必要がある。したがって、信号（生体電位信号、各種センサ信号等）入力からアシストするまでの応答時間に関する規格を設定すること。
- (2) 本品は、ソフトウェアにより各パワーユニットのトルク量及びパワーユニット間の連携

を制御していることから、主要な制御機能に対する仕様を明確にする規格を設定すること。

申請者は、これに対応した。

総合機構は、追加された規格を確認し、後述する「ロ. 設計及び開発に関する資料」も含めて審査した結果、規格の設定に特段の問題はないと判断した。

## ロ. 設計及び開発に関する資料

### 【物理的、化学的特性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の特性は機械的特性として検証されており、原材料の配合成分の特性が医療機器の本質に係るものではないとして、物理的、化学的特性に関する資料は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

### 【電気的安全性及び電磁両立性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、本品を試験検体として、本品の性能及び安全性に関する規格に設定した医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（IEC 60601-1:2005）及び電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2:2007）に基づいた試験成績が提出された。いずれも規格に適合しており、電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 【生物学的安全性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品は、体液、組織等に直接接触することが想定されないとして、生物学的安全性に関する資料は省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、生物学的安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

## 【放射線に関する安全性】

### ＜提出された資料の概略＞

本品は、放射線を放出する機器ではないとして、放射線に関する安全性に関する資料は省略された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、放射線に関する安全性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

## 【機械的安全性】

### ＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性については、機械的特性、電気的安全性試験等で検証されており、新たな検証試験は不要と判断し、機械的安全性に関する資料は省略された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安全性の観点から本品の異常時の動作について明確に説明するよう求めた。申請者は、本品の電源供給が停止した場合において関節が固着されないことを説明し、申請書に規定した。

総合機構は、本品が患者に力学的エネルギーを加えることに起因するリスクに関し、人体の関節の可動域から見た本品の稼動範囲の適切性、トルクと角速度の設定及び対象患者毎に許容される可動域、角速度、関節トルクを超えないための安全対策について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本品の本質安全設計のコンセプトとして、最大トルクであっても人体の許容を超えないアクチュエータ及び人体の可動域を超えないメカニカルストップを使用している。さらに追加的な安全対策として、本品はトルクリミット機能を有すること、及びアシスト角度範囲の設定により医師が設定した角度範囲外における関節角速度の抑制が可能であることから、当該リスクは許容できると考える。可動域に制限がある患者に対しては、アシスト角度範囲をあらかじめ設定しておくことにより、設定角度近傍で範囲外へ向かおうとする変化（速度）を抑制する制御をかける。したがって、本品は設定した角度の範囲外へ積極的にアシストするものではない。

さらに総合機構は、HAL 福祉用との差分について明確に説明するよう申請者に求めた。特に、本品を使用する上で重要な改良点である膝折れ抑制、底屈抑制の機構及び頭髮、衣類等の挟み込みの防止について、どのように改良意図を達成したか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本品の膝折れ防止はトルク制御により抑制されており、足関節はフリージョイントに対しばねで底屈を抑制している。また、挟み込み対策としては、駆動部の隙間に衣服や毛髪等の巻き込みが発生しないよう筐体を設計した。特に、パワーユニットのロータ部分には外部から接触できない構造となっている。万が一挟み込みが発生したとしても、パワーユニットの回転が一方のみではないこと、及びトルク制限により一定以上のトルクによる巻き込みは発生しないことから過剰な挟み込みは回避可能である。

総合機構は、本品の機械的安全性に関して、以下のように考える。本品のパワーユニットは、関節をロックする制御又は機構を有しないことから、本品が患者の姿勢又は動作を一意に制限することはない。したがって、患者の動作意思と本品の動作モードの齟齬により患者の姿勢及び動作を強制し不安定にするリスクは小さいと考える。さらに、ホイスト等の患者に頼らない転倒防止策の併用を規定することで、本品使用時の転倒リスクは排除できる（「へ、臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」＜総合機構における審査の概略＞「(5) 治療プログラム、使用方法について」参照）。

