

平成30年度

次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

再生医療審査WG報告書

再生医療審査WG座長

浜松医科大学 整形外科学講座

松山 幸弘

目次

- I. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業再生医療審査 WG
平成 30 年度委員名簿
- II. 平成 30 年度会議議事概要
- III. ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた亜急性期脊髄損傷（外傷性）
の治療に関する評価指標 ～臨床試験（治験）～（案）
- IV. 調査事項
 1. 総括 松山 幸弘
 2. 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
案（革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業）について
國府田 正雄
 3. iPS 細胞を用いた脊髄損傷の前臨床研究 中村 雅也
 4. 脊髄再生に対する画像診断評価及び電気生理学的評価について
今釜 史郎
- V. 参考資料
 1. 平成 24 年 9 月 7 日付薬食発 0907 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」
 2. 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
（案）

I. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

再生医療審査 WG 平成 30 年度委員名簿

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
再生医療審査WG平成30年度委員名簿

座長

松山幸弘 浜松医科大学 整形外科学教室 教授

委員（五十音順）

安達伸生 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 整形外科学 教授

今釜史郎 名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学 講師

梅澤明弘 国立成育医療研究センター 研究所 副所長

緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター病院

障害者健康増進・運動医科学支援センター センター長

國府田正雄 筑波大学医学医療系 整形外科 准教授

佐藤正人 東海大学医学部 外科学系整形外科学 教授

中畑龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) 顧問

波呂浩孝 山梨大学医学部 整形外科 教授

渡辺雅彦 東海大学医学部 外科学系整形外科学 主任教授

厚生労働省

稲角嘉彦 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長補佐

黒岩健二 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器指導官

野口 創 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

河西正樹 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 審査専門員

國枝章義 医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 審査専門員

大澤智子 医薬品医療機器総合機構 規格基準部 部長

水上良明 医薬品医療機器総合機構 規格基準部医療機器基準課 課長

遠藤 健 医薬品医療機器総合機構 規格基準部医療機器基準課 主任専門員

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

佐藤陽治 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長

澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 第二室 室長

河野 健 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 第四室 室長

オブザーバー

伊藤弓弦	産業技術総合研究所	創薬基盤研究部門	幹細胞工学研究グループ	研究グループ長
廣瀬志弘	産業技術総合研究所	健康工学研究部門	生体材料研究グループ	上級主任研究員
伊坂美礼	日本医療研究開発機構 (AMED)	再生医療研究課		課長代理
神山直也	日本医療研究開発機構 (AMED)	再生医療研究課		主幹
高倉浩二	日本医療研究開発機構 (AMED)	再生医療研究課		主幹
仲山賢一	日本医療研究開発機構 (AMED)	医療機器研究課		上席調査役
関口 満	日本医療研究開発機構 (AMED)	医療機器研究課		主幹
浅沼直樹	日本医療研究開発機構 (AMED)	医療機器研究課		主幹
栗原宏之	日本医療研究開発機構 (AMED)	医薬品等規制科学課		主幹
笠原明彦	日本医療研究開発機構 (AMED)	医薬品等規制科学課		主幹
堀切陽介	日本医療研究開発機構 (AMED)	医薬品等規制科学課		主幹
井上円加	医薬品医療機器総合機構	医療機器審査第一部		審査専門員
小林陽子	医薬品医療機器総合機構	医療機器審査第一部		主任専門員

II. 平成 30 年度 WG 会議議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
再生医療審査 WG 平成 30 年度第一回会議議事録（概要）

1. 開催日時：2018 年 10 月 2 日（火）15 時 00 分～17 時 00 分

2. 開催場所：オフィス東京 L2 会議室

3. 出席者（敬称略）

委員：松山幸弘（浜松医科大学）、安達伸生（広島大学）、今釜史郎（名古屋大学）、梅澤明弘（国立成育医療研究センター研究所）、緒方徹（国立障害者リハビリテーションセンター病院）、國府田正雄（筑波大学）、佐藤正人（東海大学）、中畑龍俊（京都大学）

厚生労働省：黒岩健二

医薬品医療機器総合機構：河西正樹、國枝章義、小林陽子、井上円加

産業技術総合研究所：伊藤弓弦、廣瀬志弘

日本医療研究開発機構：伊坂美礼、関口満

事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：佐藤陽治、澤田留美、河野健

4. 配布資料

1. 平成 30 年度第一回委員会議事次第

2. 平成 30 年度委員名簿

3. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業について

4. 再生医療審査 WG 平成 29 年度報告とこれまでの評価指標の内容について

5. 國府田先生プレゼン資料

6. 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案

7. 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知：平成 30 年 7 月 25 日付薬生機審発 0725 第 1 号「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」

