

中止理由

- ①：被験者より治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, 10, 11に該当する事象が治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、治験の継続が困難となった場合
- ⑤：治験責任医師等が有効性評価又は安全性確保の上で、治験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合
- ⑥：治験開始後、被験者が対照症例でないことが判明した場合
- ⑦：被験者が治験責任医師の指示を守らないことが判明した場合

図6 症例数の推移及び中止理由

(1) 有効性主要評価項目

治療期1（ホイスト）、治療期2（本品とホイスト）の2分間歩行テストの改善率は、A群治療期1：9.30%、A群治療期2：9.99%、B群治療期1：5.44%、B群治療期2：24.87%（B群は治療期2を先に実施）であった。治療効果 $(d_1 - d_2) / 2$ は $-10.07 \pm \blacksquare\%$ ($p = 0.037$ 、t検定) であり、 $d_1/2$ と $d_2/2$ に有意差があり主要評価項目が達成された。2分間歩

行テストの結果を表9にまとめる。

表9 2分間歩行テストの結果（平均±標準偏差）

	A 群	B 群
ベースライン (m)	[REDACTED]	
前期*1直後 (m)	[REDACTED]	
前期*1変化量 (m)	[REDACTED]	
前期*1変化率 (%)	9.30± [REDACTED] (治療期 1)	24.87± [REDACTED] (治療期 2)
後期*2直前 (m)	[REDACTED]	
後期*2直後 (m)	[REDACTED]	
後期*2変化量 (m)	[REDACTED]	
後期*2変化率 (%)	9.99± [REDACTED] (治療期 2)	5.44± [REDACTED] (治療期 1)
全期*3変化率 (%)	16.81± [REDACTED]	41.94± [REDACTED]
4週後 (m)	[REDACTED]	
4週後変化量*4 (m)	[REDACTED]	
4週後変化率*4 (%)	[REDACTED]	

*1 前期：A 群治療期 1（ホイスト）、B 群治療期 2（本品とホイスト）

*2 後期：A 群治療期 2（本品とホイスト）、B 群治療期 1（ホイスト）

*3 全期：ベースラインから後期末まで

*4 後期末からの変化

(2) 有効性副次評価項目

①10m 歩行テストでの速度の結果を表10に示す。治療効果 $(d_1 - d_2) / 2$ は $-9.14 \pm$ [REDACTED] % ($p =$ [REDACTED]、t 検定) であり $d_1/2$ と $d_2/2$ に有意差はなかった。10m 歩行テストでの歩数の結果を表11に示す。治療効果は $1.1 \pm$ [REDACTED] % ($p =$ [REDACTED]、t 検定) であり有意差はなかった。

表10 10m 歩行テスト（速度）の結果（平均±標準偏差）

変化率	A 群	B 群
前期*1 (%)	[REDACTED]	
後期*2 (%)	[REDACTED]	
全期*3 (%)	[REDACTED]	

*1 前期：A 群治療期 1（ホイスト）、B 群治療期 2（本品とホイスト）

*2 後期：A 群治療期 2（本品とホイスト）、B 群治療期 1（ホイスト）

*3 全期：ベースラインから後期末まで

表 11 10m 歩行テスト（歩数）の結果（平均±標準偏差）

変化率	A 群	B 群
前期*1 (%)		
後期*2 (%)		
全期*3 (%)		

*1 前期：A 群治療期 1（ホイスト）、B 群治療期 2（本品とホイスト）

*2 後期：A 群治療期 2（本品とホイスト）、B 群治療期 1（ホイスト）

*3 全期：ベースラインから後期末まで

②患者自身による主観的歩行評価、③医療従事者による歩行評価、⑤ADL 評価について、本品の治療効果はいずれの項目も有意ではなかった。④徒手筋力テストについては股関節屈曲（左）で治療効果が有意（ $\blacksquare \pm \blacksquare\%$ 、 $p = \blacksquare$ 、Mann-Whitney U 検定）であったが、その他の 11 項目の個々の治療効果はいずれも $p \geq \blacksquare$ （Mann-Whitney U 検定）であり有意でなかった。

⑥操作者の評価について、使いにくさのスコアの合計は 1 回目の使用から 9 回目の使用までの遷移として \blacksquare 、 \blacksquare であった。 \blacksquare また、電極貼付けを含まない装着完了までの平均時間は、5 回目 \blacksquare 分 \blacksquare 秒、7 回目 \blacksquare 分 \blacksquare 秒、9 回目 \blacksquare 分 \blacksquare 秒であった。

(3) 安全性評価

1) 全有害事象

有害事象は A 群 15 例中 13 例（86.7%）に 42 件、B 群 15 例中 14 例（93.3%）に 59 件発生した（表 12）。

表 12 全有害事象

	A 群（15 例中）			B 群（15 例中）		
	例数	件数	%	例数	件数	%
全体	13	42	86.7	14	59	93.3
胃腸炎	1	1	6.7	0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0.0	1	1	6.7
陰部ヘルペス	0	0	0.0	1	1	6.7
インフルエンザ	0	0	0.0	1	1	6.7
鼻咽頭炎	4	6	26.7	5	6	33.3
咽頭炎	1	1	6.7	0	0	0.0
肺炎	2	2	13.3	1	1	6.7
足部白癬	1	1	6.7	0	0	0.0
気道感染	1	1	6.7	0	0	0.0
食欲減退	1	1	6.7	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	1	1	6.7
脳梗塞	1	1	6.7	0	0	0.0

感覚鈍麻	0	0	0.0	1	3	6.7
上室性期外収縮	0	0	0.0	1	1	6.7
高血圧	0	0	0.0	1	1	6.7
下大静脈血栓症	0	0	0.0	1	1	6.7
喉頭浮腫	0	0	0.0	1	1	6.7
上気道の炎症	0	0	0.0	1	1	6.7
上腹部痛	1	1	6.7	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	6.7
齲歯	1	1	6.7	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	1	1	6.7
口内炎	1	1	6.7	0	0	0.0
歯痛	2	2	13.3	0	0	0.0
大腸ポリープ	0	0	0.0	1	1	6.7
胆嚢炎	0	0	0.0	2	2	13.3
寒冷蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	6.7
接触性皮膚炎	2	2	13.3	3	3	20.0
紅斑	0	0	0.0	1	1	6.7
過角化	1	1	6.7	0	0	0.0
発疹	1	1	6.7	0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	1	6.7	0	0	0.0
皮膚剥脱	0	0	0.0	1	1	6.7
関節痛	1	1	6.7	4	4	26.7
背部痛	3	3	20.0	4	4	26.7
筋骨格痛	1	1	6.7	0	0	0.0
筋肉痛	4	4	26.7	6	6	40.0
頸部痛	0	0	0.0	2	2	13.3
変形性関節症	0	0	0.0	1	1	6.7
骨粗鬆症	0	0	0.0	1	1	6.7
四肢痛	1	1	6.7	0	0	0.0
発育性股関節形成不全	1	1	6.7	0	0	0.0
疲労	0	0	0.0	1	1	6.7
疼痛	0	0	0.0	2	3	13.3
転倒	2	2	13.3	2	2	13.3
靭帯捻挫	0	0	0.0	1	1	6.7
膝蓋骨骨折	1	1	6.7	0	0	0
擦過傷	0	0	0.0	2	2	13.3
挫傷	3	4	20.0	2	2	13.3
合計	39*	42	—	55*	59	—

