

日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語)

脳性麻痺等の発達期非進行性運動機能障害児に対する身体運動機能の向上を目指した小児用下肢装着型治療ロボットの開発と検証的医師主導治験

(英語)

The development of the pediatric lower limbs-wearable treatment robot and confirmatory investigator-initiated clinical trials for the children who aimed at the improvement of the non-progressive motor function disorder for the developmental period with cerebral infantile palsy

研究開発実施期間: 令和元年10月17日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 丸島 愛樹

(英語) Marushima Aiki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

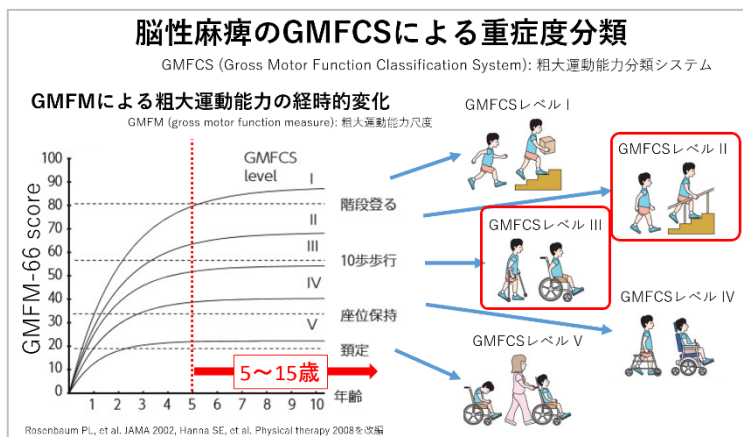
(日本語) 筑波大学医学医療系・准教授

(英語) University of Tsukuba・Institute of Medicine・Associate Professor

II 研究開発の概要

研究開発の背景

医療技術の革新・診療能力の向上により新生児医療は飛躍的な発展を遂げている。しかし、近年の新生児・周産期医療の発展に関わらず、脳性麻痺は増加傾向を示している。年間の脳性麻痺者数は、出生数1,000人あたり1.6人であり、国内の新規患者数は年間1,500人である。また、脳性麻痺児の累計は、肢体不自由身体障害児の47.5%の約23,800人であり、その中で粗大運動能力分類システム(GMFCS)Ⅱ～Ⅳレベルの身体運動機能児は約19,000人である。世界の新規患者数は年間約35万人と算出される。新生児・周産期医療の発展に伴い、各国の脳性麻痺の原因や発症率は変化してきており、特に体重1,000g未満の超低出生体重児では脳性麻痺の発生頻度は5.1～8.7倍となる。本邦では近年、産科医療保障制度の創設もあり、分娩に関連して発症した重度脳性麻痺児の長



期的な支援や保健・福祉に関する社会的関心も高い。脳性麻痺は、新生児仮死、低出生体重(2,500g未満)、脳室周囲白質軟化症、頭蓋内出血など周産期に生じた脳の非進行性病変に基づく運動及び姿勢の異常である。筋緊張の異常による固縮や痙縮、失調、アテトーゼといった様々な身体運動機能障害を呈する。粗大運動能力尺度(GMFM)による指標では、5歳ごろには90%程度まで発達し、7歳くらいでプラトーに達し、永続的な身体運動機能障害となる。また、成人期以降は筋緊張の異常や関節変形、拘縮、加齢などにより2次的な身体運動機能の低下が起こる。小児期において歩行能力が高いほど、成人期の日常生活や地域社会の活動性も高いため、小児期における適切な身体運動機能の獲得が非常に重要である。このような背景のもと、脳性麻痺患者の身体機能向上に資する効果的な治療方法の開発が医療ニーズとして求められており、発達期において心身の成長機会を逃さず適切な運動機能支援を行うための新たな治療機器の開発が必要である。

