

急性期脊髄損傷における臨床評価に関するガイドライン（案）

目次

1. 緒言	1
1.1. 疫学	1
1.2. 病態	1
1.3. 本ガイドライン（案）の位置づけ	2
2. 臨床評価方法	2
2.1. 対象集団	2
2.1.1. 組入れにおける選択基準	3
2.1.2. 組入れにおける除外基準	4
2.1.3. 高齢者について	4
2.2. 有効性評価	4
2.2.1. 主要評価項目	5
2.2.2. 副次評価項目	5
2.3. 安全性評価	6
2.4. 併用禁止薬及び併用療法の設定	7
2.4.1. 併用禁止薬	7
2.4.2. 併用禁止療法	7
2.5. その他の留意事項	7
2.5.1. 試験実施体制	7
2.5.2. 症例数の設定	7
2.5.3. 統計学的事項	8
3. 臨床試験	8
3.1. 臨床薬理試験	9
3.2. 探索的試験	9
3.3. 検証的試験	10
3.4. 臨床データパッケージ	10
4. 用語・略語	11
5. 参考文献	11

1. 緒言

脊髄損傷は全世界で普遍的にみられ、治療によっても十分改善が得られず、長期にわたり患者のみならず家族に対する精神的及び社会的な負担並びに経済的損失は大きく、その対処は重要である。本ガイドラインは急性脊髄損傷に対する治療における臨床評価において考慮すべき点を取りまとめたものである。

1.1. 疫学

脊髄損傷は本邦で年間約 4,000～5,000 人が受傷、その難治性により現在の患者総数は 10～20 万人以上といわれている^{1,2)}。外傷により脊髄が損傷されると、四肢の運動・感覚麻痺、膀胱・直腸機能障害等、種々の症状を呈する。現在の医学では損傷した脊髄そのものを復元させることは不可能であり、治療法は脱臼・骨折した脊椎を安定化させる手術及び残存した機能を最大限に活用するためのリハビリテーションのみが行われ^{3,4)}、推奨すべき治療法が存在しないのが現状である。既存のいずれの治療法も損傷された脊髄を再生させ麻痺を回復させる作用はない。したがって、脊髄損傷後の麻痺の予後は受傷後早期の組織損傷の程度によりほぼ決定されてしまっているといえる。

1.2. 病態

脊髄損傷は損傷後時間経過とともに、損傷に対する生体反応により病態が複雑に変化するため、それぞれの時期にそれぞれの病態に即した適切な治療が必要になる。

急性期：脊髄損傷急性期は外力による一次損傷と、引き続いて起こる生化学的・生物学的反応である二次損傷に分類される。血腫、虚血、浮腫、炎症細胞浸潤及び神経伝達物質の漏出による細胞毒性等により神経・グリア細胞の細胞死が引き起こされ障害範囲が拡大していく過程を総称して二次損傷と呼んでいる。二次損傷は一次損傷と異なり各種治療の主たるターゲットとなりうる病態である⁵⁾。すなわち、治療により二次損傷を抑制して組織障害を最小限に食い止めることで、機能予後を改善できる可能性がある。急性期には時間的制約等の観点から主に薬物療法が検討されている。脊髄損傷の急性期の患者に対して、現在、本邦で唯一承認されている薬剤としてコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムエステルがあり、その作用機序は炎症の抑制やカルシウムイオン流入に惹起される各種酵素の抑制等、二次損傷抑制であるとされている^{6,7)}。しかしながら、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムエステルを用いた治療は、2013年に発表された米国神経外科学会のガイドライン⁸⁾で使用を推奨しない旨が明記されたこともあり、もはや推奨しうる薬物用法とはいえない。

亜急性期：急性期の炎症が収束し、血管新生・組織修復反応が盛んに起こる時期である。

慢性期：脊髄損傷部には空洞が形成され組織欠損となる。損傷部周囲に集簇したアストロサイトは硬いグリア瘢痕を形成し、軸索再生に対するバリエーとなる。また脊髄損傷慢性期では神経細胞の活性が低下し、細胞体の萎縮をきたすことが知られており、治療への反応性が低下している可能性が示唆されている。