* 各項目の例数の合計であるため全体の例数と一致しない。

これらのうち治療期に発生した有害事象は、治療期1（ホイスト）に16例（55.2%）31件、治療期2（本品とホイスト）に24例（80.0%）42件であった（表13）。なお、治療期外の有害事象（表12から表13を引いたもの）は28件あり、筋肉痛4件、背部痛3件、

関節痛 2 件、転倒 1 件、靭帯捻挫 1 件、膝蓋骨骨折 1 件、挫傷 1 件、過角化 1 件、発疹 1 件等であった。

表 13 治療期に発生した有害事象

	治療期 1 (29 例中)			治療期 2 (30 例中)		
	例数	件数	%	例数	件数	%
全体	16	31	55.2	24	42	80.0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0.0	1	1	3.3
陰部ヘルペス	1	1	3.4	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	1	1	3.3
鼻咽頭炎	7	7	24.1	3	3	10.0
肺炎	0	0	0.0	2	2	6.7
足部白癬	1	1	3.4	0	0	0.0
気道感染	0	0	0.0	1	1	3.3
不眠症	0	0	0.0	1	1	3.3
感覚鈍麻	1	2	3.4	1	1	3.3
上室性期外収縮	1	1	3.4	0	0	0.0
高血圧	1	1	3.4	0	0	0.0
喉頭浮腫	0	0	0.0	1	1	3.3
上気道の炎症	0	0	0.0	1	1	3.3
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	3.3
便秘	1	1	3.4	0	0	0.0
齲歯	1	1	3.4	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	1	1	3.3
歯痛	0	0	0.0	2	2	6.7
接触性皮膚炎	1	1	3.4	4	4	13.3
紅斑	0	0	0.0	1	1	3.3
脂漏性皮膚炎	1	1	3.4	0	0	0.0
皮膚剥脱	0	0	0.0	1	1	3.3
関節痛	3	3	10.3	0	0	0.0
背部痛	2	2	6.9	2	2	6.7
筋骨格痛	0	0	0.0	1	1	3.3
筋肉痛	1	1	3.4	5	5	16.7
頸部痛	1	1	3.4	1	1	3.3
変形性関節症	0	0	0.0	1	1	3.3
骨粗鬆症	1	1	3.4	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	1	1	3.3
発育性股関節形成不全	1	1	3.4	0	0	0.0
疲労	0	0	0.0	1	1	3.3
疼痛	1	2	3.4	1	1	3.3
転倒	2	2	6.9	1	1	3.3
擦過傷	0	0	0.0	2	2	6.7
挫傷	1	1	3.4	4	4	13.3
合計	29*	31	—	42*	42	—

* 各項目の例数の合計であるため全体の例数と一致しない。

2) 死亡例

死亡は1例報告された（症例■■■■）。治療期1、治療期2及び後観察期の終了から約1か月後に脳梗塞により死亡した。本品使用後約7週、最後の歩行テストから約4週経過後の発生であることから、因果関係は否定された。

3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象（死に至るもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常・先天性欠損を来すもの、その他医学的に重要な状態）は、上記の死亡例を含めて4例5件報告され、いずれも因果関係は否定された（表14）。

表14 重篤な有害事象

事象	概要
脳梗塞 (症例■■■■)	上記死亡例と同一。
右膝蓋骨骨折 (症例■■■■)	治療期1、2の終了後、自宅で電動昇降椅子より立ち上がる際にストッパーをかけ忘れ、膝折れ、膝から落ち転倒した。約1か月後に軽快し退院した。
肺炎 (症例■■■■)	治療期1の終了後、治療期2中に肺炎を発症し、約10日後に回復した。
肺炎及び喉頭浮腫 (症例■■■■)	治療期2中にインフルエンザに続発した肺炎を発症し、喉頭浮腫及び大量の喀痰を認めたため気管切開術を施行した。約1か月後に回復し集中治療室から一般病棟に転室した。

4) 本品との因果関係を否定できない有害事象

因果関係を否定できない有害事象はA群15例中4例（26.7%）に6件、B群15例中10例（66.7%）に13件発生し（表15）、合計30例中14例（46.7%）に19件であった。これらはすべて軽度（通常の日常生活が妨げられない程度）と判定された。

表 15 因果関係を否定できない有害事象

	A 群 (15 例中)			B 群 (15 例中)		
	例数	件数	%	例数	件数	%
全体	4	6	26.7	10	13	66.7
接触性皮膚炎	1	1	6.7	2	2	13.3
紅斑	0	0	0.0	1	1	6.7
皮膚剥脱	0	0	0.0	1	1	6.7
関節痛	0	0	0.0	1	1	6.7
背部痛	1	1	6.7	1	1	6.7
筋肉痛	1	1	6.7	3	3	20.0
変形性関節症	0	0	0.0	1	1	6.7
四肢痛	1	1	6.7	0	0	0.0
疼痛	0	0	0.0	1	1	6.7
転倒	1	1	6.7	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	2	2	13.3
挫傷	1	1	6.7	0	0	0.0
合計	6*	6	—	13*	13	—

* 各項目の例数の合計であるため全体の例数と一致しない。

因果関係を否定できない有害事象のうち治療期に発生した事象は、治療期 1（ホイス）には 29 例中 2 例（6.9%）に 2 件、治療期 2（本品とホイス）には 30 例中 12 例（40.0%）に 15 件であった（表 16）。治療期 2 において筋肉痛、身体の痛み、皮膚障害等が多い傾向であった。なお、因果関係を否定できない有害事象は、治療期 1 にも本品との因果関係に基づき判定されている（ホイスとの因果関係でない）。治療期外に発生した因果関係を否定できない有害事象は、筋肉痛 1 件、転倒 1 件であった。

