

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 追補

本文書は、千葉大学医学部附属病院が主となって実施した医師主導治験「急性脊髄損傷患者に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いたランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較第 III 相試験」（以下「本試験」という。）を計画・実施した際の留意点について取りまとめたものである。また、本文書は現時点における科学的知見に基づく考え方を記載したものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことに留意すること。

1. 対象集団の設定

1.2. 選択基準の設定

本試験では、下記の選択基準を設定した。

- (1) 受傷後 48 時間 (±4 時間) 以内の頸髄損傷患者のうち、初診時に神経症状を評価し、重症度が ASIA impairment scale (以下「AIS」という。) で B 又は C と判定された患者
(※)
- (2) 受傷後 48 時間 (±4 時間) 時に神経症状を再評価し、重症度が AIS で B 又は C と判定された患者
- (3) 損傷頸髄レベルが C4 から C7 の患者
- (4) 同意取得時の年齢は 16 歳以上 85 歳未満の患者
- (5) 本治験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者 (ただし書字困難な患者においては代筆可とし、未成年者に関しては患者本人および代諾者の同意を得ることとする。)
- (6) 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月の通院が可能な患者

※ AIS による重症度分類

- A (完全) : 仙髄領域 (S4～S5) に知覚または運動機能が残存していない。
- B (不全) : 仙髄領域 (S4～S5) を含む神経学的損傷レベルより下位に知覚は残存しているが、運動機能は残存していない。
- C (不全) : 神経学的損傷レベルより下位に運動機能は残存しているが、Key muscle の半数以上が Manual Muscle Test (MMT) 3 未満である。
- D (不全) : 神経学的損傷レベルより下位に運動機能は残存し、Key muscle の半数以上が MMT3 以上である。
- E (正常) : 知覚・運動機能は正常である。

過去に実施した Phase IIb 臨床試験において、顆粒球コロニー刺激因子(以下、「G-CSF」)の安全性及び有効性が確認されたため^{1,4)}、選択基準(1), (2)を設定した。また、脊髄損傷の診断基準に基づいて、選択基準(3)を設定した。

選択基準の設定で主に論点となった事項は、重症度の評価方法と評価するタイミングの許容範囲である。本試験における重症度の評価は、組入れ時では、麻痺の概略を簡便に把握でき、臨床でも頻用される AIS を用い、有効性評価の際は、神経症状の詳細を比較的再現性よく評価できる American Spinal Injury Association (以下「ASIA」という。) 運動 score を用いた。また、受傷後 48 時間からの許容範囲については、受傷後早期に大きな改善を示した症例を除外しないと、AIS で B から C への改善例ではプラセボでもさらに改善してしまう可能性があるため、AIS による重症度評価は受傷後 48 時間 (±4 時間) とした。なお、脊髄損傷では自然改善はあるが、麻痺の遅発性増悪は比較的まれであり、その多くは完全麻痺患者に起こるとされていることが知られている⁵⁾。

1.2. 除外基準の設定

本試験では、下記の除外基準を設定した。

- (1) 本剤の成分に過敏症の患者
- (2) 白血病など造血系悪性疾患の既往をもつ患者
- (3) 悪性疾患を有し治療中の患者
- (4) 心筋梗塞・狭心症の侵襲的な治療を6ヶ月以内に受けた患者
- (5) 血栓・塞栓症の既往を持つ患者
- (6) 脾腫のある患者
- (7) 意識障害を有する患者
- (8) 妊娠中、妊娠可能性のある、治験中に妊娠を希望している、又は授乳中である女性
- (9) 神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患、脳血管障害、又は筋・骨格系疾患を併発している患者
- (10) 受傷後にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (MPSS) 大量療法 (脊髄損傷に対する大量投与方法) 又は G-CSF の投与を受けた患者
- (11) 治験期間中に症状の急激な悪化が予測される患者
- (12) 重篤な合併症を有する患者 (例: 肝機能障害、AST、ALT が施設基準値の5倍以上等)
- (13) 合併症等によりリハビリテーションを早期に開始できない患者
- (14) 高度の認知症や精神疾患の患者
- (15) 多発外傷・臓器損傷を併発し、全身状態が不安定な患者
- (16) 四肢、脊椎その他の部位の骨折により、評価に影響を及ぼしうる患者
- (17) 現在、他の治験に参加しているか、12週以内に他の治験に参加して治験薬の投与を受けた患者
- (18) その他、治験責任 (分担) 医師が本治験の参加の対象として不相当と判断した患者