このように脊髄損傷では受傷後の時期により病態が大きく異なるため、急性期・亜急性期・慢性期に対する適切な治療アプローチはそれぞれ異なる。

1.3. 本ガイドラインの位置づけ

本ガイドラインは、急性期脊髄損傷に対して開発される医薬品の有効性及び安全性を検討するため、臨床試験の計画、実施及び評価法等について標準的方法と手順を概説したものである。なお、ICH ガイドラインは、全臨床分野における臨床試験に適応されるため、総論的な ICH E8 ガイドライン（臨床試験の一般指針について）等で記載されている全臨床分野の臨床試験に共通する事項は出来る限り割愛し、急性期脊髄損傷に特化した内容に絞り込んだ。脊髄損傷を対象とした臨床試験に際して考慮すべき疾患の特徴として、①自然回復が少ない^{9,10}、②受傷後早期では症状が安定していない、③受傷時の重症度及び損傷高位により神経症状が多彩であり、またその改善程度が異なる^{9,10,11}、④一般的に用いられることの多い神経症状評価法と日常生活動作（ADL）／生活の質（QOL）との関連が完全には明らかにされていない¹²、⑤介入時期と介入時の重症度で期待される改善効果が異なる¹³点等がある。脊髄損傷のうち、亜急性期及び慢性期の治療における製品開発に関しては別途検討すべきであり、急性期に対する試験成績をそのまま応用することは適切ではないが、本ガイドライン（案）に準拠することにより、臨床開発の効率化、臨床評価の質的向上が図られることが望まれる。しかし、医学は今後も進歩することが予想され、新しい知見に基づき、本ガイドラインも適宜改訂されるべきである。また、科学的に妥当な理由がある場合には、本ガイドライン以外の適切な方法を用いてもよい。

なお、本ガイドラインは再生医療等製品の臨床評価においても準用可能であるので、再生医療等製品の臨床評価においても参考にされたい。

2. 臨床評価方法

本章では、急性脊髄損傷を対象とした薬物療法に関する臨床試験の計画立案に関する総論として、探索的試験及び検証的試験における留意点について説明する。

2.1. 対象集団

臨床試験においては、有効性及び安全性評価に適した均質な集団を選択できるように、国際的に普及した診断基準を用いて選択基準を設定する必要がある。脊髄損傷は損傷高

位・重症度により症状が多彩であることから、有効性評価に適した集団を絞り込むための選択基準の設定に際し、被験薬の特性や試験の目的に応じて、重症度や損傷高位をある程度限定する方法が挙げられる。しかしながら、実際の承認後の臨床使用に当たっては、重症度や損傷高位を限定せず、「急性期脊髄損傷」であれば使用可能な薬剤として承認される可能性について検討が必要であり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）と事前に協議することが勧められる。

2.1.1. 組入れにおける選択基準

2.1.1.1. 試験治療の介入時期について

急性期脊髄損傷に対する臨床試験の場合には、急性期のどの時点で薬効評価を行うのかを検討する必要がある。受傷後早期であるほど脊髄ショックの影響もあり神経症状が不安定であるため¹⁴⁾、受傷直後では、麻痺の重症度や神経症状に関する適切な評価が難しく、結果として有効性の評価が困難となってしまう可能性がある^{10, 14)}。受傷の数日後には神経症状はやや安定するとされているため¹⁴⁾、被験者の神経症状を詳細に評価した上で、適切な試験介入時期については個別に検討すべきである。また、投与期間、継続投与及び継続投与の場合の投薬中止時期に関しても、薬剤の作用機序等により異なるので、被験薬ごとに個別の検討を要する。

2.1.1.2. 対象患者の損傷高位について

急性期脊髄損傷を対象とした試験では、均質化された集団における適切な有効性評価を行うために、対象患者の損傷高位を限定することが有用である¹³⁾。有効性の評価項目として American Spinal Injury Association（以下「ASIA」という。）運動 score 等の神経学的評価法を使用する場合、運動麻痺の重症度は上下肢筋の筋力で評価する。この際、運動 score が頸髄損傷患者では 0～100 点であるのに対し、胸髄損傷患者では 0～50 点となり、ベースラインが異なることに留意する必要がある（ISNCSCI algorithm）。