本研究開発では、運動機能障害児の発達期の身体運動機能を従来医療よりも飛躍的に向上させることをねらいとし、小児下肢装着型治療ロボットとして、HAL医療用下肢タイプ(2Sサイズ)を開発する。医師主導治験による新たな小児用医療機器の実用化は、脳性麻痺患者の自立生活や社会活動・就業を支援し、家族の介護負担を軽減する効果、ボツリヌス毒素治療や整形外科手術等の治療介入を回避し、患者の身体負担を軽減する効果、車いす等の医療介護機器の必要性の減少などの医療経済的な効果、障害者の支援と福祉施策において障害者が障害のない者と同等に生活・活動するノーマライゼーションの社会を進める効果を期待できる。

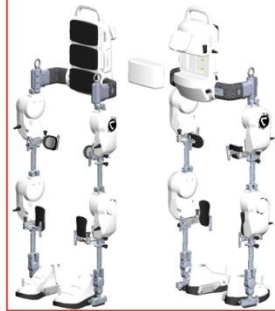
研究全体の計画

本研究開発では、以下の4つの研究開発項目を実施した。研究開発項目1の「小児用下肢装着型治療ロボット治験機の開発」では、CYBERDYNE株式会社は装着型サイボーグHAL(2Sサイズ)治験機を完成させ、各治験実施医療機関への配布、安全利用講習、定期保守点検を行った。研究開発項目2の「探索的臨床試験の実施および解析」では、HAL(2Sサイズ)プロトタイプを用いた脳性麻痺児等を対象とした探索的な有効性と安全性を検証する特定臨床研究を行い、脳性麻痺等の患児に対するHAL2Sサイズの治験プロトコル策定に必要なデータを得た。研究開発項目3では、PMDA医療機器プロトコル相談、および、医療機器治験対面助言を行い、治験プロトコルを策定した。研究開発項目4の「検証的医師主導治験の実施」では、IRBの承認を得て、治験実施医療機関において治験を行った。定期的に班会議を実施し、計画的に治験を遂行した。

研究開発成果

研究開発項目1：小児用下肢装着型治療ロボット治験機の開発

CYBERDYNE株式会社は研究開発項目1(機器開発)と項目2(探索研究)の情報交換の検証事項を基に、HAL医療用下肢タイプ(2Sサイズ)治験機を開発した。研究代表分担機関の筑波大学と茨城県立医療大学で行った青年期と成人期対象とした脳卒中、脊髄疾患、脳性麻痺の患者に対する臨床研究データ、及び、脳性麻痺児に対するHAL医療用下肢タイプ(2Sサイズ)のプロトタイプを用いた臨床試験から得られたデータを活用し、機器の安全性と耐久性の向上を行い、HAL医療用下肢タイプ(2Sサイズ)の治験機を開発した。治験機の提供、治験期間中の保守点検を行った。下記のマイルストーンは変更点に記載の通り治験開始時期に合わせて治験機の開発時期も変更し、最終的に全てのマイルストーンは100%達成された。

既承認機器およびプロトタイプとの比較		
既承認品 HAL医療用下肢タイプ (S/M/L/X) (HAL-ML05)	2Sサイズ プロトタイプ (HAL-ML06)	本品 HAL医療用下肢タイプ 2Sサイズ (HAL-ML07)
身長目安: 150~200cm 体重: 40~100kg	身長目安: 100~150cm 体重: 15~50kg	身長目安: 100~150cm 体重: 15~50kg
	軽量化したが 製品化上の問題あり 	医療機器化に向け 諸問題を改善 

成果の詳細と意義として、下記の CYBERDYNE 株式会社のプレスリリースを要約する。

医療用 HAL®、小型モデル追加に係る医療機器承認申請

2023 年 6 月 21 日：CYBERDYNE 株式会社は、新たに開発した医療用 HAL®下肢タイプの小型モデルについて、日本における既承認の適用疾患(*1)に対する医療機器として、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）に製造販売承認申請を提出した。当小型モデルの開発は、一部、当 AMED「医療機器開発推進研究事業・小児用医療機器の実用化を目指す 医師主導治験・臨床研究等」からの支援(*2)をうけて実施された。

*1 既承認疾患：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、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、遺伝性痙性対麻痺