表 16 治療期に発生した因果関係を否定できない有害事象

	治療期 1 (29 例中)			治療期 2 (30 例中)		
	例数	件数	%	例数	件数	%
全体	2	2	6.9	12	15	40.0
接触性皮膚炎	1	1	3.4	2	2	6.7
紅斑	0	0	0.0	1	1	3.3
皮膚剥脱	0	0	0.0	1	1	3.3
関節痛	1	1	3.4	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	2	2	6.7
筋肉痛	0	0	0.0	3	3	10.0
変形性関節症	0	0	0.0	1	1	3.3
四肢痛	0	0	0.0	1	1	3.3
疼痛	0	0	0.0	1	1	3.3
擦過傷	0	0	0.0	2	2	6.7
挫傷	0	0	0.0	1	1	3.3
合計	2*	2	—	15*	15	—

* 各項目の例数の合計であるため全体の例数と一致しない場合がある。

5) 不具合

不具合は22件報告され、これらに伴う有害事象はなかった。背面モジュール又はコントローラ異常による停止が1例1件、背面モジュール又はコントローラ異常による使用不能が1例1件、関節部異常音が1例1件、本体とコントロールパネルの異常停止が1例1件、下肢カフのネジが硬いが1例1件、エラーによる停止が1例4件、スライドプレート剥落が1例1件、バッテリー警告なく電源断が1例1件、結束バンド破損が1例1件、腰部フレームずれが1例7件、下肢カフ開閉部脱落が1例1件、大腿支柱ロックレバー緩みが1例1件、画面表示消失が1例1件であった。

6) 動作モニタリングデータ（エラー履歴）

動作モニタリングデータにおいてエラーは202件報告された（表17）。うち170件は生体電位信号の異常であった。

表17 エラー発現例数及び件数（30例中）

エラー	例数	件数	%
背面モジュール又はコントローラ異常	2	4	6.7
パワーユニット異常・右股関節	2	2	6.7
パワーユニット異常・左股関節	2	2	6.7
パワーユニット異常・右膝関節	4	8	13.3
パワーユニット異常・左膝関節	1	1	3.3
センサシューズ接続異常・右足	5	6	16.7
センサシューズ接続異常・左足	4	5	13.3
センサシューズ故障・右足	1	3	3.3
生体信号異常・右股関節	12	26	40.0
生体信号異常・左股関節	12	25	40.0
生体信号異常・右膝関節	17	74	56.7
生体信号異常・左膝関節	13	45	43.3
バッテリー残量なし	1	1	3.3

7) その他

治療前後で血圧及び脈拍数の変動はなく、治療期による有意差は認められなかった。中等度（通常の日常生活に一部支障をきたす程度）の高血圧が1例1件発現したが、因果関係を否定され、薬剤治療により回復した。心電図の異常所見は治験中14例で認められたが問題なしと判断され、治療期前後の「異常あり」の頻度において治療期間での差はなかった。

(4) 試験検体

臨床試験で使用した検体に不具合等への対応を含めて改良が行われたため申請品目と差

分がある（表 18）。臨床試験の成績に影響するものではなく、安全性試験を最新の構成にて実施し合格した旨が報告された。

表 18 臨床試験検体に対して行われた変更

変更部位	変更内容
各部基板	内部基板間通信に関連する信号の精度向上により、動作時のノイズによる通信不良発生率を低減した。
各部基板	生体電位信号ケーブルの本体内部コネクタ形状を Knee と Hip で異なる形状とし、組立時のフルプルフ対策とした。
各部基板	電子部品の製造中止対応と、EMC 対策のための調整を行った。
ソフトウェア	基板の更新に対応するためのソフトウェアの更新を行った。
ソフトウェア	ソフトウェアのバグフィックスを行った。なお、当該バグは使用時には顕現していない。
ソフトウェア	保守のための情報をサーバにアップロードする機能（リモートサポート機能）に対応した。本品の通常使用には影響しない。
ソフトウェア	外部モニタに機体の動作状態を表示させるための機能に対応した。本品の通常使用には影響しない。
足関節	端部形状の微調整と加工精度の向上により、部品の遊びを低減し、鳴りを少なくした。
カフ	固定ネジ穴の加工方法を指定し、加工方法によるバラツキをなくし変形を防止した。
カフ	開閉軸の固定構造を調整し、軸の抜け防止対策を行った。
背面モジュール	バッテリーパック固定用のスライドプレートを一体成型として、剥がれ対策を行った。
背面モジュール	背面モジュール固定用の結束バンド用の穴位置を調整し、バンドの破断が起きないように対策した。
腰フレーム	腰幅調整機構を改良し、固定力を向上させた。
腰フレーム	一部のネジが緩む問題があったため、当該部位の構造の見直しを行い、ネジの緩みを低減した。
コントローラ	コントローラケースのケーブル固定機構を見直し、引っ張りに対する耐力を強化した。
コントローラ	液晶パネル製造中止対策として基板の修正と、ケースの修正を行った。
コントローラ	コントローラケーブルが長い、短いという双方の意見を考慮しケーブルの延長と、ケースへのケーブル留めの追加を行った。
脚部フレーム	長期使用の際に摩耗する可能性のある部位（軸受部、内外転調整部）について、耐摩耗性を向上させた。
脚部フレーム	下腿脚長調整部位が使用中にずれる問題を低減するための形状調整を行った。
ベルト	ベルト強度の向上と、固定方法の調整を行い、装着者と機体の固定力を向上した。
センサシューズ	本体とのコネクタの活線挿抜に対応した。
充電器	充電器の修了判定条件の調整。バッテリーパックの自己セルバランス調整能力を確実に働かせるため、充電終了電圧を微調整した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

なお、本品は構造、原理において新規性があること、希少疾病を対象としており、臨床試験における十分なデータ収集が困難であること、評価手法として既存の明確に定まった基準が確立されていないことから、現時点では試行的評価とならざるを得ないと考えられる。したがって、本品の審査にあたっては、収集された臨床試験の成績のみで本品の有効性、安全性を十分に評価することが困難であるものの、希少疾病に対する臨床上のベネフィットを念頭に、現時点で評価されている点、未評価に留まる点を明確にした上で、承認後に収集される使用成績評価等のデータにより治療プログラムの最適化を行うという前提において、リスクとベネフィットとのバランスを総合的に評価し、承認の可否について審査を行う方針とした。

(1) 対象患者を一括して評価する妥当性について

臨床試験では8疾患を一括して評価しており、疾患ごとの分析等はなく、先天性ミオパチーは0例、封入体筋炎と筋萎縮側索硬化症はそれぞれ1例の登録であり、一番多く登録された筋ジストロフィーも7例であった(表8)。総合機構は、対象疾患の希少性から個々の疾患について十分な症例数を確保することが困難であったと考えられる点も念頭に、8疾患を一括して評価することの妥当性について、以下の観点から検討した。