また、胸髄損傷は頸髄損傷と比較して完全麻痺の割合が高いという損傷程度の違いがある¹⁵⁾。胸髄損傷では麻痺の回復により、神経学的損傷高位が低下しても運動麻痺としては不変（神経学的損傷高位の下降が ASIA 運動 score 等の神経学的評価と相関しないことをいう。）であり、ASIA 運動 score が必ずしも麻痺の回復を反映しない。これに対して、頸髄損傷では神経学的損傷高位の僅かな下降も運動麻痺の改善として鋭敏に捉えることが可能である。以上から、頸髄損傷と胸髄損傷の両者が混在する集団では有効性評価は困難である。

有効性評価の観点から、損傷高位を中下位頸髄損傷患者に絞った場合、臨床試験で検討しない上位頸髄損傷や胸髄損傷患者への適応に関しては、PMDA と事前に協議することが勧められる。また、安全性評価の観点から、頸髄損傷高位を限定する場合、一般に上位頸髄等では重篤な呼吸麻痺を生じうるため、呼吸麻痺を生じた症例を対象集団に組み入れるかどうか事前に検討する必要がある。

2.1.1.2. 対象患者の重症度について

臨床試験において適切な患者選択を行う上で、重症度を規定することは重要である。被験者集団の重症度分布は有効性及び安全性評価に影響を及ぼす。薬効評価の観点から、患者集団を代表しており、有効性及び安全性が評価可能な患者を組み入れる必要がある。

2.1.2. 組入れにおける除外基準

除外基準の設定の際には、手術施行の有無について検討することが重要である。早期の手術が麻痺を改善させたという報告¹⁶⁾がある一方、手術の有無は麻痺の予後と関係ないという報告もあり^{17, 18)}、コンセンサスが得られていない。ただし、脱臼に関しては早期の整復が良いとされている¹⁹⁾。手術施行が有効性の評価に与える影響については、現時点では不明であるため、手術を併用禁止とするかについては、個々の臨床試験の計画段階で検討する必要がある。また、試験開始前にステロイド療法が施行された患者の組み入れについても、試験開始時における組み入れ患者の均一化を図るという点で、計画段階で検討する必要がある。

2.1.3. 高齢者について

脊髄損傷は、高齢者（65歳以上）でも多く認められるため、「「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について」（平成5年12月2日付け薬新薬第104号厚生省薬務局新医薬品課長通知）及び「「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成22年9月17日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）を踏まえた有効性及び安全性の検討が必要となる。高齢者及び非高齢者の薬物動態プロファイル等に明らかな差異があると考えられる場合には、非高齢者（65歳未満）とは別に高齢者を対象とした臨床試験が必要となる可能性がある。検証的試験は、臨床現場の年齢分布に応じた高齢者を含む被験者集団を対象とし、非高齢者及び高齢者間で有効性及び安全性に差異がないか検討することが必要である。

脊髄損傷患者では高齢者で予後不良という報告もあり²⁰⁻²³⁾、高齢者の軽微な外傷による頸髄損傷が年々増加している我が国においては、特に臨床試験に際しての高齢者の扱いにつき個別に検討する必要がある。

2.2. 有効性評価

一般的に主要な有効性評価は、信頼性及び妥当性が検討され、国際的に普及した評価尺度を用いることが必要であり、評価時における評価尺度のベースラインからの変化や改善症例の割合等が評価に用いられる。副次的な有効性評価は、主要評価項目で得られた結果の妥当性を検討するだけでなく、得られた結果の臨床的意義を検討するために有用である²⁴⁾。

評価訓練法については、統一した評価を行うことができ、評価者間のばらつきを最小限とするための方法を十分に検討する必要がある。特に、国際共同治験においては実施地域により評価方法が異なることがないよう配慮する必要がある。また臨床試験開始前には評価者の適格性についても評価することが必要である。

2.2.1. 主要評価項目

脊髄損傷を対象とした臨床試験の場合、有効性評価における主要評価項目は、神経学的評価法を設定することが望ましい。過去の臨床試験では、ASIA score、ASIA impairment scale（以下「AIS」という。）又は Frankel 分類等を有効性の評価項目として設定されることが一般的であった^{25,26}。ASIA score は神経症状の詳細を比較的再現性良く評価できるものの²⁶、日常動作における機能を直接示していない。一方、AIS 及び Frankel 分類は麻痺の概略を簡便に把握しうるため、臨床上有用であり頻用されるものの、実際の ADL を必ずしも反映しないことが問題であり²⁷、AIS と ASIA score は逆転する可能性すらありうる²⁸。これらの評価項目は一部主観的な要素もあり、これらを補完しうる客観的な評価項目の確立も望まれている²⁹。