*2 AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）からの支援：

https://www.cyberdyne.jp/company/PressReleases_detail.html?id=13459

米国 FDA が医療用 HAL®の小型モデルと脳性麻痺への適応拡大を承認

2024 年 5 月 7 日：米国食品医薬品局(FDA)より、医療用 HAL®下肢タイプ(以下、医療用 HAL®)について、新たに脳性麻痺、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、遺伝性痙性対麻痺へ適応疾患を拡大する承認、及び、身長 100cm の患者から利用可能になる小型モデルの承認を取得した

https://www.cyberdyne.jp/company/PressReleases_detail.html?id=14014

欧州で医療用 HAL®の小型モデルの医療機器認証を取得

2024 年 12 月 12 日：医療用 HAL®下肢タイプ（以下「医療用 HAL®」）において、身長 100cm からの患者利用が可能となる小型モデルにつき、欧州新医療機器規則 Medical Device Regulation (MDR) に適合した医療機器認証（※）を取得した。

https://www.cyberdyne.jp/company/PressReleases_detail.html?id=14585

日本における医療用 HAL®小型モデルの医療機器承認を取得

2025 年 01 月 31 日：既承認の適応疾患(*1)に対する医療機器として、医療用 HAL®下肢タイプの小型モデル（製品名称：医療用 HAL 下肢タイプ B、一般的名称：生体信号反応式運動機能改善装置）について、厚生労働大臣より医療機器承認（製造販売承認）を取得した。

https://www.cyberdyne.jp/company/PressReleases_detail.html?id=14615

上記の通り、米国、欧州、日本の主要 3 拠点において、医療用 HAL®下肢タイプの小型モデルが医療機器として承認された。これにより、日本では小型モデルを用いた治療の保険適用に向けた申請手続きを進めるとともに、世界各国における小型モデルの医療機器化を推進し、当社グループにおける医療用 HAL®を利用した事業展開を一層加速させる。

研究開発項目 2：探索的臨床試験の実施および解析

脳性麻痺等の発達期非進行性運動機能障害児に対する HAL 医療用下肢タイプ（2S サイズ）の有効性に関する検証的医師主導治験を行うにあたり、HAL 2S プロトタイプ、もしくは改良機器（治験用試作機）を用いて、探索的有効性、安全性と実行可能性を検証する特定臨床研究を行い、治験プロトコルを作成するための基礎的なデータの収集や研究プロトコルの完遂、各種評価指標の変動性について確認するための、臨床研究を行った。臨床研究は、HAL-2S（プロトタイプ）を用いた特定臨床研究（jRCTs032200037）「脳性麻痺等の発達期非進行性運動機能障害児に対する HAL 下肢タイプ（2S サイズ）を用いた探索的研究」は、2020 年 4 月 3 日に筑波大学臨床研究審査委員会（CRB）において承認され、2020 年 5 月 1 日から研究を開始した。終了予定日は 2022 年 3 月

31 日であったが、症例登録継続と解析・成果発表のために 2024 年 3 月 31 日（登録締切 2023 年 9 月 30 日）まで延長申請を行い、CRB に承認された。全てのマイルストーンは 100%達成された。

特定臨床研究（jRCTs032200037）

「脳性麻痺等の発達期非進行性運動機能障害児に対する HAL 下肢タイプ（2S サイズ）を用いた探索的研究」

対象：身体運動機能障害や歩行障害を呈する脳性麻痺患者，二分脊椎患者，脳血管障害患者，脳脊髄損傷患者

試験の種類・デザイン

試験の種類：探索的臨床試験

試験のデザイン：単群前後比較試験

結果と考察

HAL（2S サイズ）は小児にも安全で実施可能であり、本研究のプロトコル（8-12 回の 20 分セッション）に全例が完遂できた。GMFM-88 は統計的に有意な改善を示さなかったが、改善量は臨床的に意味のある変化（MCID）を一部上回った。GMFM-66 では有意な改善が確認され、特に立位や歩行に関する GMFM-D/E 項目にも改善傾向を認めた。歩行関連評価（10m 歩行、2 分・6 分歩行）は改善傾向あるも、評価誤差が大きく、小児の集中力に依存することも課題であった。COPM（患者中心の目標設定）での改善や、参加者・保護者の満足度の高さも重要な臨床的成果であった。HAL（2S サイズ）は小児の中枢神経障害に対して安全かつ実施可能であった。GMFM（特に GMFM-66）が有効な評価ツールであり、将来的な大規模試験においても有用と考えられた。今後は本研究結果を元にランダム化比較試験（RCT）の設計が望まれる。