- 1) 共通の奏効機序について
- 2) 歩行機能低下の進行度について
- 3) 主力モードであるCVCで用いる生体電位信号の測定について

1) 共通の奏効機序について

総合機構は、8疾患における歩行機能低下の病因、症状の特徴、類似性を踏まえた本品の対応可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、次のように回答した。対象疾患は運動単位(motor unit)を構成する下位運動ニューロン又は筋の障害を主とした疾患であり、筋萎縮と筋力低下が緩徐に進行し、歩行機能が徐々に低下する。下肢の著しい痙縮が認められないこと、小脳症状や錐体外路症状などがないことも共通する。これらの疾患に対する歩行に関する既存療法の意義は脊髄性筋萎縮症診療マニュアル²、筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン³、シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル⁴、デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン⁵等においても示されている。本品ではこれらの疾患による歩行機能低下に対して、運動単位電位に対応する生体電位信号を利用して下肢関節運動をアシストするトルクを発生させ、運動をアシストしつつ歩行を行うことで、既存療法と比較してより大きな歩行機能改善効果を得ることが期待できる。

総合機構は、次のように考える。8 疾患には筋萎縮性側索硬化症を除き上位運動ニューロン障害を含まず、下位運動ニューロン又は筋の障害によって生じた筋力低下に伴う歩行機能低下という共通性がある。これらに対する既存療法の奏効機序は、廃用に対する筋力回復、歩行動作の学習というメカニズムにおいて共通すると想定される。また、現行のガイドライン等において歩行機能低下に対する既存療法の意義が示されている疾患であり、本品による治療の効果が期待できると考える。この観点から 8 疾患への本品を用いた治療による歩行機能の改善を一括して評価することは可能と考える。本品の臨床的位置付けは、8 疾患の異なる病因そのものに奏効するものではないが、8 疾患による歩行機能低下に対して、生体電位信号を利用して歩行動作へのアシストを加えて歩行運動を繰り返し行うことで、通常の方法より効果的に改善効果を得ることを期待したものと考えられる。

なお、筋萎縮性側索硬化症については一般には上位運動ニューロン障害（痙縮等）もあり、臨床試験の組入れにおいて下肢症状が緩徐に進行する型に限定され、上位運動ニューロン障害が優位な場合は除外された。したがって総合機構は、添付文書の重要な基本的注意において、上位運動ニューロン障害が優位な筋萎縮性側索硬化症での有効性、安全性が確認されていない旨を記載することが適切と判断し、申請者の同意を得た。

2) 歩行機能低下の進行度について

総合機構は、8 疾患において様々な進行度（病期）が想定され、有効性が期待できない、又はリスクが高まる病期も想定される中で、適切な対象病期、例えば臨床試験の対象とされた歩行機能低下の進行度（10m を自立歩行できず、介助や歩行器等を使うことで 10m 以上歩行可能）等を設定する必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、次のように回答した。臨床試験においては評価対象として適切な歩行障害の患者を対象とするため、10m を自立して歩行できないが、掴まったり、杖など何らかの補助があると、10m 以上の歩行が可能となる水準を選択基準に設定して有効性を検証した。より早期、又は進行期にも効果がある可能性はあるが、それらの患者におけるデータは臨床試験では得られていない。

総合機構は、申請者の回答に基づき、臨床試験の対象とされた歩行機能低下の進行度よりも早期、あるいはより進行してしまった時期のデータが得られていない点を考慮し、「(4)使用目的又は効果について」にて後述するように、使用目的又は効果において歩行の介助又は歩行補助具を要する患者が対象であることを明示すると共に、有効性及び安全性のデータが上記の歩行機能低下の進行度の患者に限られる旨を添付文書の「使用目的又は効果に関連する使用上の注意」に記載することが適切と考え、申請者の同意を得た。総合機構は、歩行機能低下の進行度を揃えた患者選択を行うことで、8 疾患に共通して奏効が期待され、一括して評価することが可能と考える。

3) 主力モードである CVC で用いる生体電位信号の測定について

総合機構は、対象疾患に対して本品の有する生体電位信号の測定性能の適切性（健康人より弱まる生体電位信号に対応できるか、神経原性疾患と筋原性疾患のいずれにも対応できるか、筋萎縮性側索硬化症等で見られる不随意の活動電位や筋強直性ジストロフィーでのミオトニア放電が混入した状況下で誤作動を起こさないか等）について申請者に説明を求めた。

申請者は、次のように回答した。本品の対象疾患のうち筋原性疾患（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）では、運動単位電位は小さくなる特徴がある。神経原性疾患（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）では、運動単位電位がまばらとなる可能性があるが、表面電極で測定した場合や筋萎縮が進んだ場合は測定される活動電位も小さくなる。本品は運動単位電位を生体電位信号として検出しているが、対象疾患において想定される測定された生体電位信号の振幅の大小及び信号の密度の違いに対し、フィルタ及び感度レベルの選定によって調整し、対応が可能である。臨床試験においては、組入れ基準を満たした筋原性及び神経原性いずれの疾患の症例においても、生体電位信号を検出し、CVC モードに基づく動作が可能であることを前観察期において全症例（31 例）で確認できた。不随意の筋収縮等による生体電位信号に対しては、トルクチューナ及びトルクリミットにより、アシストトルクに変換する際に、誤動作と感じない強さのアシストトルクに抑えることで対応が可能である。また、フィルタにより不随意の筋収縮等による生体電位信号を除去する設定も可能である。なお、筋強直性ジストロフィーは臨床試験において 2 例登録されたが、随意収縮を検出し治療を実施することが可能であった。

総合機構は、申請者の回答と、2)において述べた患者選択基準（10m を自立歩行できず、介助や歩行器等を使うことで 10 m 以上歩行可能）にある歩行機能を有する患者であれば、機能の残存する筋が存在し、活動電位も相応に生じると考えられることを考慮し、8 疾患での生体電位信号の測定は基本的に可能と考える。

総合機構は、以上の 1)~3)の観点から、本品を用いた歩行機能の改善の評価にあつては、8 疾患を一括して評価することが可能と判断した。ただし、臨床試験において得られた疾患ごとのデータがきわめて限られることから、「ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料」において後述するように、承認後に追加のデータ収集を行い、本品の有効性が疾患ごとに異なる傾向が見られないことを確認することが適切と考える。

なお、対象疾患に含まれる筋ジストロフィーについて、総合機構は、臨床試験においてデュシェンヌ型の筋ジストロフィーが組み入れられていないものの、上記の 1)~3)の観点から、本品の効果が得られる可能性があると考え。またデュシェンヌ型の筋ジストロフィー

