

薬生薬審発 0508 第1号  
薬生機審発 0508 第1号  
令和元年5月8日

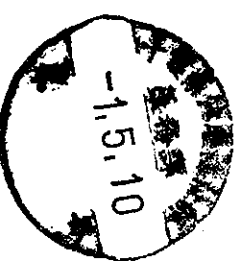
各都道府県衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
( 公 印 省 略 )

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長  
( 公 印 省 略 )

急性期脊髄損傷の治療を目的とした医薬品等  
の臨床評価に関するガイドラインについて

急性期脊髄損傷治療を目的とした医薬品等の製造販売の承認申請のために実施される、臨床試験の評価方法に関するガイドラインを、別紙のとおり作成しましたので、貴管下関係業者等に対し周知方御配慮願います。本ガイドラインは、主に医薬品の臨床評価に活用するために作成したものです。本ガイドラインに示す考え方は再生医療等製品の臨床評価を行う際にも有用であるため、参考としてください。なお、本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づき基本的考え方をまとめたものであり、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ありません。



# 別紙

## 急性期脊髓損傷の治療を目的とした医薬品等の臨床評価に関するガイドライン

### 目次

1. 緒言	3
1.1. 疫学	3
1.2. 病態	3
1.3. 本ガイドラインの位置付け	4
2. 臨床評価方法	4
2.1. 対象集団	5
2.1.1. 組入れにおける選択基準	5
2.1.2. 組入れにおける除外基準	6
2.1.3. 高齢者について	6
2.2. 症例数の設定	6
2.3. 有効性評価	6
2.3.1. 主要評価項目	7
2.3.2. 副次評価項目	7
2.4. 安全性評価	8
2.5. 併用禁止薬及び併用禁止療法の設定	9
2.5.1. 併用禁止薬	9
2.5.2. 併用禁止療法	9
2.6. その他の留意事項	9
2.6.1. 試験実施体制	9
2.6.2. 被験者背景の記録	9
3. 臨床試験	10
3.1. 臨床薬理試験	10
3.1.1. 目的	10
3.1.2. 試験計画に関する留意点	10
3.1.3. その他の留意事項	11
3.2. 探索的試験	11
3.2.1. 目的	11
3.2.2. 試験計画に関する留意点	11
3.3. 検証的試験	11

3.3.1. 目的 .....	11
3.3.2. 試験計画に関する留意点 .....	12
4. 製造販売後調査等 .....	12
5. 用語・略語 .....	12
6. 参考資料 .....	13

## 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、長期にわたる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。

急性期脊髄損傷の治療を目的とした医薬品等の臨床評価の方法については、千葉大学大学院医学研究院が、厚生労働省革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業再生医療等製品（脊髄損傷・神経再生）の臨床応用において「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）」を作成し報告した。

今般、前出のガイドライン案を基に、千葉大学大学院医学研究院と独立行政法人医薬品医療機器総合機構との協力の下、さらに検討を行い、急性期脊髄損傷の治療を目的とした医薬品等の開発における臨床評価において考慮すべき点を本ガイドラインとして取りまとめた。

### 1.1. 疫学

本邦で年間約 4,000～5,000 人が脊髄損傷を罹患しており、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<sup>1,2)</sup>。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麻痺を回復させることは不可能であり、脊椎の脱臼・骨折がある場合は、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<sup>3,4)</sup>、推奨すべき治療法が存在しないのが現状である。したがって、脊髄損傷後の麻痺の予後は受傷・罹病直後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

脊髄損傷は損傷後の時間経過とともに、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：脊髄損傷の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<sup>5)</sup>。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。なお、海外のガイドラインでは、通常受傷後 3 日以内に実施した治療を急性期治療と考えるが、急性期の期間については議論の余地がある<sup>6)</sup>とされている<sup>6)</sup>。

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アーとなる。また脊髄損傷の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臨床評価の方法はそれぞれ異なる。

### 1.3. 本ガイドラインの位置付け

本ガイドラインは、主に急性期脊髄損傷の治療を目的とした医薬品の開発において有効性及び安全性を検討するための、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。脊髄損傷のうち、亜急性期及び慢性期の治療における医薬品等の開発に関しては別途適切な方法で検討すること。また、本ガイドラインでは、対象となる疾患領域によらず共通する事項の記載は可能な限り避けたため、臨床試験実施に係る一般的な事項は関連する法令通知（ICHガイドラインを含む。）を適宜参照すること。