除外基準 (1)~(8) は被験者の安全性への配慮のため、(9)、(10) は有効性評価の正確性確保のため、(11)~(13) はリハビリテーションの遅延による影響を除外するため、(14)~(18) は、本試験の評価に影響を与える可能性のある症例を除外するために設定した。

除外基準の設定時に論点となるのは、手術施行の有無である。早期の手術が麻痺を改善させたという報告がある一方⁶⁾、手術の有無は麻痺の予後と関係ないという報告もあり^{7,8)}、コンセンサスが得られていない。手術例を除外すると、被験者のリクルートが困難になることがあることから、本試験では手術予定がある患者を除外せずに試験を実施した。なお、手術予定がある症例を除外しないものの、早期にリハビリテーション介入ができない可能性がある場合は、事前に考慮することが必要である。

また、リハビリテーションの開始遅延がどの程度、麻痺の回復に悪影響を及ぼすかは現在不明であるが、試験実施施設間でリハビリテーションの開始時期に大きな差が生じる場合は、試験開始前に検討しておくことが望ましい。

2. 評価項目の設定

2.1. 主要評価項目

本試験では、以下の項目を主要評価項目として設定した。

運動麻痺の推移：

$$\text{治験薬投与後 3 ヶ月時点における ASIA 運動 score の治験薬投与前からの変化量} \\ = 3 \text{ ヶ月時点の ASIA 運動 score} - \text{治験薬投与前の ASIA 運動 score}$$

ASIA 運動 score は、急性期脊髄損傷を対象とした臨床試験において、評価項目として広く普及している⁹⁻¹¹⁾。その理由として、実施が容易で再現性が高く、施設間や評価者間で差がないことが挙げられる。

また、過去に行った Phase IIb 臨床試験において、試験薬投与後 3 ヶ月時点での ASIA 運動 score 変化量が G-CSF 投与群で有意に大きかった^{1,2)}。また、同試験において 1 年以上経過観察した症例において、3 ヶ月時点で見られた ASIA 運動 score 変化量の差は投与後 1 年時点においても維持されていた¹²⁾。このことより、試験薬投与後 3 ヶ月の経過観察で十分な評価が可能と考えた。

しかし、臨床現場では脊髄損傷受傷後 1 ヶ月前後でリハビリテーション病院に転院するケースが多く、試験薬投与を実施した施設で評価が可能な時期としては投与 1 ヶ月が想定されるが、上述した要素を勘案すると、主要評価項目の評価時期としてはなり得ないと考える。

2.2. 副次評価項目

本試験では、以下の項目を副次評価項目として設定した。

- (1) 運動麻痺の推移：治験薬投与後 6 ヶ月および 12 ヶ月における ASIA 運動 score の治験薬投与前からの変化量
- (2) 感覚麻痺の推移：治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月における ASIA 痛覚 score の治験薬投与前からの変化量
- (3) 麻痺による機能障害の程度：治験薬投与前、投与後 3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月における AIS
- (4) レスポンダーの割合：治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月において、AIS が治験薬投与前から 1 段階以上改善した患者の割合
- (5) 神経学的損傷高位（neurological level of injury、以下「NLI」という。）：治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月において、NLI が治験薬投与前から 1 段階以上下降した患者の割合

- (6) Spinal Cord Independence Measure (以下「SCIM」という。)：治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月における測定値及び治験薬投与前からの変化量
- (7) EQ-5D：治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月における EQ-5D 効用値の測定値
- (8) 有害事象発生頻度