研究開発項目 3：治験プロトコル策定

HAL 医療用下肢タイプ（2S サイズ）のプロトタイプを用いた探索的な臨床試験、および特定臨床試験から得られたデータを解析し、プロトコル案を策定した。PMDA 対面助言を以下に記載の通りのスケジュールで実施した。適格基準、主要・副次評価項目の検証、必要被験者数の算定、治験実施医療機関を確定し、治験プロトコルを完成し、治験審査委員会に申請し、承認を得た。PMDA 対面助言は下記の通り実施した。最終のフォローアップ面談までで予定より半年の遅れがあった。それに伴い、プロトコル策定、IRB 審査、治験届まで 3 か月の遅れがあった。

- ・ 令和 2 年 2 月 26 日：PMDA 医療機器戦略相談対面助言
- ・ 令和 3 年 3 月 30 日：PMDA 医療機器治験対面助言

全てのマイルストーンは 100%達成された。

治験プロトコル概要

治験課題名：小児脳性麻痺等に伴う立位・歩行障害を主体とした運動姿勢障害に対する粗大運動能力の向上効果を検証するための生体電位等で随意コントロールされた装着型サイボーグ HAL に関する医師主導治験：多施設共同ランダム化並行群間比較試験（LIFE-STAGE trial）

対象：脳性麻痺等に伴う立位・歩行障害を主体とした運動姿勢障害を呈する患者

目標症例数：45 例（HAL 群 30 例、対照群 15 例）

選択基準：

- (1) 脳性麻痺等(*1)の患者
- (2) 代諾者からの文書同意、および患者本人からアセント文書、もしくは口頭によりアセントが得られる患者

- (3) 同意取得時、年齢が 5-15 歳の患者
- (4) 粗大運動能力分類システム (GMFCS) レベル II-III の患者
- (5) 10m の距離を歩行できる患者 (歩行補助具を使用してもよいが、座面付きの歩行器は使用しない)
- (6) 1 年以内に下肢の手術を実施していない患者
- (7) 本機器の装着が可能な患者

除外基準

- (1) 進行性の疾患や病変による運動姿勢障害を呈する患者
 - (2) 1 年以内に生体電位駆動式の機器 (HAL 自立支援モデル等) を実施したことがある、もしくは、1 年以上経過していても同機器を 6 回以上実施したことがある患者
- など 12 項目 (以下、略)

主要評価項目

粗大運動能力尺度 (Gross motor function measure: GMFM) の領域 D、領域 E のパーセント点数の平均値のベースラインから介入終了時の変化量 (中央判定)

副次評価項目 (主なものを抜粋)

1. GMFM の領域 D、領域 E のパーセント点数の平均値のベースラインから介入終了時および 3 ヶ月後の変化量
2. 粗大運動能力分類システム (GMFCS) のベースラインから介入終了時および 3 ヶ月後の改善の有無
3. 10m 快適歩行速度のベースラインから介入終了時および 3 ヶ月後の変化量
4. 2 分間歩行距離のベースラインから介入終了時および 3 ヶ月後の変化量
5. 筋緊張評価 (Modified Ashworth Scale : MAS) のベースラインから介入終了時の変化量
6. カナダ作業遂行測定 (Canadian occupational performance measure: COPM) のベースラインから介入終了時の変化量
7. 日本語版 Decision Regret Scale (日本語版 DRS) の介入終了時のスコア