一方、医学は今後と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、本ガイドラインの内容に拘ることなく、柔軟な対応が望まれる。

なお、本ガイドラインに示す考え方は、再生医療等製品の臨床評価を行う際にも有用であるため、再生医療等製品の臨床評価においても本ガイドラインを参考にされたい。

また、非外傷性の急性期脊髄損傷の治療を目的とした医薬品等の開発においても、本ガイドラインの考え方を参考にできる。

## 2. 臨床評価方法

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自然回復が少なくない<sup>6,7)</sup>、②受傷後早期では症状が安定していない<sup>8)</sup>、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<sup>6,7,8)</sup>、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なっていない<sup>9)</sup>、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<sup>10)</sup>点等がある。

本項では、急性期脊髄損傷を対象とした薬物療法等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集団を選択するために、国際的に普及した診断基準、重症度分類等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ことが適切な場合がある。しかしながら、臨床試験で除外された重症度や損傷高位に對して使用した際の有効性及び安全性について、臨床試験で得られた成績の一般化可能性の検討や、追加の臨床試験等による情報収集を検討する必要がある。独立行政法人医薬品医療機器総合機構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治療介入を行うのかが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<sup>11)</sup>、受傷直後（特に24時間以内）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<sup>6,11)</sup>。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<sup>11)</sup>、被験者の神経症状を詳細に評価できる。これらを踏まえ、適切な介入時期については、被験薬の特性や試験の目的に応じて、個別に検討すべきである。また、投与期間、継続投与の要否及び継続投与の場合の投薬中止時期に関しても、被験薬の特性や試験の目的に応じた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

脊髄損傷では受傷時の損傷高位により改善の程度が異なるとされているため、急性期脊髄損傷を対象とした試験では、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<sup>10)</sup>。

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<sup>12)</sup>。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。）となることがあり、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。

安全性の観点から、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。

#### 2.1.1.3. 対象患者の重症度について

脊髄損傷では受傷時の重症度により改善の程度が異なる可能性があるため、臨床試験において適切な患者選択を行う上で、国際的に普及した重症度分類を選択基準として規定することは重要である。薬効評価の観点から、患者集団を代表しており、有効性及び安全性を適切に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、脊髄損傷の予後に影響を与える可能性がある手術施行の有無、ステロイド療法等の因子について検討することが重要である。手術施行が脊髄損傷による麻痺の予後に与える影響については、早期の手術が麻痺を改善させたという報告<sup>13)</sup>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<sup>14,15)</sup>、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<sup>16)</sup>。手術施行が有効性及び安全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、手術施行の有無を除外基準として設定するかについては、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入れについても、有効性及び安全性評価に影響を与えうる因子のひとつとして、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ィー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。

## 2.2. 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。

## 2.3. 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を評価に用いる。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<sup>17)</sup>。

評価者間で統一した評価を行い、評価者間のばらつきを最小限とすることができるよう、

評価者に対する教育訓練等の方策を検討する必要がある。特に、国際共同試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。

### 2.3.1. 主要評価項目

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の改善にある<sup>18)</sup>。一方、現時点ではQOLの改善を客観的に評価することは困難と考えられ、また急性期脊髄損傷において、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な評価法は存在しないことから、主要評価項目として用いる評価尺度は、適切な神経学的評価を設定する必要があるが、可能であれば機能予後に関する評価を設定することが望ましい。

これまでに実施された臨床試験では、ASIA score、AIS 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<sup>19, 20)</sup>。ASIA score は神経症状の詳細を比較的可現性良く評価できるもの<sup>20)</sup>、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との報告があり<sup>21)</sup>、AIS が悪化しているにもかかわらず ASIA score が改善する等、AIS と ASIA score は逆転する可能性すらありうる<sup>22)</sup>。

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、経時的推移を確認できるように、適切な頻度で実施することが望ましい。

### 2.3.2. 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に関する評価項目を設定する。また、主要評価項目として ASIA score 等の神経学的評価を設定した試験においては、機能予後に関する評価を設定する必要がある。