脊髄損傷治療における真の目標は、神経学的改善にとどまらず、機能予後及び ADL を含む QOL の改善にあり、開発相によっては ASIA score、AIS、Frankel 分類のみならず、ADL/QOL 評価項目を副次的評価項目等に加えることも一法である³⁰。しかしながら、急性脊髄損傷において、現時点では QOL との関連性が確実に立証されている神経学的評価法は存在しない。従来から主要評価項目として用いられることが多い ASIA 運動 score を評価項目に設定した場合、純粋な神経学的改善の有無のみを評価することになることを念頭におく必要がある。

評価時期の設定については、前相試験の結果等を参考にし、被験薬の作用機序や試験実施可能性等を勘案して検討する必要がある。評価は最終評価時点だけではなく、経時的推移を追えるように、適切な頻度での評価が望ましい。

2.2.2. 副次評価項目

副次評価項目は、主要評価項目を補足するための有効性や安全性に関する評価項目を設定すべきである。例えば、AIS が 1 段階以上改善した被験者の割合や、ADL/QOL 評価法として、EQ-5D、SF-36、Spinal Cord Independence Measure（以下「SCIM」という。）、Neurological Level of Injury（以下「NLI」という。）が挙げられる。

検証的試験では、主要評価項目として ASIA score 等の神経学的評価法を設定した場合、ADL/QOL 評価法も副次評価項目として設定することが望ましい³⁰。近年では、脊髄損傷患者における ADL 評価として、SCIM が推奨されている²⁶。また、NLI の下降は SCIM セルフケア項目との相関があると報告されている³¹。脊髄損傷では膀胱直腸障害をきたし、これらの症状も被験者の ADL/QOL を著しく損なうるので、何らかの方法で評価することが

望ましい。

ASIA score に代表される筋力や感覚機能等の神経学的評価は、被験者の神経機能を直接観察し得るものであるが、必ずしも被験者の ADL/QOL 改善には直結しない。治療的介入が有益なものとして普遍的に受け入れられるためには、重要な機能、行動又は日常生活動作の能力において測定可能な改善があることが期待され、ADL/QOL 評価法を取り入れていくことが望ましいが、脊髄損傷の臨床試験においてはまだ確立されたものとは言えず、引き続き検討が必要である。

2.3. 安全性評価

有害事象とは、医薬品（被験薬を含む。以下この項において同じ。）を投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、当該医薬品の投与との因果関係の有無は問わない。つまり、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことである。有害事象が認められた場合は、症例報告書に事象名、重症度、発現及び転帰・消失時期、被験薬の服薬状況並びに処置の有無及びその内容等を記録するとともに、重篤な有害事象か否か、及び被験薬との因果関係を判定する。それぞれの事象における重症度分類としては、軽度、中等度、高度を用いる。

また、Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS) VI Working Group では、症例報告書への有害事象名の記載を個々の症状・徴候ではなく、可能な限り診断名とすることが提言されている³²⁾。また、MedDRA の Point to Consider においても、有害事象の報告方法について、診断名が症状・徴候を包含しているのであれば、情報の喪失には当たらないと書かれている³³⁾。ただし、注目すべき特定の症状・徴候が存在する等、有害事象名としての診断名とは別に、個々の症状名・徴候名を収集し評価することが重要な場合があることに留意すべきである（ICH E3 ガイドライン）。

脊髄損傷、特に急性期で重要な有害事象として、以下のようなものが挙げられる。また、脊髄損傷の場合、有害事象と被験薬との関連性の区別が困難なケースもある場合を考慮した上で、安全性を評価せざるを得ないこともありうる。

重要な有害事象

- ① 麻痺の悪化
- ② 肺炎
- ③ 呼吸不全
- ④ 深部静脈血栓症／肺梗塞
- ⑤ 薬剤性過敏症症候群
- ⑥ 尿路感染症
- ⑦ 褥瘡

- ⑧ 関節拘縮
- ⑨ 脊髄障害性疼痛
- ⑩ 消化管潰瘍
- ⑪ 脳梗塞
- ⑫ その他、被験薬特有の重要な有害事象

2.4. 併用禁止薬及び併用療法の設定

2.4.1. 併用禁止薬

評価に影響を与える可能性のある薬剤について、事前に倫理的・臨床的に問題がないかを検討した上で、可能な限り併用禁止とすべきである。

2.4.2. 併用禁止療法

リハビリテーションは回復した神経機能を ADL に結び付けるための方法であり、直接損傷した脊髄を修復させる、又は再生させるといったエビデンスはない。したがって、ADL/QOL 評価法でなく、純粋な神経学的評価（ASIA score 等）が主要評価項目として設定されている場合はリハビリテーションの違いによる有効性評価への影響は比較的小さい。しかし、被験薬以外の治療法を統一するという観点からリハビリテーションの実施に関しては一定の基準を設けておくことが望ましい。