においては小児の患者が多いと想定され、2)で述べた歩行機能低下の進行度と、本品の装着に関する体格上の制限（体重 40～100kg、身長 150～190cm）に適合する小児も考えられる。このような小児の患者では、臨床試験の対象（選択基準において満 18 歳以上）と異なり、成長、側弯、尖足、拘縮の影響や積極的な歩行運動療法に伴う心不全の顕在化等が想定され、これらの影響については臨床試験のデータからは未知である。以上のことから総合機構は、本品の小児又への使用の可否、注意事項等について、申請者に見解を求めた。

申請者は、次のように回答した。本品の適用サイズに該当する身長 150cm 以上は男女とも平均 12 歳に該当し、体重 40kg は平均 11.5 歳に該当する。臨床試験では 18 歳未満のデータはないものの、年齢以外の組入れ基準に合致する場合は有効性が期待できると考える。ただし、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの小児では年齢とともに、足関節の拘縮、脊柱の変形、呼吸不全症状、心不全症状の悪化が進行するため、これらの症状に十分な注意を払い、コントロールした上で使用しなければならない。また臨床試験では、一度自立した歩行が獲得された後に歩行機能が低下した緩徐進行性の神経・筋疾患患者を対象として検証した。一度も自立歩行に到達していない脊髄性筋萎縮症（Ⅱ型）、先天性筋強直性ジストロフィー、小児発症の先天性ミオパチーを対象とした、新たに歩行を獲得する目的の臨床試験は実施されていない。以上より、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用」において、小児に対するデータがないこと、疾患特有の合併症に注意する必要があること、及び自立歩行を新たに獲得する目的での臨床試験は行われていないことを記載すると共に、適正使用ガイド等において小児の筋ジストロフィーで想定される心肺機能の低下、足関節の拘縮、脊柱の変形等に注意を要する点について情報提供していく。

総合機構は、現時点で小児への使用のデータはないものの、体格の適合する小児への使用を禁じるべきとまでは言えないと考え、情報提供等を行うとする申請者の対応は妥当と判断した。ただし、使用成績評価において未知の有害事象（心肺機能に関する事象等）に関する情報を収集し、新たな傾向が見られた場合は医療現場へ十分な情報提供を行う等の適切な措置を講じる必要があると考える。

(2) 有効性評価について

総合機構は、臨床試験で得られた有効性の成績について、以下の観点から検討した。

- 1) 評価指標の妥当性
- 2) 主要評価項目の成績
- 3) 副次評価項目の成績

1) 評価指標の妥当性

申請者は、臨床試験で採用した主要評価項目、副次評価項目について、次のように説明した。

主要評価項目に採用した 2 分間歩行テストは、歩行持久力（疲労耐久性）を評価する指標

である。同様の目的の指標に 6 分間歩行テストがあるが、本品の対象患者は神経・筋疾患であり、10m を自立歩行できない水準に歩行機能が限定され長時間の歩行は難しいことから、6 分間の歩行は困難と考えられる。また、2 分間歩行テストと 6 分間歩行テストは関連するとする報告^{6,7,8}もある。

副次評価項目について、①10m 歩行テストは、持久力は評価できないが歩行機能の分析として有用である。②患者自身による主観的歩行評価は、歩行に関わる患者の自覚症状、満足度を評価するため設定した。自覚症状のうち歩行時の疲労感、足の軽さ、安定性、安心感、楽しさを視覚アナログスケールで評価した。③医療従事者による歩行評価は、Rivermead Visual Gait Assessment⁹の立脚期、遊脚期の評価項目を用いて前後評価の尺度とし、2 分間歩行テストと 10m 歩行テストのビデオ映像を視覚的歩行評価中央判定委員会が評価するものとした。④徒手筋力テストは、神経・筋疾患を含む筋力評価に有用と考えられ、歩行に直接関連する股関節、膝関節、足関節の伸展及び屈曲を評価した。⑤ADL 評価 (Barthel index) は、日常生活動作を構成する 10 項目について、生活の自立度評価として採用した。⑥操作者の評価は、臨床現場で使用する際に重要な評価として、装着時及び歩行時の使用評価、装着時間 (電極を貼付する時間を含まない) を測定した。

総合機構は、次のように考える。本品は歩行機能の改善を期待する製品であり、本品の有効性として歩行機能の評価する必要がある。したがって、活動機能回復装置に関する評価指標¹においても示されている歩行能力の指標を評価項目として採用したことは妥当であり、歩行テストの時間について、本品の臨床試験においては 2 分間歩行テスト、活動機能回復装置に関する評価指標の例示は 6 分間歩行テストと相違しているものの、対象疾患で長時間の歩行が困難と考えられること等も踏まえ、2 分間歩行テストを採用したことに対する申請者の説明は妥当と考える。本品の臨床試験においては主要評価項目として 2 分間歩行テスト、副次評価項目として 10m 歩行テスト、ADL 評価 (Barthel index)、患者自身及び医療従事者による歩行評価、徒手筋力テスト、操作者による使いやすさと装着時間の評価が行われ、QOL に関する項目がないものの、歩行機能の評価項目としては概ね充足していると考えられる。

2) 主要評価項目の成績

総合機構は、有効性主要評価の成績について、以下の観点から検討した。

- ① クロスオーバーによる評価の妥当性
- ② 患者背景、使用方法等の影響
- ③ A 群と B 群の効果の違い

① クロスオーバーによる評価の妥当性

申請者は、対象が希少疾病であり組入れ患者数が少ないことからクロスオーバー試験を採用した旨を説明した。

総合機構は、提出された臨床試験の成績から、ベースライン、前期の直後、後期の直前の

値を比較すると、A 群で平均 []m→[]m→[]m、B 群で []m→[]m→[]m であり (表 9)、両群ともに後期の始まりにおいて成績がベースラインまで戻らず、ウォッシュアウトされなかった (介入によって得られた歩行機能の改善が維持されていた) と考える。クロスオーバーデザインの採用は、希少疾病を対象としており症例数が限られたこと、組入れ症例の症状が比較的安定していると考えられたことから止むを得ないと考えるが、後期には前期で得られた歩行機能改善の維持を否定できないと考える。このため総合機構は、その影響を受けない前期、すなわち A 群の治療期 1 (ホイスト) と B 群の治療期 2 (本品とホイスト) の比較結果を確認した。A 群治療期 1 の改善率が平均 9.30%、B 群治療期 2 の改善率が平均 24.87% (p=[]、t 検定) であり、本品群における有意な上乗せ効果を認めていた。一方、後期については、B 群治療期 1 (ホイスト) の改善率が平均 5.44%、A 群治療期 2 (本品とホイスト) の改善率が平均 9.99%であり、B 群治療期 1 の効果が低い傾向が見られたが、これらの治療期においては、前期の介入による歩行機能改善の維持の影響が想定される。加えて総合機構は、平均値だけでなく個別データの推移と改善傾向を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、次のように回答した。各症例の 2 分間歩行テストの測定値の推移を図 7 に示す。A 群 13 例、B 群 11 例において、前期の A 群治療期 1 (ホイスト) では 76.9%、前期の B 群治療期 2 (本品とホイスト) では 100%の症例で改善が見られた。B 群治療期 2 の症例の 72.7%において A 群治療期 1 の改善率の平均値を上回る改善率が見られた、前後期を合わせると、治療期 1 で改善した症例は 70.8%、治療期 2 で改善した症例は 75.0%であった。