・ 別紙「ヒト（同種）表皮（皮膚）再生に関する評価指標」

8. 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知：平成 28 年 6 月 30 日付薬生機審発 0630 第 1 号「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」

- ・ 別紙 1 「ヒト軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標」
- 9. 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知：平成 28 年 6 月 30 日付薬生機審発 0630 第 1 号「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」
 - ・ 別紙 2 「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標」
- 10. ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
- 11. ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
- 12. ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

平成 29 年度次世代医療機器評価指標作成事業 再生医療審査 WG 報告書

5. 議事内容

- ①次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業について厚生労働省 黒岩医療機器指導官より説明があった。
- ②平成 29 年度までの再生医療審査 WG の活動内容及び今年度の活動計画について、事務局より説明があった。
- ③平成 30 年度の座長及び委員による自己紹介が行われた。座長・委員は下記の通り（敬称略）

座長

松山幸弘 浜松医科大学 整形外科学教室 教授

委員（五十音順）

安達伸生 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 整形外科学 教授

今釜史郎 名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学 講師

梅澤明弘 国立成育医療研究センター 研究所 副所長

緒方 徹 国立障害者リハビリテーションセンター病院

障害者健康増進・運動医科学支援センター センター長

國府田正雄 筑波大学医学医療系 整形外科 准教授

佐藤正人 東海大学医学部 外科学系整形外科学 教授

中畑龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA） 顧問

波呂浩孝 山梨大学医学部 整形外科 教授

渡辺雅彦 東海大学医学部 外科学系整形外科学 主任教授

④國府田委員より「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」について講演があり、その後、発表内容について質疑応答がなされた。

⑤平成 30 年度の活動方針について討議した。

- ・今年度は脊髄損傷の亜急性期（2 週間から 2 ヶ月程度）で麻痺の程度が A（完全麻痺；運動・知覚なし）,B（不完全麻痺；運動なし知覚あり）,C（不完全麻痺；重力に抗して動かない）の治療を目的としたヒト同種 iPS 細胞由来神経前駆細胞を使用する再生医療等製品の評価指標を作成する。投与方法としては損傷部位への直接投与。投与後、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月で ASIA の運動 score を使って評価。体幹の評価法は現状ないので感覚の評価で代用する。MRI での評価は可能であれば行った方が良いが必須にしないような書き方にする。電気生理評価（筋電図を含めて）や血液検査、排泄機能評価（SCIM）等についても記載する。

- ・次回会議までに資料 6「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案」の内容について、今年度作成予定の評価指標の細胞ソースや対象疾患等を鑑みて同じ内容で使用出来る部分、当てはまらない部分、追加しなくてはいけない点などを列挙する。

- ・次回会議では臨床評価に加えて、製品の品質管理や安定性試験、非臨床試験についても話し合う。

- ・2 回目以降に慶応義塾大学整形外科 中村雅也先生に iPS 由来神経前駆細胞を使った脊髄損傷の治療の現状について説明してもらう。

⑥今後の会議日程

第二回会議：平成 30 年 11 月 13 日(火) 14～16 時 AP 東京八重洲通り 7 階 S 室

第三回会議：平成 30 年 12 月 3 日(月) 15～17 時 オフィス東京 L2 会議室

第四回会議：平成 31 年 1 月 29 日(火) 15～17 時 オフィス東京 L2 会議室

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
再生医療審査 WG 平成 30 年度第二回会議議事録（概要）

2. 開催日時：2018 年 11 月 13 日（火）14 時 00 分～16 時 00 分

2. 開催場所：AP 東京八重洲通り 7 階 S 室

3. 出席者（敬称略）

委員：松山幸弘（浜松医科大学）、今釜史郎（名古屋大学）、梅澤明弘（国立成育医療研究センター研究所）、緒方徹（国立障害者リハビリテーションセンター病院）、國府田正雄（筑波大学）、佐藤正人（東海大学）、中畑龍俊（京都大学）、渡辺雅彦（東海大学）