副次評価項目としては、AIS が1段階以上改善した被験者の割合等の反応例の割合やNLIなどの神経学的評価法及びEQ-5D、SF-36、SCIM等のADL/QOL評価の設定を検討すべきである。

検証的試験において、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、機能予後に関する評価、ADL/QOL 評価等も副次評価項目として設定する必要がある<sup>18)</sup>。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<sup>20)</sup>。また、頸髄損傷においては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<sup>23)</sup>。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を著しく損なう場合があるので、膀胱直腸障害についても、SCIMの下位項目等、適切な評価指標を用いて評価することを検討すべきである。また、脊髄障害性疼痛を含む疼痛の評価も重要であるため、適切な評価指標を用いて評価することを検討すべきである。



## 2.4. 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れない。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、転帰、発現及び転帰が確認された時期、被験薬・対照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・対照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、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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。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。詳細は、「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）及び「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）を参照されたい。

臨床試験では、被験薬に特徴的な有害事象に加えて、急性期脊髄損傷の病態に関連する以下のような有害事象についても注目して収集すべきである。

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 起立性低血圧

## 2.5. 併用禁止薬及び併用禁止療法の設定

### 2.5.1. 併用禁止薬

有効性評価に影響を与える可能性のある薬剤については、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。倫理的・臨床的に問題があり併用禁止薬に設定できない薬剤についても、被験薬の評価に影響を及ぼさないよう、試験期間中は用法・用量（頓用の場合は使用頻度）を変更しないよう規定する等の対応が必要である。

### 2.5.2. 併用禁止療法

リハビリテーションが直接受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が、リハビリテーション実施の有無や内容は機能予後に影響を与える可能性がある。したがって、施設間・被験者間のリハビリテーションの差異が有効性評価に与える影響を可能な限り低減できるよう、リハビリテーションの実施内容に関しては一定の基準を設ける必要がある。

また、手術施行が有効性及び安全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ことを踏まえ、臨床試験期間中の手術の可否については、予め検討を行い、手術実施の基準等を含めて適切に規定する必要がある。

## 2.6. その他の留意事項

### 2.6.1. 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て早急かつ適切に対応可能な体制及び患者登録手順を整備することが推奨される。臨床試験参加の同意取得においては、受傷後の精神的にも不安定な患者及び家族に慎重な配慮が必要である。

臨床試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。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、予め検討する必要がある。なお、転院先の医療機関で臨床試験に関するデータを収集する場合には、当該機関も臨床試験実施施設として取り扱う必要がある可能性があるため、留意すること。

### 2.6.2. 被験者背景の記録

脊髄損傷は損傷高位・重症度により非常に多彩な症状経過を示す。被験薬の特性や試験の目的に応じて、最新の科学的知見も踏まえ、適切に被験者背景に関する情報収集を行い、記録する必要がある。背景因子の例として、損傷からの経過期間、損傷高位、重症度、手術施行の有無、年齢、損傷の原因等が挙げられる。これら各被験者背景を組入れれ時にどの程度考

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

本項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、用法・用量及び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、安全性評価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場合があるが、用量・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用量、投与方法の検討を主な目的とする。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。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。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Ⅶ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。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。なお、ヒトに初めて投与する場合等では、必要に応じて「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドランス」について(平成24年4月2日付け薬食審査発0402第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)及び「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドランスに関する質疑応答集(Q&A)」について(平成24年4月2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。

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。臨床試験期間中に発生した臨床検査値異常を発見するためには、適切な検査を被験薬投与開始前後に行う必要がある。

### 3.1.3. その他の留意事項

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。

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」（平成30年7月23日付け薬生薬審発0723第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）を参照されたい。

また、その他、「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成21年10月23日付け薬食審査発1023第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）において規定されるQT/QTc評価試験等の必要な臨床薬理試験を、関連ガイドラインを踏まえて適切に実施する必要がある。

## 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POCを確立すること、用量反応関係を明らかにすること、検証的試験における用法・用量、評価項目及び評価期間を決定すること等にある。

### 3.2.2. 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、現状ではプラセボを対照として、複数の用量群を固定用量で設定した無作為化二重盲検並行群間比較試験とすべきである。用法については、臨床現場での使用方法を考慮し、投与期間についても検証的試験の計画に際して必要な情報の収集ができるように適切に設定する。