2.5. その他の留意事項

2.5.1. 試験実施体制

急性期脊髄損傷における臨床試験では、被験者は救急患者であり、臨床試験における症例登録は計画的に行えないため、土日祝祭日や夜間を含めた早急かつ適切な対応及び患者登録手順が必要になる。急性期における説明と同意においては、受傷後の精神的にも不安定な急性期における患者及び家族に慎重な配慮が必要である。適切な治験実施計画書を作成した場合でも、脊髄損傷に対する臨床試験ではこれらの点は重要であり、治験実施体制の完備が不可欠である。

治験期間が数ヶ月以上におよぶ場合、急性期病院から回復期リハビリテーション病院への転院、またさらなる転院等により被験者の追跡が困難となることが考えられる。転院先である回復期リハビリテーション病院は、被験者の居住地、疾患の重症度及び転院先の受入状況等によって選択される場合が多い。したがって、主要な評価の時点におけるデータの欠測が可能な限り発生しないよう、予め十分な検討をするべきである。場合によっては、転院先も GCP 施設とするような配慮が必要か、事前に PMDA と検討することが望ましい。

2.5.2. 症例数の設定

被験者数は、統計学的な考察に基づき、試験目的、検証すべき仮説及び試験デザインに

応じて設定する。

2.5.3. 統計学的事項

2.5.3.1. 解析対象集団

解析対象集団の選択は、偏りを最小にすること及び第一種の過誤の増大を回避するという原則に基づき、Intention-to-treat（以下「ITT」という。）又はFull Analysis Set（以下「FAS」という。）とする。解析対象集団を変更することによる主要な結果の頑健性を示すために、Per Protocol Set（以下「PPS」という。）における解析結果も示すことが望ましい。

2.5.3.2. 評価項目の解析

治験計画の立案の際には、各評価項目についての解析計画と、予想される解析上の問題に対処する方法を含めて記載すべきである。

2.5.3.3. 割付因子の設定

主要な結果に影響を与えると考えられる予後因子及び効果予測因子が明らかな場合は、それらを割付因子として考慮すべきである。急性期脊髄損傷を対象とした臨床試験の場合、主要な結果に影響を与える可能性のある因子として、年齢及び麻痺の重症度等が指摘されている。したがって、これらを割付因子とするかどうかを検討することが望ましい。ただし試験の症例数によって設定可能な割付因子の数は変動するので、その点を留意し設定する必要がある。

2.5.4. 被験者背景の記録

脊髄損傷は損傷高位・重傷度により非常に多彩な症状経過を示す。試験の質を担保するために被験薬の特性や試験の目的に応じて、以下のような患者背景に関する情報収集を行い、可能な範囲において患者背景を揃えることが重要となる。背景因子の例として、損傷からの経過期間、損傷高位、重傷度、手術施行の有無、年齢等が挙げられる。これら各患者背景を組入れ時にどの程度考慮するかは「2.1. 対象集団」の項を参照されたい。

3. 臨床試験

本章では開発の各段階において実施される臨床試験計画の留意点を説明する。一般には、臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験の順に進み、臨床薬理試験では薬物動態、安全性及び用法・用量の検討、探索的試験ではPOCの確立と複数の有効性指標の検討、検証的試験では最も代表的な指標にて有効性の検証及び安全性の検討を行う。前述した内容は、全疾患領域に関する総論であるため、詳しくは、ICHガイドラインの該当箇所を参照されたい。