本品の異常時の動作、患者に力学的エネルギーを加えることに起因するリスク、巻き込み防止対策について考慮された設計が行われており、当該リスクは許容可能と判断した。以上の申請者の説明、対応に基づき審査し、本品の機械的安全性に関して特段の問題はないと判断した。

### 【安定性及び耐久性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の安定性及び耐久性は、HAL 福祉用の流通実績及び特定保守点検を要する機器であることから、耐用年数が5年（自己認証による）と設定された。なお、平成24年12月27日付け薬食機発1227第5号通知に基づき、安定性試験成績の添付を省略された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を省略することに対し、特段の問題はないと判断した。

### 【性能】

#### ＜提出された資料の概略＞

本品の性能試験に関する資料について、本品を試験検体として、本品の性能及び安全性に関する規格に設定したBES計測に関する性能、関節角度計測、足底荷重計測、体幹絶対角度計測、関節トルクの制限及びトルク制御、PEMS検証並びに関節角度保護機構に関する検証試験が提出された。また、本品と一部が異なる製品を検体として、本品の性能及び安全性



に対しては発生するトルクは小さくなるため問題とならない。

総合機構は、申請者の回答について、筋電計を参考に同等の仕様を設定することは妥当と考えた。本品の BES に対する応答に関する規格（増幅率、入力インピーダンス及び同相除去比（Common Mode Rejection Ratio、CMRR））について既存の筋電計と同等以上と判断できることから、生体電位信号検出に関する規格について、特段問題ないと判断した。

総合機構は、電極剥がれ等の生体電位信号の測定エラー時の本品の挙動について明確にするよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。CVC モードによるアシスト中に電極剥がれ等による生体電位信号の測定エラー状態を検出した場合、入力信号を 0 とみなし制御を行う（当該関節の制御が CIC 相当になる）とともに、エラーのコントローラへの表示及び音による通知を行う。エラーが表示された状態ではアシストの停止以外の操作は行えなくなる。したがって、電極剥がれ等によりアシストする四肢が強制的に大きく動かされる可能性は低い。CAC 及び CIC モードの場合は、生体電位信号を利用していないことから、当該エラーに関するリスクはない。

総合機構は、使用者が意図しないタイミングで CIC モードとなった場合、生体電位信号に応じたトルク量のアシストが発生しないことから、適切な歩行運動動作が達成できなくなるおそれはあるものの、姿勢や動作を強制するリスクは小さく、「へ。臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」＜総合機構における審査の概略＞「(5) 治療プログラム、使用方法について」に記載のとおり、ホイスト等を併用することにより転倒のリスクは排除できると考え、特段の問題はないと判断した。

総合機構は、「イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」【機器に関する情報】＜総合機構における審査の概要＞に記載のとおり、本品の有する各モード（CVC、CAC 及び CIC）及びタスク（Stand、Walk、Auto 及び Manual）においての屈筋及び伸筋のそれぞれの生体電位信号、関節角度、足底荷重及び体幹絶対角度のセンサ情報を含む定量的な入出力関係について明確にするよう求めた。

申請者は以下のように説明した。トルク応答に屈筋及び伸筋のそれぞれの生体電位信号や各センサ情報等がどのように対応（換算）し制御されるのか、モード、タスク別に申請書に明確にした。また、足底センサで支持脚の膝関節を折らない制御、重心が設定範囲内にある場合に挙動する制御等の検証結果を示した。

総合機構は、本品の種々の入力に対する出力が適切に規定及び検証されたと考え、申請者の対応に特段の問題はないと判断した。

## 【使用方法】

### ＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法については、検証試験は不要として、使用方法に関する資料は省略された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の使用方法は有効性及び安全性に係る重要な要素と考えるが、適切な非臨床モデルがないことから、臨床試験の結果を踏まえ、設定されている使用方法の妥当性を判断することとした（「へ。臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」＜総合機構における審査の概略＞「(5) 治療プログラム、使用方法について」参照）。

## ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、医療機器の意図する性能及び機能について定めた第 3 条に対する適合性については、前述のロ項の【性能】の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、当初申請者が実施した評価項目では、信号入力からアシストするまでの応答時間に関する評価が不十分であると判断した。これに対して、申請者は新たに駆動系の応答性能に関する試験を追加実施した。また、本品の性能及び安全性に関する規格に設定した BES 計測に関する性能について、申請者が本品の性能として設定した規格が確保されていることに対する検証試験が不足していると判断した。これに対して、申請者は、同相除去比（CMRR）、入力インピーダンス及び周波数特性に関する試験を追加実施した。追加提出された当該試験結果について審査した結果、総合機構は特段の問題はないと判断した。

また、総合機構は、最終的な残留リスクの開示について定めた第 2 条第 4 号及び医療機器の有効性について定めた第 6 条に対する適合性については、後述のへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、当初申請者が設定した事項だけでは不十分であると判断した。臨床試験で得られた有効性及び安全性のデータを、臨床試験の限界点も含めて開示し、適切な患者選択とリスクとベネフィットを考慮した使用を促すための情報を添付文書等に記載することを求めた。申請者は了承した。

さらに、総合機構は、医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を想定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施

を想定しているか) を定めた第 1 条に対する適合性については、後述のへ項の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、当初申請者が設定した事項だけでは不十分であると判断し、適切な使用方法に関して治療実施マニュアル等を整備するよう求めた。申請者は了承した。

## ニ. リスクマネジメントに関する資料

### 〈提出された資料の概略〉

本品のリスクマネジメントに関する資料については、ISO14971「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

### 〈総合機構における審査の概要〉

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ホ. 製造方法に関する資料

### 〈提出された資料の概略〉

本品の製造方法に関する資料として、品質管理に関する資料が提出された。本品は非滅菌品であるため、滅菌方法に関する資料は省略された。

### 〈総合機構における審査の概要〉

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

### 〈提出された資料の概略〉

臨床試験に関する資料として、国内医師主導治験として実施された臨床試験の成績が提出された。当該臨床試験は、本品を短期間、間欠的に装着して歩行運動を繰り返す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ことを目的として、国内 9 施設において 2013 年 3 月 6 日（最初の同意取得日）～2014 年 8 月 8 日（最後の追跡終了日）に実施された、無作為化比較対照 2 期クロスオーバー試験である。

対象患者は、希少性神経・筋難病疾患（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、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）における両下肢障害により歩行機能が低下した患者とされた。主な患者選択基準、除外基準の概要は表 2 のとおりである。

表 2 臨床試験における主な患者選択基準・除外基準の概要

<p>選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・満 18 歳以上の患者</li> <li>・過去 3 か月間急激な歩行症状の変化がない患者</li> <li>・両下肢障害による歩行不安定症のため、杖、歩行器等を使わず、掴まらず、10m を安全に自立歩行できない患者で、軽介助があるか、掴まるか、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）</li> <li>・体重 40～100kg、身長 150～190cm であり本品の装着が可能な患者</li> </ul>
<p>除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・人工呼吸器、呼吸補助装置、酸素療法を行っている患者、これらが必要と判断される患者</li> <li>・労作時呼吸困難や心不全によって歩行運動療法の実施が困難と判断される患者</li> <li>・変形性股関節症、変形性膝関節症、変形性脊椎症、側弯症等の骨格系の変形が高度であり歩行運動療法の実施が困難と判断される患者</li> <li>・該当する神経・筋疾患以外の脳、脊髄、末梢神経、筋の疾患で歩行障害をきたした患者</li> <li>・歩行運動療法の実施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</li> <li>・重篤な肝障害、腎障害、心血管疾患を有する患者</li> <li>・根治していない悪性腫瘍がある患者</li> <li>・以下の治療を前観察期の 2 か月以内に始めたか中止した患者              新規の下肢に対する歩行リハビリテーションプログラム、皮膚塗布、吸入など局所投与以外のステロイド剤投与、リルゾール投与、パルプロ酸ナトリウム投与、対象疾患に対するあらゆる進行抑制効果を狙った薬物投与</li> <li>・前観察期より 3 か月以内に骨折、打撲、外傷、その他合併症により入院治療を必要とした患者</li> <li>・妊娠中の患者、妊娠している可能性のある患者、試験期間中に妊娠を希望する患者</li> <li>・皮膚疾患により電極を貼付できない患者</li> <li>・前観察期に CVC モードによるアシストで股関節、膝関節運動を行えない患者、床反力センサが動作しない患者</li> <li>・1 年以内に HAL 福祉用等を装着し歩行運動療法をした患者</li> </ul>