総合機構は、前期での比較も念頭に、全体の傾向として本品においては概ねホイスト群を上回る効果が得られたと判断した。なお、個別症例での影響因子等については「②患者背景、使用方法等の影響」で述べる。

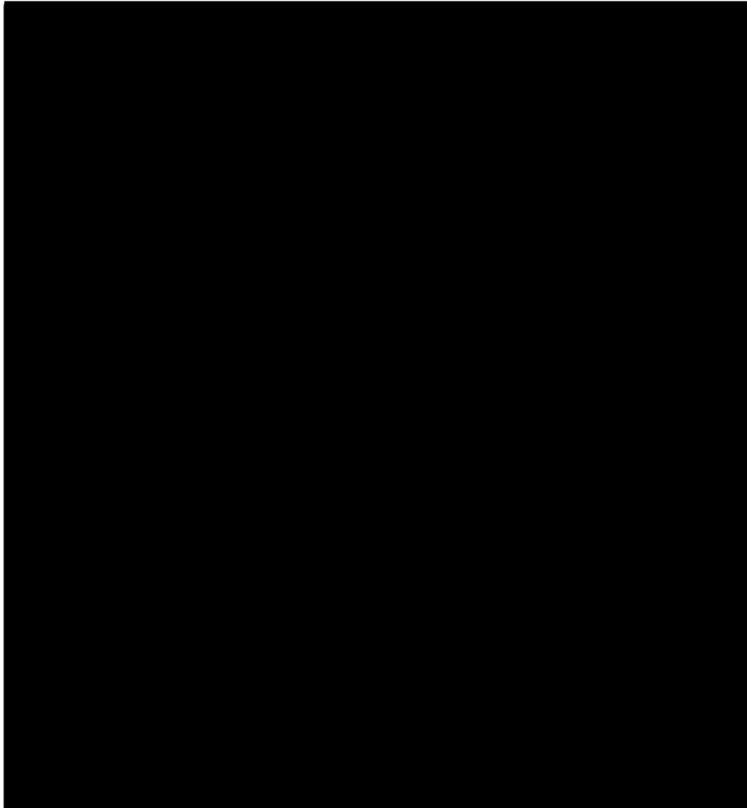


図7 各症例の主要評価項目（2分間歩行テスト）の成績の推移
横軸：実施数（回目）、縦軸：距離（m）
---- 治療期1（ホイスト）
—— 治療期2（本品とホイスト）

総合機構は、主要評価の2分間歩行テストの解析において、ベースラインを Visit 3（3回目の来訪）と Visit 4（4回目の来訪）の測定値のうち大きい方の値とした経緯について申請者に説明を求めた。

申請者は、次のように回答した。データ収集後にベースラインを Visit 4 から「Visit 3 と Visit 4 の大きい方」に変更した。これは症例検討会議事録にあるように、Visit 3 と Visit 4 の間に治療はなく、被験者の歩行機能は同程度と判断できる一方、30例中9例において Visit 4 での値が Visit 3 より小さかったため、被験者の最大歩行機能を評価する必要性があり、大きい方の値を採用することにした。なお、試験の途中において Visit 4 の結果が Visit 3 から常識を超えて変動した症例を症例取扱い検討会にて検討するよう定めた上で（症例とデータの取扱いに関する基準）、統計解析計画書補遺において計画を改訂したものである。ベースラインを、(a) Visit 4、(b) Visit 3 と Visit 4 の大きい方、(c) Visit 3 と Visit 4 の平均、(d) Visit 3、とした場合のクロスオーバー及び前期での効果を算出し、表 19 に示す。いずれも傾向は同様であり、主解析結果との整合性は保たれていると考えられる。

表 19 各ベースラインでの治療効果（平均±標準偏差）

(a) Visit 4、(b) Visit 3 と Visit 4 の大きい方、(c) Visit 3 と Visit 4 の平均値、(d) Visit 3

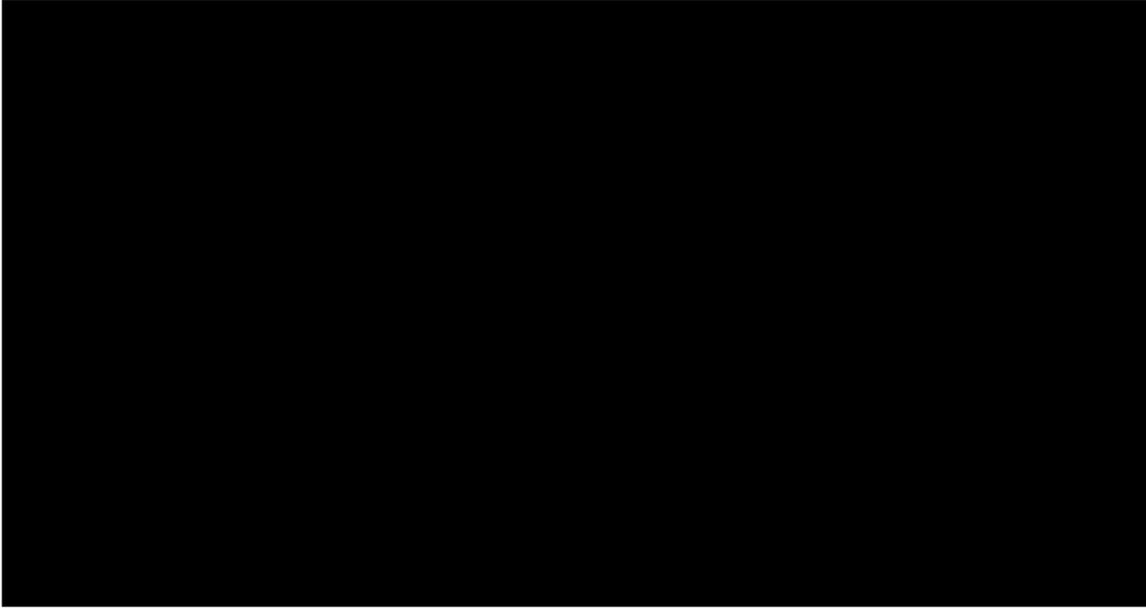
ベースライン	クロスオーバー		前期（A 群治療期 1、B 群治療期 2）	
	治療効果 （平均値）	有意確率 （両側）	治療効果 （平均値）	有意確率 （両側）
(a)	■■■■±■■■%	p=■■■	■■■■±■■■%	p=■■■
(b)	-10.07±■■■%	p=0.037	■■■■±■■■%	p=■■■
(c)	■■■■±■■■%	p=■■■	■■■■±■■■%	p=■■■
(d)	■■■■±■■■%	p=■■■	■■■■±■■■%	p=■■■