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、臨床試験の評価指標及びベネフィット・リスクバランス評価等は疾患毎に異なるため、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検討すべきである。

探索的試験では、背髄損傷の予後に影響を与えうる被験者背景を限定する等の方策により、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ことも一案である。

## 3.3. 検証的試験

### 3.3.1. 目的

検証的試験の目的は、探索的試験によって、有効性及び安全性が検討され、臨床用法・用量が推定された薬物について、有効性を検証し、安全性を確認することにある。

### 3.3.2. 試験計画に関する留意点

検証的試験ではプラセボに対する優越性を検証する必要がある。なお、現時点では急性期脊髄損傷を対象とした標準治療が確立されていないため、現状ではプラセボの設定には倫理上の大きな問題はないと考えられる。

プラセボを使用する際は、プラセボの「外見」、「におい・味」等が被験薬と識別不能であるべきである。なお、注射剤等で被験薬との識別が不可能な適切なプラセボを製造できない場合や、侵襲性が高い手技での投与が必要となる場合で、シヤムの使用が適当と考えられる場合には、薬剤投与を行う非盲検医師を設定した上で、被験者、有効性及び安全性評価を行う医師、その他の臨床試験担当者を盲検下における被験薬の特性により臨床検査値等が可能な場合がある。また、例えば、臨床試験で用いる被験薬の特性により臨床検査値等が多くの特異性で変動すると考えられる薬剤の場合、当該臨床検査値等を知ることによって盲検性が破綻する可能性があることから、盲検下の臨床試験担当者には当該検査値等を知られないようにする等の配慮が必要になる。

### 4. 製造販売後調査等

急性期脊髄損傷の治療を目的とした医薬品等の評価において、長期的な予後を評価することは重要であり、比較的短期かつ小規模の臨床試験のみでは限界がある。したがって、製造販売後には、医薬品等の特性、安全性プロファイル等を踏まえ、適切なりサーチエッセンスを設定した上で、製造販売後調査等を実施し、臨床試験において明らかにならなかった点について情報収集する必要がある。なお、製造販売後調査等の実施計画については、「製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」（平成30年1月31日付け公表 医薬品医療機器総合機構）も参照されたい。

### 5. 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	ICH 国際医薬用語集

	Terminology	
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	臨床試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

## 6. 参考資料 ・引用文献

- 1) 新宮彦助. 脊髄損傷の予防. 日本パ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) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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.
- 14) Kawano O, Ueta T, Shiba K, Iwanoto 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.
- 15) 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.
- 16) 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
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.

- 20) Hadley MN, Walters BC, Arabi BZ, Dhall SS, Gelb DE, et al. Clinical assessment following acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 72: 40-53, 2013.
- 21) 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
- 22) Gündoğdu İ, Akyüz M, Öztürk EA, Çakıcı 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.
- 23) 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
- 24) Management of Safety Information from Clinical Trials : Report of CIOMS Working Group VI, 2005
- 25) MedDRA® TERM SELECTION: POINTS TO CONSIDER, 2013

・臨床試験の実施に関する ICH ガイドラインに関する主な通知及び事務連絡

1. ICH-E3：「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ついて」（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）について」（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. ICH-E4：「新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針」について」（平成 6 年 7 月 25 日付け薬審第 494 号厚生省薬務局審査課長通知）
3. ICH-E5：「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬発第 739 号厚生省医薬安全局長通知）、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A について」（平成 16 年 2 月 25 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A について（その 2）」（平成 18 年 10 月 5 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）
4. ICH-E7：「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)

5. ICH-E8: 「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)
  6. ICH-E9: 「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)
  7. ICH-E10: 「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 日付け医薬審第 136 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
  8. ICH-E14: 「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」 (平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査第 1023 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q&A について」 (平成 29 年 5 月 23 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)
  9. ICH-E17: 「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」 (平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)
  10. ICH-M3: 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイドライン」について」 (平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査第 0210 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイドライン」に関する質疑応答集 (Q&A) について」 (平成 24 年 8 月 16 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
- 
- ・その他臨床試験の実施にあたり参照すべき主な通知及び事務連絡
1. 「医薬品の臨床薬物動態試験について」 (平成 13 年 6 月 1 日付け医薬審第 796 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
  2. 「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」について」 (平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)
  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)