対象患者は A 群と B 群に分けられ、「治療期 1」「治療期 2」の 2 期の歩行運動療法を行った。「治療期 1」では本品を装着せず専用ホイスト（図 4）を用いた。「治療期 2」では本品

を装着しつつ専用ホイストを用いた。A 群では治療期 1→治療期 2 の順に実施され、B 群では治療期 2→治療期 1 の順に実施された。臨床試験のスケジュールの概要を図 5 に示す。

専用ホイストは、牽引紐で患者を吊上げつつ移動可能であり、評価における対照となると同時に、転倒予防等の安全性確保を目的として、本品の使用時・非使用時を問わず、治療及び歩行機能評価時において常に使用された。牽引紐は転倒時に体を保護できる程度にたるませるが、運動療法時に体重を免荷することで効果を高めると判断できる場合は適時調整可能とされた。



図 4 専用ホイスト

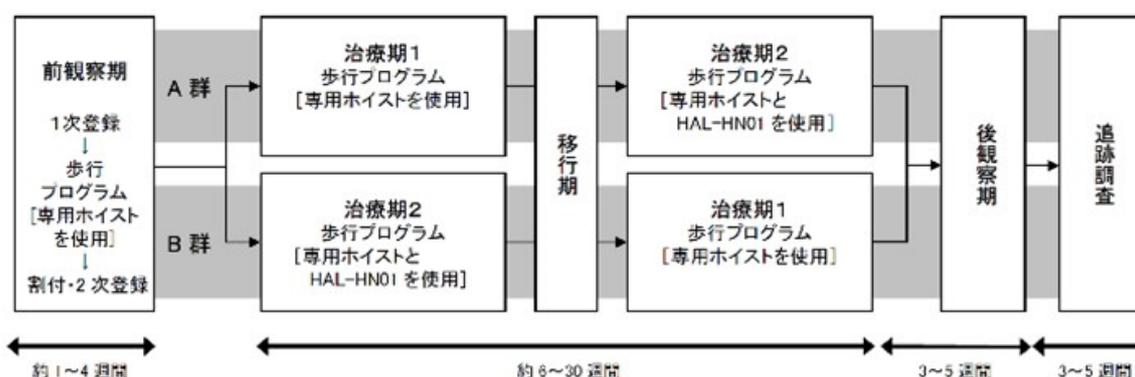


図 5 臨床試験のスケジュールの概要

各治療期の治療における歩行プログラムは、以下のように行われた。

- ・1 日 1 回 40 分 (ウォームアップ 5 分、歩行練習、クールダウン (四肢、体幹ストレッチ)、

休息は 20 分を超えないこと)。

- ・ 13 週以内に 9 回実施。ただし 1 週目は週 3 回まで可 (連日不可)、2 週目以降は週 4 回まで可 (3 日連続不可)。よって最短 3 週、最長 13 週で治療期が終了となる。
- ・ 治療期の間の移行期は 1~3 週。