総合機構は、次のように考える。ベースラインの変更が事後的に行われたことについては適切性にやや欠くものと考えられる。一方、想定される種々のベースラインからいずれが最適なものであるのか選択することは困難であると考えられる。当初提出された(b)に基づく解析が不適切であるとは言えず、想定される各種ベースラインに基づく解析のいずれにおいても、有意差又は改善傾向が認められている。総合機構は、本品の対象が希少疾病であり、根治的な治療法は存在せず、症例数が限られることも念頭に、当初提出された(b)の結果、症例の詳細を審査し、総合的に本品の有効性を評価することとした。

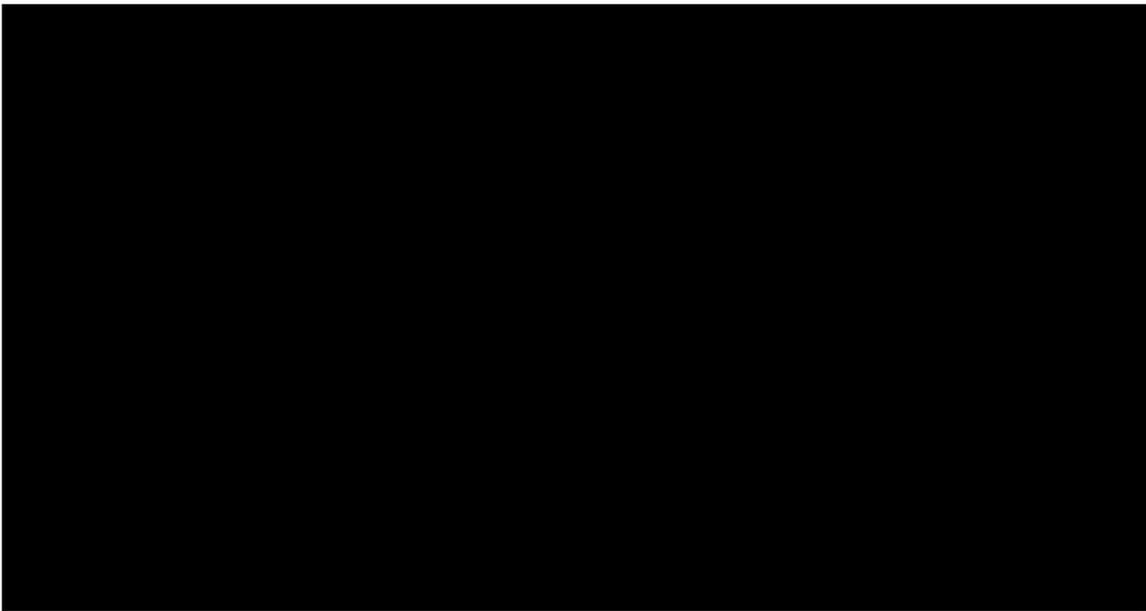
② 患者背景、使用方法等の影響

総合機構は、治療期 1、治療期 2 の間の患者背景や使用方法等における偏りの影響等について、申請者に説明を求めた。

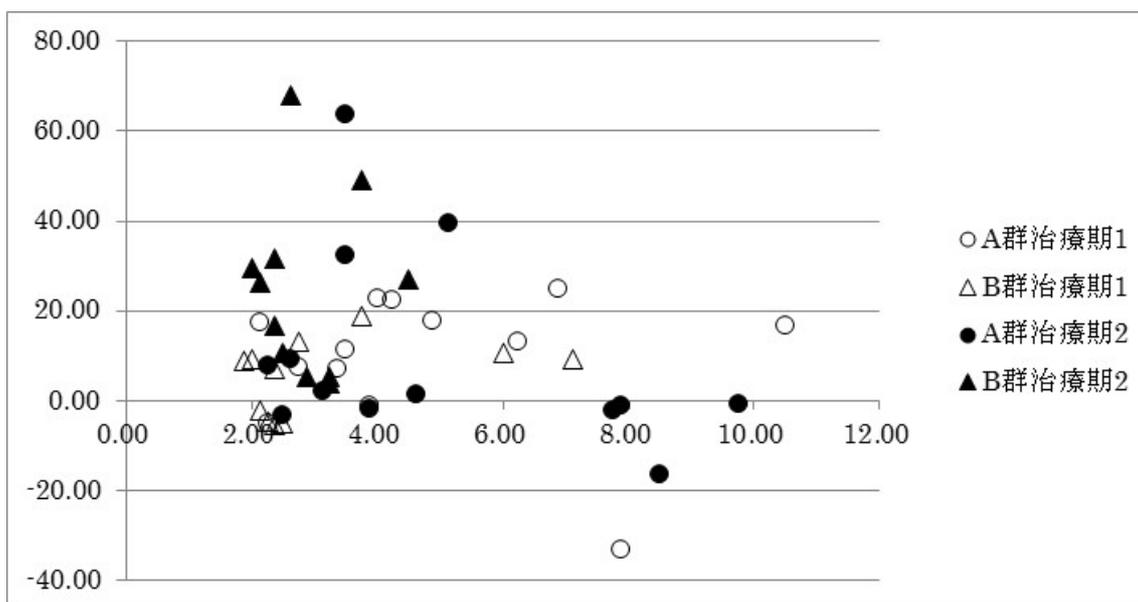
申請者は、次のように回答した。影響因子と治療期 1、治療期 2 の治療効果（改善率）の関係を図 8 及び表 20 に示す。



(a) 組入れ時の年齢（横軸、歳）と改善率（縦軸、%）



(b) ベースラインの2分間歩行距離（横軸、m）と改善率（縦軸、%）



(c) 治療間隔 (横軸、日) と改善率 (縦軸、%)

図8 影響因子と改善率

- : A 群治療期 1 (ホイスト) ● : A 群治療期 2 (本品とホイスト)
 △ : B 群治療期 1 (ホイスト) ▲ : B 群治療期 2 (本品とホイスト)