3.1. 臨床薬理試験

3.1.1. 目的

一般には、世界で初めて被験薬をヒトに投与する場合は、安全性を主たる目的にするため、非臨床試験で得られた情報を元に、健康成人男性を被験者とした臨床薬理試験を行う。既承認医薬品の適応拡大の開発では省略できる可能性があるが、投与量・投与経路が既承認品と大きく異なる場合は臨床薬理試験の実施が必要となる。臨床薬理試験は、被験薬をヒトに投与する際の安全な投与量決定を主な目的とする。また、被験薬の薬物動態学的プロファイルの検討も行う。

3.1.2. 試験計画に関する留意点

比較的少人数を対象とし、短期（原則として、単回又は反復投与）の被験薬の投与を行う。通常は、試験期間中、被験者は入院又はそれに準じた状態で実施する。なお、被験薬の薬理作用の上で、健康成人への投与が安全性上大きな問題となる場合、侵襲性の高い手技を用い被験薬を投与する場合等には、患者を対象とすることが適切である場合もある。その際、有効性及び安全性を予備的に検討する第 I/II 相試験として実施することも考えられるが、安全性の確認に最も重点をおく。ヒトに初めて投与する場合は、用法・用量として非臨床試験成績から推定される安全な最低用量の単回投与から開始し、安全性を確認しながら、将来予測される用量以上まで漸次増量させる。既承認医薬品の適応拡大の際に行う臨床薬理試験では、非臨床試験成績の他、過去に得られた臨床試験成績も踏まえ、投与量を決定する。また、反復投与時の血中薬物濃度プロファイルを測定する。用法については、臨床現場での使用方法を考慮し設定する。

安全性評価としては、被験薬に応じて必要な項目を設定する。治験期間中に発生した検査異常所見を発見するためには、全ての検査を被験薬投与開始前後に行う必要がある。

高齢者（65 歳以上）、また被験薬の薬物動態上の特徴により肝機能障害患者、腎機能障害患者等を対象とした検討が必要な場合がある。当該検討の結果、肝機能及び腎機能正常患者と曝露量に大きな差がある場合、投与量について適宜検討する等の考慮が必要な場合がある。

薬物相互作用が予測される場合は、特定の薬物との併用による検討も必要な場合がある。詳細は、「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成 13 年 6 月 1 日付け医薬審発第 796 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）及び「「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」の公表について」（平成 26 年 7 月 8 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）を参照されたい。

3.2. 探索的試験

3.2.1. 目的

探索的試験の目的は、臨床薬理試験で安全性が確認された薬物について、患者を対象と

して用量反応関係を明らかにし、検証的試験における用法・用量を決定することにある。

3.2.1. 試験計画に関する留意点

探索的試験で用量反応関係を検討する場合の試験デザインは、無作為に割り付けた複数用量での固定用量並行群間比較法により二重盲検試験を実施することが望ましいが、脊髄損傷という疾患の特異性（症例ごとのばらつきが非常に大きい、自然回復が一定程度起こりうる等）より、被験薬ごとに検討する必要がある。用法については、実臨床での使用方法を考慮し、投与期間についても検討する。新医薬品の場合は、一般に ICH E4 ガイドラインを参考にすべきである。

被験薬が他の効能・効果で既に承認されている場合であったとしても、既承認の効能・効果と異なる場合は、臨床試験の評価指標及びリスクベネフィットバランス評価等が異なるため、最小有効用量及び至適用量は異なる可能性がある。したがって、このような場合であったとしても適切に最小有効用量及び至適用量を評価すべきである。

探索的試験では、前述のように可能な限りベースラインを統一する等、群間差の明瞭化に工夫をした集団において有効性評価を検討する。

3.3. 検証的試験

3.3.1. 目的

探索的試験によって、有効性と安全性が検討され、臨床用法・用量が定められた薬物について、有効性を検証することにある。

3.3.2. 試験計画に関する留意点

エビデンスレベルの高い試験を実施することが必要であり、急性期脊髄損傷に対しての臨床試験でも例外ではない。

検証的試験ではプラセボに対する優越性を検証すべきである。従来、標準治療とされてきたステロイド療法は現在では否定的とされ、脊髄損傷を対象とした標準治療薬が確立されていないため、プラセボの設定には倫理上の問題はない。

プラセボを使用する際は、プラセボの「外見」、「におい・味」等が実薬と識別不能でなくてはならない。また、例えば、治験で用いる実薬の特性により臨床検査値等が多くの被験者で変動すると考えられる薬剤の場合、当該臨床検査値によって盲検が破綻する可能性があることから、盲検下の担当者には当該検査結果を知られないようにする等の配慮が必要になる。一方で、同時に安全性上の緊急時体制は整備すべきである。