主要評価項目を補足する目的で、3 ヶ月時点の主要評価の実施後、6 ヶ月及び 12 ヶ月における ASIA 運動 score を調査し、本治療の有効性が長期にわたり継続することを確認するために、副次評価項目(1)を設定した。また、過去に実施した Phase IIb 臨床試験では、ASIA 痛覚 score には G-CSF 投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった¹⁴⁾。しかし、感覚麻痺の改善も被験者の機能予後に寄与しうるため、本試験では副次評価項目(2)により、ASIA 痛覚 score も評価した。

AIS は機能障害の程度を簡便に表現しうる点から臨床現場ではよく用いられる指標であることから、副次評価項目(3)として評価項目に組み入れた。また、過去に実施した Phase IIb 臨床試験において、AIS が 1 段階以上改善した患者の割合は、G-CSF 群で 57.9%、対照群で 34.6%であったため²⁾、本試験においても、副次評価項目(4)として同様の評価基準を用いることとした。

さらに、試験治療の臨床的意義の説明のためにはレスポンドアの割合を調査する必要があるため、副次評価項目(4)を設定した。検証的試験における臨床的意義としては、ADL の向上には ASIA で 14 点が必要という報告を踏まえ¹³⁾、達成目標としてスコア変化量がプラセボより平均 14 点以上群間差がつくべきであり、検証的試験では「AIS で 1 段階改善の達成率 (AIS Conversion Rate)」を副次評価項目にすることが望ましい。ただし、AIS Conversion Ratio は、対象集団によっては臨床的意義がない場合がある点に留意する必要がある。例えば、AIS A (完全麻痺：仙髄領域 (S4～S5) に知覚または運動機能が残存していない症例) を対象とした臨床試験で、AIS A からの conversion である場合、臨床的意義が大きい可能性がある。しかし、不全麻痺の症例では、AIS B から AIS C へ改善しても必ずしも ADL には変化がないと考えられる。

頸髄損傷においては、NLI の下降が ASIA 運動 score 改善よりも患者日常生活動作 (以下「ADL」という。) の改善とよく相関するとの報告がなされたため¹⁴⁾、副次評価項目(5)を設定した。また、SCIM は脊髄損傷患者に特化した ADL 評価法であるため、副次評価項目(6)として評価項目に加えた。

近年、様々な分野の臨床評価において、従来 of 医師が判定する評価法に加えて、患者立脚型の評価が重視されてきている。そのため、包括的な生活の質の評価法である EQ-5D を副次評価項目(7)として、評価項目に取り入れた。

また、安全性の評価のため、副次評価項目(8)として、有害事象発生頻度を設定した。

3. 併用禁止薬の設定

本試験では、急性期脊髄損傷に対するメチルプレドニゾロンコハク酸エステル的大量投

与を禁止とした。ただし、急性期脊髄損傷以外の疾患に対しては、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルの使用は可能とし、使用理由を症例報告書に記載することとした。また、免疫抑制剤も併用禁止としている。なお、これらの薬剤の併用禁止期間は、試験薬投与後3ヶ月まで（主要評価項目の評価時期まで）とした。比較的頻繁に使用することが予想される胃腸薬及び鎮痛剤等のその他薬剤は制限する必要はないと考える。

4. 統計学的事項

4.1. 目標症例数の設定

本研究の主たる仮説は、急性期脊髄損傷患者を対象にプラセボ治療に対して試験治療であるG-CSF投与による神経保護療法の優越性を検証することである。

これまでに行った急性期脊髄損傷患者に対するG-CSF群（G-CSF 10 µg/kg/日を連続5日間点滴静注）と対照群（G-CSF投与なし）との多施設前向き・非ランダム化・非盲検化比較試験の結果より^{1, 2)}、ASIA運動scoreの変化量（神経保護効果の程度）は、G-CSF群で26.1±18.9（平均±標準偏差）、対照群で12.2±14.7であった。

この試験では投与開始時AIS A-Dのすべての症例が含まれていた。しかし、本治験での対象症例はAISがBとCに限られるため、対象を限定して変化量の平均及び標準偏差を算出したところ下記のようになった。