歩行機能等の評価は、各治療期の最初の治療実施日の治療開始前と、最後の治療実施日から 1~3 日後に行われた。また、各症例の最後の治療実施日 (A 群は治療期 2、B 群は治療期 1 の最後の日) から 4 週 (±1 週) 後にも評価が行われた。さらに 4 週 (±1 週) 後に有害事象等の追跡観察を行った。

有効性の主要評価項目は、2 分間歩行テスト (2 分後のつま先の位置までの距離) とされ、A 群の治療期 1 (ホイスト) での変化率から治療期 2 (本品とホイスト) での変化率を引いたものを  $d_1$ 、B 群の治療期 2 (本品とホイスト) での変化率から治療期 1 (ホイスト) での変化率を引いたものを  $d_2$  とし、 $(d_1 - d_2) / 2$  を治療効果として  $d_1/2$  と  $d_2/2$  に差がないという帰無仮説に対し検定 (有意水準両側 5%) を行い、有意差があり治療効果が負であれば、A 群と B 群を合わせて治療期 1 より治療期 2 の変化率が大きいと考えられることから、本品の治療効果があるとされた。

有効性の副次評価項目は、①10m 歩行テスト (可能な限り速いスピードで歩行した時の 2m から 8m の歩行速度及び歩数)、②患者自身による主観的歩行評価 (表 3)、③医療従事者による歩行評価 (表 4)、④徒手筋力テスト (表 5)、⑤ADL (Activities of Daily Living) 評価 (表 6) が設定され、主要評価項目と同様に治療効果  $(d_1 - d_2) / 2$  の解析が行われた。また、⑥操作者の評価 (表 7) 及び装着時間の計測が行われた。

表 3 患者自身による主観的歩行評価 (視覚アナログ尺度による)

歩行時の疲労感	想像できる最高に強い疲労感を 100 とする
歩行時の足の軽さ	想像できる最高に足が軽い状態を 100 とする
歩行時の安定性	想像できる最高に安定した歩行を 100 とする
歩行時の安心感	想像できる最高に安心な状態を 100 とする
歩行時の楽しさ	想像できる最高に歩行が楽しい状態を 100 とする

表 4 医療従事者による歩行評価

立脚期	体幹の前屈又は後屈	(共通) -3：著明な悪化 -2：中等度の悪化 -1：軽度悪化 0：変化なし +1：軽度改善 +2：中等度改善 +3：著明な改善
	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	体幹の屈曲	
	体幹の側方への屈曲	
	骨盤挙上	
	側方への骨盤回旋	
	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	

表 5 徒手筋力テスト

股関節屈曲	右	(共通) 0：筋の収縮なし 1：筋収縮はあるが関節が動かない 2：重力に抗しない運動可能 3：重力に抗して可動域全体にわたって運動可能 4：重力と低い抵抗に抗して、可動域全体にわたって運動可能 5：正常
	左	
股関節伸展	右	
	左	
膝関節屈曲	右	
	左	
膝関節伸展	右	
	左	
足関節背屈	右	
	左	
足関節底屈	右	
	左	

表 6 ADL 評価 (Barthel index)

食事	10	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終わる
	5	部分介助 (たとえば、おかずを細かく切ってもらう)
	0	全介助
車椅子から ベッドへの 移動	15	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む (非行自立も含む)
	10	軽度の部分介助又は監視を要する
	5	座ることは可能であるがほぼ全介助
	0	全介助又は不可能
整容	5	自立 (洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)
	0	部分介助又は不可能
トイレ動作	10	自立、衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む
	5	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する
	0	全介助又は不可能
入浴	5	自立
	0	部分介助又は不可能
歩行	15	45m 以上の歩行、補装具 (車椅子、歩行器は除く) の使用の有無は問わない
	10	45m 以上の全介助歩行、歩行器の使用を含む
	5	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能
	0	上記以外
階段昇降	10	自立、手すりなどの使用の有無は問わない
	5	介助又は監視を要する
	0	不能
着替え	10	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む
	5	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える
	0	上記以外
排便コント ロール	10	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能
	5	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む
	0	上記以外
排尿コント ロール	10	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能
	5	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む
	0	上記以外