公開データベース登録番号: jRCT2032210573

研究開発項目 4: 検証的医師主導治験の実施

小児用の医療用下肢装着型治療ロボットの有効性と安全性を明らかにするための検証的医師主導治験を行い、治験機の医療機器の承認申請を行うためのエビデンスを揃えることを目標とした。治験代表機関 (筑波大学) と治験実施医療機関 (筑波大学、茨城県立医療大学、国立病院機構新潟病院、兵庫県立リハビリテーション中央病院、神奈川リハビリテーション病院) は被験者組み入れを行い、治験を実施した。計画的な被験者組み入れのために、治験調整事務局との定例会議を行った。治験終了予定時まで 45 例を完遂できるように治験調整医師 (本研究代表者: 丸島愛樹)、治験調整事務局 (研究代表機関: 筑波大学) が中心となって治験の進捗を管理・調整した。目標症例数の全 45 例の被験者登録からデータ取得は 2024 年 3 月 31 日までに終えた。データ固定、統計解析、治験総括報告書を作成し、本治験は 2025 年 3 月 31 日までに完了した。本治験の総括報告書を 2025 年 2 月 4 日に作成し、CYBERDYNE 株式会社との医師主導治験契約に基づき筑波大学から CYBERDYNE 株式会社へ導出した。CYBERDYNE 株式会社は、本治験結果と治験総括報告書をもとに、PMDA および厚生労働省と今後の方針についての協議を検討し、筑波大学はそれを支援する。

全てのマイルストーンは 100% 達成され、さらに、本課題の最終目標である企業導出も達成された。

筑波大学は本治験の成果を英文学術論文として投稿する。

脳性麻痺などにより歩きづらいなどの症状がある方を
対象とした治験に参加していただける方を募集しています

募集期間 2023年6月末まで

この治験にご参加いただける方

- 年齢5～15歳の方で、口頭による動作指示に従える方
- 10mの距離を歩行できる方 (杖や歩行器を使用しても良い)
主に車椅子で移動していても、自力歩行や階段昇降が可能の方
- 走行やジャンプが上手にできる方は対象とならないことがあります

*他にも参加条件があります

治験機器 (HAL) を装着するグループと装着しないグループのどちらかに分かれ、立位・歩行を中心とした介入プログラムを行います。HAL を使用しないグループになる場合もあります。どちらのグループになるかは、登録後、機能的に決まります。



Prof. Tadahito, University of Tsukuba / CYBERDYNE Inc.
治験機器ではありません。イメージ画像です。

治験とは、患者さんにご協力いただいて、新しい薬や病気を治療するための機器の効き目や安全性を確かめることです。

ご興味をお持ちの方は、お気軽におたずねください。 下記のどちらかを選んで、ご連絡ください。	
筑波大学附属病院 リハビリテーション科 電話番号: 029-853-3795 (平日 8:30~17:00)	茨城県立医療大学付属病院 病院管理課 電話番号: 029-888-9200 (平日 9:00~16:30)

Ver1.0 (2022年8月18日作成)