表 20 影響因子ごとの平均改善率

(a) 疾患

群	影響因子	治療期 1 (%)	治療期 2 (%)
A 群	脊髄性筋萎縮症 (n=■)	■	■
	球脊髄性筋萎縮症 (n=■)		
	筋萎縮性側索硬化症 (n=■)		
	CMT 病 (n=■)		
	遠位型ミオパチー DMRV (n=■)		
	遠位型ミオパチー 三好型 (n=■)		
	封入体筋炎 (n=■)		
	筋ジストロフィー (n=■)		
B 群	脊髄性筋萎縮症 (n=■)	■	■
	球脊髄性筋萎縮症 (n=■)		
	筋萎縮性側索硬化症 (n=■)		
	CMT 病 (n=■)		
	遠位型ミオパチー DMRV (n=■)		
	遠位型ミオパチー 三好型 (n=■)		
	封入体筋炎 (n=■)		
	筋ジストロフィー (n=■)		
全群	脊髄性筋萎縮症 (n=■)	■	■
	球脊髄性筋萎縮症 (n=■)		
	筋萎縮性側索硬化症 (n=■)		
	CMT 病 (n=■)		
	遠位型ミオパチー DMRV (n=■)		
	遠位型ミオパチー 三好型 (n=■)		
	封入体筋炎 (n=■)		
	筋ジストロフィー (n=■)		

(b) 筋原性／神経原性

群	影響因子	治療期 1 (%)	治療期 2 (%)
A 群	筋原性 (n=■)	■	■
	神経原性 (n=■)		
B 群	筋原性 (n=■)	■	■
	神経原性 (n=■)		
全群	筋原性 (n=■)	■	■
	神経原性 (n=■)		

(c) 事前リハビリテーション (Visit 1 から 2 ヶ月以上前から実施しているもの)

群	影響因子	治療期 1 (%)	治療期 2 (%)
A 群	事前リハビリテーション無し (n=■)	■	■
	事前リハビリテーション有り (n=■)		
B 群	事前リハビリテーション無し (n=■)		
	事前リハビリテーション有り (n=■)		
全群	事前リハビリテーション無し (n=■)		
	事前リハビリテーション有り (n=■)		

(d) 入院/外来

群	影響因子	治療期 1 (%)	治療期 2 (%)
A 群	入院 (n=■)	■	■
	外来 (n=■)		
B 群	入院 (n=■)		
	外来 (n=■)		
全群	入院 (n=■)		
	外来 (n=■)		

(e) 併用リハビリテーション (下肢や下肢動作を含むもの)

群	影響因子	治療期 1 (%)	治療期 2 (%)
A 群	併用リハビリテーション無し (n=■)	■	■
	併用リハビリテーション有り (n=■)		
B 群	併用リハビリテーション無し (n=■)		
	併用リハビリテーション有り (n=■)		
全群	併用リハビリテーション無し (n=■)		
	併用リハビリテーション有り (n=■)		

(f) 不具合

群	影響因子	治療期 1 (%)	治療期 2 (%)
A 群	不具合無し (n=■)	■	■
	不具合有り (n=■)		
B 群	不具合無し (n=■)		
	不具合有り (n=■)		
全群	不具合無し (n=■)		
	不具合有り (n=■)		

表 20(a)の疾患ごとの改善率について、全体的には治療期 2 (本品とホイスト) が治療期 1 (ホイスト) を上回っているが、個々の症例数が少なく、疾患別の特徴を判断することは難しい。後述の治療頻度 (間隔)、入院/外来の要因の影響も考えられ、さらなる情報収集が必要である。神経原性疾患、筋原性疾患に分けた場合 (表 20(b)) には、A 群治療期 1 と B

群治療期 2 を比較して、神経原性、筋原性とも治療期 2 の改善率が大きい傾向であった。神経原性疾患に比較的有效性が高い傾向を認めた（神経原性疾患（n=13）の改善率の上乗せの平均は■■■%、筋原性疾患（n=11）の改善率の上乗せの平均は■■■%）。

その他、図 8 及び表 20 の多くの場合において、影響因子の値ごとの症例数が少ないものの、治療期 2 の改善率が治療期 1 の改善率を上回る傾向が見られた。この傾向は前期（A 群治療期 1 と B 群治療期 2）で比較した場合も同様であった。

一方、図 8(c)の治療頻度（間隔）と改善率の間に相関傾向を認めた。間隔の短い症例で改善率が高かった。間隔の短い症例には入院が多く、長い症例には外来が多かった。入院症例における治療の実施頻度の平均は治療期 1 で週■■■回、治療期 2 で週■■■回、外来症例では治療期 1、治療期 2 とも週■■■回であった。表 20(d)の入院／外来においては、入院症例での改善率が高かった。B 群において A 群より間隔の短い症例、入院の症例が多かったが、間隔の短い症例、入院症例に限定した比較においても、治療期 2 の改善率は治療期 1 より高いと考えられた。入院症例において改善率が高い理由は、治療の実施間隔の差によるものか、入院症例においてスケジュールの柔軟な調整や体調管理、本品の装着・設定の微調整が可能であることによるものかの判断はできなかったが、本品で効果を得るために適切な治療プログラムの実施が必要であることを示していると考ええる。

事前のリハビリテーションを行った症例での治療期 1 の効果の抑制の影響について、事前にリハビリテーションを実施した群で治療期 2 の上乗せ効果が高いという傾向はなかった（表 20(c)）。併用療法としてリハビリテーションを行っていない A 群の症例で治療期 2 の改善率が低かったが（表 20(e)）、5 症例中 4 症例が外来患者だった。全体として併用療法としてリハビリテーションを行った症例で治療期 2 の改善率が治療期 1 より明らかに高い傾向はなかった。A 群の不具合ありの群で治療期 2 の改善率が低かったが、B 群及び全群ではその傾向はなかった（表 20(f)）。

総合機構は、次のように考える、A 群、B 群において主に治療頻度（間隔）の偏りがみられるものの、治療間隔が短い場合において B 群治療期 2 は A 群治療期 1 に比べて高い改善率を示したと見られる。また、入院率の偏りが想定されるものの、入院症例同士を比べても B 群治療期 2 の改善率が高い傾向がある。「(5) 治療プログラム、使用方法について」で後述するように、臨床試験で得られた知見をもとに、本品を適切なプログラムに基づき使用することで、高い効果が得られる可能性があるかと判断した。ただし臨床試験は症例数が限定されており、今後さらに影響因子に関する知見を集積していく必要があると考える（「ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料」参照）。併用療法として実施されたリハビリテーションの影響については限られたデータからの判断は困難であるが、評価に大きな影響を与えたとはまでは言えないと考える。