表7 操作者の評価

機器の操作性全体評価	(共通)	
事前準備時における評価		
装着時における評価		1：使い易い
歩行時における評価		2：普通
取り外し時における評価		3：使いにくい
片付け時における評価		

安全性評価として、有害事象、不具合、動作モニタリングデータにおけるエラーの発現状況の調査、血圧、脈拍数、心電図の測定及び異常（血圧：収縮期 140 mmHg 以上又は拡張期 90 mmHg 以上又は収縮期 90 mmHg 未満、脈拍数：110 bpm 以上又は 50 bpm 未満、心電図：医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日付け薬安第 80 号通知）による判定）の有無の確認が行われた。

併用療法として、局所投与以外のステロイド剤、リルゾール、パルプロ酸ナトリウム、治療対象疾患に対するあらゆる進行抑制効果を狙った薬物は、前観察期（治療期の 1～4 週間前）から 1 日の投与量を変更しない限り使用可能とされた。また、下肢に対する新規歩行リハビリテーション以外のリハビリテーション、入院患者の運動量確保のリハビリテーション、疼痛緩和のリハビリテーションは実施可能とされた。

目標症例数は、臨床試験実施施設の HAL 福祉用等における使用経験で得られた改善率に基づき 30 例（A 群 15 例、B 群 15 例）と設定された。実際の組入れ状況は、同意取得 33 例、選択基準、除外基準等に適合する 1 次登録 31 例、動作確認テストに適合する 2 次登録 30 例（A 群 15 例、B 群 15 例）であった。安全性解析集団はホイスト又は本品を 1 回でも装着した症例として 1 次登録と同じ 31 例とされた。有効性解析集団は 24 例（A 群 13 例、B 群 11 例）とされた。有効性解析集団の疾患の内訳を表 8 に示す。試験完了は 22 例（A 群 11 例、B 群 11 例）であった。同意取得からの症例数の推移及び中止理由は図 6 のとおりである。前観察期中止例 1 例は体重が基準に合致しなかったものである。有効性解析集団の不採用は A 群 B 群合わせて 6 例あり、2 分間歩行テストの欠測<sup>\*1</sup>が 4 例（症例 █████ (A 群)：床反力センサが反応せず患者自身が中止を申し出、症例 █████ (B 群)：臀部打撲等により来院できず実施間隔が中止基準の 3 週間を超過、症例 █████ (B 群)：肺炎による他院入院、症例 █████ (B 群)：変形性膝関節症に伴う継続困難）であり、2 分間歩行テストの測定に問題が認められた症例が 2 例（症例 █████ (A 群)：Visit 3（3 回目の来訪）と Visit 4（4 回目の来訪）の 2 分間歩行テストの値が 2 倍以上異なり計測間違いと判断（Visit 24 まで進捗）、症例 █████ (B 群)：治療中にウイルス性胃腸炎による有効性評価に影響を与えるほどの体力低下があったと判断（完了例））であった。有効性解析集団に採用した中止例は 2 例（症例 █████

\*1 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：欠側）

■■■(A群)：右膝蓋骨骨折のため Visit 24 (後観察期) の歩行評価が困難、症例■■■■(A群)：  
脳梗塞による死亡 (後観察期後)) であった。

表 8 有効性解析集団の疾患内訳

疾患	A 群 (例)	B 群 (例)	計 (例)
脊髄性筋萎縮症	3	2	5
球脊髄性筋萎縮症	2	0	2
筋萎縮性側索硬化症	1	0	1
シャルコー・マリー・トゥース病	1	2	3
遠位型ミオパチー	2	3	5
封入体筋炎	1	0	1
先天性ミオパチー	0	0	0
筋ジストロフィー	3	4	7
合計	13	11	24