Bのみ：G-CSF群55±25.5、対照群35.5±17.7（群間差：19.5±21.9）

Cのみ：G-CSF群41±10.5、対照群21.2±16.3（群間差：19.8±13.7）

BとC：G-CSF群45±15.1、対照群25.3±16.7（群間差：19.7±15.9）

AIS BとCにおいて変化量の差は約20であるが、Scivolettoらによれば、SCIM scoreのself-care項目が有意に変化するために必要となるASIA運動score変化量を頸髄損傷AIS Bでは9.6点、AIS Cでは13.9点と報告している¹³⁾。このことから、ASIA運動score変化量の差14点であれば、被験者のADLに有意な改善を及ぼす可能性が十分あると考えられる。また、本治験は多施設で行うため、過去に実施したPhase IIb臨床試験の結果よりばらつきが大きくなると想定されることから、標準偏差を上記のAIS Bの21.9と仮定した。

これらの結果に基づき、G-CSF群と対照群のASIA運動score変化量の群間差を13.9、標準偏差を21.9、3ヶ月時までの各時点（治験薬投与前、投与5日目、投与後1週、1ヶ月、3ヶ月）間の相関構造を相関係数0.25の1様構造、欠測率をそれぞれ0%、0%、0%、5%、10%と仮定すると、Mixed-Effects Models for Repeated Measures (MMRM) を用いた解析において検出力80%、有意水準両側5%の条件下で、1群あたり必要な被験者数は44例となるため、合計88例と設定した。

4.2. 主たるの解析

有効性の主要評価項目は、試験薬投与3ヶ月後のASIA運動score変化量である。主たる解析における両群のASIA運動score変化量が等しいという帰無仮説の検定は、各群のASIA運動scoreの経時推移を示し、線型混合効果モデルを用いた経時測定データ解析を行う。相

関構造は Unstructured とし、収束が得られない場合は Compound Symmetry を用いる。
有意水準は両側 5%とし、信頼区間は両側 95%信頼区間を算出する。

4.3. 副次解析

本治験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次評価項目の解析を行う。副次評価項目の解析では多重性の調整は行わない。各評価項目について集計表を作成し必要に応じて群間差と信頼区間を算出する。

5. 参考文献

- 1) 高橋 宏, 山崎 正志, 国府田 正雄, 佐久間 毅, 加藤 啓, *et al.* 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を用いた神経保護療法: 頸髄損傷例に対する多施設前向き比較対照試験. 厚生労働科学研究費補助金医療研究技術実用化総合研究事業 平成 22 年度総括・分担研究報告書, 47-66, 2011.
- 2) 山崎 正志, 国府田 正雄, 古矢 丈雄, 高橋 宏, 藤由 崇之, *et al.* 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を用いた神経保護療法: 医師主導型臨床試験. *日整会誌* 88:224-9, 2014.
- 3) Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, *et al.* A multicenter prospective non-randomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for acute spinal cord injury: Analyses of follow-up cases after at least one year. *Spine*, 39:213-9, 2014.
- 4) Kamiya K, Koda M, Furuya T, Takahashi H, Sakuma T, *et al.* Neuroprotective therapy with granulocyte colony-stimulating factor in acute spinal cord injury: a comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control. *Eur Spine J*, *in press*.
- 5) Harrop JS, Sharan AD, Vaccaro AR, Przybylski GJ. The cause of neurologic deterioration after acute cervical spinal cord injury. *Spine*; 26(4): 340-346, 2001.
- 6) 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.
- 7) 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: 548–553, 2010.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, et al. A multicenter prospective non-randomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for acute spinal cord injury: Analyses of follow-up cases after at least one year. *Spine*. 39:213-9, 2014.
 - 13) Scivoletto G, Tamburella F, Laurenza L, Molinari M; Distribution-based estimates of clinically significant changes in the international standards for neurological classification of spinal cord injury motor and sensory scores. *Eur J Phys Rehab Med* 49:373-84, 2013.9
 - 14) Steeves JD, Kramer JK, Fawcett JW, Cragg J, Lammertse DP, et al. EMSCI Study Group. Extent of spontaneous motor recovery after traumatic cervical sensorimotor complete spinal cord injury. *Spinal Cord*. 49:257-65, 2011.