3.4. 臨床データパッケージ

製造販売承認申請に際しては、一般的な臨床データパッケージの構成として探索的試験及び検証的試験の成績等が評価資料として必要となる。しかしながら、脊髄損傷の場合は、

対象疾患の重症度及び疾患の特異性（症例毎のばらつきが非常に大きいこと、一定程度自然回復が起こること）等も踏まえ、試験デザインの適切性及び臨床データパッケージの充足性について PMDA と相談することが勧められる。

4. 用語・略語

略号・略記	英語表記	日本語表記
ADL	Activity of Daily Living	日常生活動作
AIS	ASIA Impairment Scale	米国脊髄損傷学会機能障害分類
ASIA	American Spinal Injury Association	米国脊髄損傷学会
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science	国際医学団体協議会
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intention-To-Treat	-
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
NLI	Neurological Level of Injury	神経学的損傷高位
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:	医薬品医療機器総合機構
POC	Proof Of Concept	研究仮説が実証されること。
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality Of Life	人生・生活の質
SCIM	Spinal Cord Independence Measure	脊髄障害自立度評価法

5. 参考文献

- 1) 新宮彦助. 脊髄損傷の予防. 日本パラプレジア医学会雑誌 **13**: 48-49, 2000.
- 2) 坂井宏旭. 疫学調査. 総合リハ **36**: 969-972, 2008.
- 3) Taghva A, Hoh DJ, Laurysen CL. Advances in the management of spinal cord and spinal column injuries. *Handb Clin Neurol.* **109**:105-30, 2012.

- 4) Ditunno JF, Cardenas DD, Formal C, Dalal K. Advances in the rehabilitation management of acute spinal cord injury. *Handb Clin Neurol.* **109**:181-95, 2012.
- 5) Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of multiply cascade. *Acta Neurobiol Exp* **71**:281-299, 2011.
- 6) Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, *et al.* A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the second national acute spinal cord injury study. *N Engl J Med.* **322**: 1405-11, 1990.
- 7) Bracken MB, Shepard MF, Holford TR, Leo Summers L, Aldrich EF, *et al.* Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal injury randomized controlled trial. *JAMA* **277**: 1597-604, 1997.
- 8) Hurlbert RJ, Hadley, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, *et al.* Pharmacological Therapy for Acute Spinal cord Injury. *Neurosurgery* **72**: 93-105, 2013
- 9) Marino RJ, Ditunno JF Jr, Donovan WH, Maynard FM Jr. Neurologic recovery after traumatic spinal cord injury: data from the Model Spinal Cord Injury Systems. *Arch Phys Med Rehabil.* **80**: 1391-1396, 1999.
- 10) Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, *et al.* Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *SpinalCord.* **45**(3):190-205, 2007.
- 11) Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J* **4**; 373–378, 2004.
- 12) Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, *et al.* International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord.* **45**(3): 206-21, 2007.
- 13) Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M, *et al.* Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP Panel: clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. *Spinal Cord.* **5**(3):222-31, 2007.
- 14) Krishna V, Andrews H, Varma A, Mintzer J, Kindy MS, Guest J. Spinal cord injury: how can we improve the classification and quantification of its severity and prognosis? *J Neurotrauma.*