AMED 医療機器開発推進研究事業（2019－2024年度）

LIFE-STAGE trial

小児脳性麻痺等に対する粗大運動能力の向上効果を検証する
ための装着型サイボーグHALに関する医師主導治験

治験調整医師：丸島 愛樹



作画：イサベル ファッチーニ（筑波大学大学院芸術学）
監修：山本 美希 先生（筑波大学芸術系）



小児期からのライフステージに合わせて
身体運動能力を向上させる新たな医療の開発

本研究開発の成果の外部への発表（主なものを記載）

1. Robot-assisted gait training using a very small-sized Hybrid Assistive Limb® for pediatric cerebral palsy: A case report. Kuroda M, Nakagawa S, Mutsuzaki H, Mataka Y, Mataka Y, Yoshikawa K, Takahashi K, Nakayama T, Iwasaki N. Brain Dev. 2020, 42(6):468-472
2. Effect of the Hybrid Assistive Limb on the gait pattern for cerebral palsy. Mataka Y, Mutsuzaki H, Hiroshi K, Takeuchi R, Nakagawa S, Yoshikawa K, Takahashi K, Matsuda M, Iwasaki N, Yamazaki M. Medicina (Kaunas). 2020 Dec 7, 56(12):673
3. Benefits of a Wearable Cyborg HAL (Hybrid Assistive Limb) in Patients with Childhood-Onset Motor Disabilities: A 1-Year Follow-Up Study. Kuroda MM, Iwasaki N, Mutsuzaki H, Yoshikawa K, Takahashi K, Nakayama T, Nakayama J, Takeuchi R, Mataka Y, Ohguro H, Tomita K. Pediatr Report, 2023 Mar 9;15(1):215-226.
4. Takahashi K, Mizukami M, Watanabe H, Kuroda MM, Shimizu Y, Nakajima T, Mutsuzaki H, Kamada H, Tokeji K, Hada Y, Koseki K, Yoshikawa K, Nakayama T, Iwasaki N, Kawamoto H, Sankai Y, Yamazaki M, Matsumura A, Marushima A. Front Neurol. 2023 Nov 3;14:1255620,
5. Takahashi K, Mutsuzaki H, Nakayama T, Kuroda MM, Koseki K, Yoshikawa K, Nakayama J, Oguro H, Takeuchi R, Mizukami M, Watanabe H, Marushima A. Case Report: Robot-assisted gait training with the wearable cyborg hybrid assistive limb 2S size in three children with cerebral palsy. Front Rehabil Sci. 2025 Mar 24;6:1545105.
6. 丸島 愛樹. 脳性麻痺等の肢体不自由児に対する装着型移動支援機器の現状と未来. J. of Clinical Rehabilitation. 2024 年 6 月, 33(6), 528-534. doi.org/10.32118/cr033060528

Background of the Research and Development

Recent advances in medical technology and clinical capabilities have significantly improved neonatal care. Despite these developments, the incidence of cerebral palsy (CP) has continued to rise. In Japan, the annual incidence is approximately 1.6 per 1,000 live births, with around 1,500 new cases each year. Among children with physical disabilities, approximately 23,800 are diagnosed with CP, accounting for 47.5%, and an estimated 19,000 of them fall within levels II to IV of the Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Globally, an estimated 350,000 new cases of CP occur annually. Cerebral palsy is a non-progressive neurological disorder resulting from perinatal brain injury, such as neonatal asphyxia, low birth weight (<2,500 g), periventricular leukomalacia, or intracranial hemorrhage. It manifests in a range of motor function disorders, including spasticity, rigidity, ataxia, and athetosis. To support motor development during critical growth periods, the development of a novel pediatric therapeutic device is required. In this research and development initiative, we aimed to dramatically enhance motor function in children with disabilities by developing the HAL Lower Limb Medical Device (size 2S), a wearable robotic device specifically designed for pediatric use.

Overall Research Plan and Result

This research and development project comprised four key components:

1. Development of the Pediatric Wearable Therapeutic Robot for Clinical Trial Use

CYBERDYNE Inc. completed the development of the HAL Lower Limb Device (size 2S) for clinical trial use. The devices were distributed to participating trial institutions, and safety training and regular maintenance were provided.

2. Exploratory Clinical Study and Data Analysis

An exploratory clinical study was conducted using the HAL 2S prototype to evaluate its safety and effectiveness in children with CP and related disorders. The study (jRCTs032200037) demonstrated significant improvement in GMFM-66 scores. Improvements were particularly noted in standing and walking domains (GMFM-D/E). Additional clinical benefits included improved COPM scores and high satisfaction reported by participants and their caregivers.

3. Regulatory Consultation with PMDA

Consultations were conducted with PMDA, including protocol and face-to-face meetings. Through this process, eligibility criteria, primary and secondary endpoints, the required sample size, and participating medical institutions were defined. The finalized protocol was submitted to and approved by the Institutional Review Board (IRB).

4. Implementation of the Investigator-Initiated Confirmatory Clinical Trial

A confirmatory investigator-initiated clinical trial (jRCT2032210573) was conducted to evaluate the efficacy and safety of the pediatric wearable therapeutic robot. All 45 target subjects were enrolled, and data collection was completed by March 31, 2024. The final CSR was completed on February 4, 2025, and, in accordance with the investigator-initiated trial agreement, was transferred from the University of Tsukuba to CYBERDYNE Inc. CYBERDYNE plans to engage in discussions with PMDA based on the trial results and CSR, with ongoing support from the University of Tsukuba. All project milestones were fully achieved. The University of Tsukuba will submit the results of this trial as a scientific article to an international peer-reviewed journal.