- 31(3):215-227**, 2014. 15) Bransford RJ, Chapman JR, Skelly AC, VanAlstyne EM. What do we currently know about thoracic spinal cord injury recovery and outcomes? A systematic review. *J Neurosurg Spine* 17(1 Suppl):52-64, 2012
- 15) Bransford RJ, Chapman JR, Skelly AC, VanAlstyne EM. What do we currently know about thoracic spinal cord injury recovery and outcomes? A systematic review. *J Neurosurg Spine* 2012 Sep; 17(1 Suppl): 52-64, 2012
- 16) Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, Cadotte DW, *et al.* Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: Results of the surgical timing in acute spinal cord injury study (STASCIS). *PLoS ONE* **7(2)**, 2012.
- 17) Kawano O, Ueta T, Shiba K, Iwamoto Y. Outcome of decompression surgery for cervical spinal cord injury without bone and disc injury in patients with spinal cord compression: a multicenter prospective study. *Spinal Cord*. **48**: 548553, 2010.
- 18) Mazaki T, Ito Y, Sugimoto Y, Koshimune K, Tanaka M, Ozaki T. Does laminoplasty really improve neurological status in patients with cervical spinal cord injury without bone and disc injury? A prospective study about neurological recovery and early complications. *Arch Orthop Trauma Surg*. **133**:1401-1405, 2013.
- 19) Newton D, England M, Doll H, Gardner BP. The case of early treatment of dislocations of the cervical spine with cord involvement sustained playing rugby. *J Bone Joint Surg Br*; **93-B**:1646–52, 2011
- 20) Wilson JJ, Cadotte DW, Fehlings MG. Clinical predictors of neurological outcome, functional status, and survival after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Neurosurg Spine* (1 Supp) **17**:11–26, 2012.
- 21) Burns SP, Golding DG, Rolle WA Jr, Graziani V, Ditunno JF Jr. Recovery of ambulation in motor-incomplete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* **78**: 1169-1172, 1997.
- 22) Furlan JC, Fehlings MG: The impact of age on mortality, impairment, and disability among adults with acute traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* **26**:1707-1717, 2009.
- 23) van Middendorp JJ, Hosman AJ, Donders AR, Pouw MH, Ditunno JF Jr., Curt A, *et al.* A clinical prediction rule for ambulation outcomes after traumatic spinal cord injury: a longitudinal cohort study. *Lancet* **377**: 1004–1010, 2011.
- 24) Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, *et al.* Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: clinical trial design.

- Spinal Cord*.**45(3)**:232-242, 2007.
- 25) Alexander MS, Anderson KD, Biering-Sorensen F, Blight AR, Brannon R, *et al.* Outcome measures in spinal cord injury: recent assessments and recommendations for future directions. *Spinal Cord*. **47(8)**:582-91, 2009.
 - 26) Hadley MN, Walters BC, Aarabi BZ, Dhall SS, Gelb DE, *et al.* Clinical assessment following acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* **72**: 40-53, 2013.
 - 27) van Middendorp J J, Hosman AJ, Pouw MH, EM-SCI Study Group, and Van de Meent, H. ASIA impairment scale conversion in traumatic SCI: is it related with the ability to walk? A descriptive comparison with functional ambulation outcome measures in 273 patients. *Spinal Cord* **47**: 555–560, 2009
 - 28) Gündoğdu İ, Akyüz M, Öztürk EA, Çaklı FA. Can spinal cord injury patients show a worsening in ASIA impairment scale classification despite actually having neurological improvement? The limitation of ASIA Impairment Scale Classification. *Spinal Cord* **52**: 667-670, 2014.
 - 29) Boakye M, Harkema S, Ellaway PH, Skelly AC. Quantitative testing in spinal cord injury: overview of reliability and predictive validity. *J Neurosurg Spine* (1 Suppl) **17**:141–150, 2012
 - 30) Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, *et al.* Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord*. **45(3)**:206-21, 2007.
 - 31) Kramer JL, Lammertse DP, Schubert M, Curt A, Steeves JD. Relationship Between Motor Recovery and Independence After Sensorimotor-Complete Cervical Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* **26**: 1064-71, 2012
 - 32) Management of Safety Information from Clinical Trials : Report of CIOMS Working Group VI, 2005
 - 33) MedDRA® TERM SELECTION: POINTS TO CONSIDER, 2013

・臨床試験に関する ICH ガイドライン

1. 「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」（平成 8 年 5 月 1 日付け薬審第 335 号厚生省薬務局審査課長通知）、 「「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）」（平成 24 年 10 月 18 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）
2. 「「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について」（平成 5 年 12 月 2 日付け薬新薬第 104 号厚生省薬務局新医薬品課長通知）、 「「高齢者に

使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 22 年 9 月 17 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

3. 「臨床試験の一般指針」について」（平成 10 年 4 月 21 日付け医薬審第 380 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
4. 「臨床試験のための統計的原則」について」（平成 10 年 11 月 30 日付け医薬審第 1047 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
5. 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について」（平成 13 年 2 月 27 日付け医薬審発第 136 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）

・ **臨床試験の実施にあたり参考とすべき通知**

1. 「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成 13 年 6 月 1 日付け医薬審発第 796 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
2. 「薬物相互作用の検討方法について」（平成 13 年 6 月 4 日付け医薬審発第 813 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
3. 「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）