厚生労働省：黒岩健二

医薬品医療機器総合機構：河西正樹、小林陽子、井上円加

産業技術総合研究所：伊藤弓弦

日本医療研究開発機構：浅沼直樹、笠原明彦、堀切陽介、神山直也

事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：佐藤陽治、澤田留美、河野健

4. 配布資料

1. 平成 30 年度第二回委員会議事次第

2. 平成 30 年度第一回委員会議事録（概要）

3. 評価指標（案）作成にあたって：全体的な流れと今後の検討事項の確認

4. 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（案）

5. 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知：平成 28 年 6 月 30 日付薬生機審発 0630 第 1 号「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙 2「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標」

6. ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

5. 議事内容

①事務局より評価指標（案）作成にあたって全体的な流れと今後の検討事項に確認がなされた。

②資料 4「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（案）」を元に、評価指標（案）の臨床試験（治験）について全委員で討議を行った。

・主な討議内容

- ・対象疾患に関して亜急性期（2週間から2ヶ月程度）外傷性脊髄損傷で麻痺の程度が A, B, C（外傷性を追加）。上位頸髄に関しては、重篤な呼吸障害または血管損傷を起こした場合に、重篤な合併症が生ずる可能性があるので事前に検討するという表現を加える。急性期に移植細胞の挙動に影響を及ぼし得るような治療が行なわれている場合、正確に評価できない可能性がある。しかし、これらを除外すると、必要な症例数が得られないことも考えられるので、可能な限り除外する範囲は小さくした方が良いのではないかと意見が出た。
- ・年齢について、「高齢者」と「非高齢者」とに区別して、それぞれについて示す。小児にも適用できるようにとの意見が出た。
- ・有効性評価に関して、「胸髄損傷」と「頸髄損傷」とに区別して、それぞれについて示す。
- ・画像診断や電気生理学的評価について、客観的評価としては必要だが、まだ広くコンセンサスのとれた評価法としては確立されていないため、「可能であれば」「望ましい」「補助的」といった表現で示してはどうか？
- ・安全性評価に関して、「資料 4「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（案）」の 2.4 安全性評価 重要な有害事象に挙げられているものに加えて、移植細胞の腫瘍化、拒絶反応、移植手技に伴う合併症を追記する。

③第三回会議までの作業の分担について討議した。

- ・リハビリテーションに関して：緒方委員
- ・画像診断評価及び電気生理学的評価について：今釜委員
- ・臨床試験（治験）全体を通して：國府田委員

④今後の会議日程

第三回会議：平成 30 年 12 月 3 日(月) 15～17 時 オフィス東京 L2 会議室

第四回会議：平成 31 年 1 月 29 日(火) 15～17 時 オフィス東京 L2 会議室

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
再生医療審査WG平成30年度第三回会議議事録（概要）

3. 開催日時：2018年12月3日（月）15時00分～17時00分

2. 開催場所：オフィス東京 L2会議室

3. 出席者（敬称略）

委員：松山幸弘（浜松医科大学）、安達伸生（広島大学）、梅澤明弘（国立成育医療研究センター研究所）、緒方徹（国立障害者リハビリテーションセンター病院）、國府田正雄（筑波大学）、波呂浩孝（山梨大学）、渡辺雅彦（東海大学）

慶應義塾大学：中村雅也

医薬品医療機器総合機構：河西正樹、小林陽子、井上円加

産業技術総合研究所：伊藤弓弦、廣瀬志弘

日本医療研究開発機構：浅沼直樹、栗原宏之、高倉浩二、仲山賢一

事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：澤田留美、河野健

4. 配布資料

1. 平成30年度第三回委員会議事次第

2. 平成30年度第二回委員会議事録（概要）

3. 評価指標（案）作成にあたって：全体的な流れと今後の検討事項の確認

4. 中村雅也先生ご発表資料

5. リハビリテーションに関して：緒方委員

6. 画像診断評価及び電気生理学的評価について：今釜委員

7. 臨床試験（治験）全体を通して：國府田委員

8. 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（案）

9. 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知：平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙2「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標」

10. ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

5. 議事内容

- ①事務局より評価指標（案）作成にあたって全体的な流れと今後の検討事項に確認がなされた。
- ②慶應義塾大学 中村雅也先生より「iPS 細胞を用いた脊髄再生の前臨床研究」についてご講演いただき、その後、発表内容について質疑応答がなされた。
- ③資料 5「リハビリテーションに関して」について、緒方委員より説明があり、修正なくこのまま評価指標に組み込むこととなった。
- ④資料 6「画像診断評価及び電気生理学的評価について」について、全委員で討議した。造影 MRI や筋電図についても追記することとなった。参考資料は報告書への調査報告として掲載することとなった。
- ⑤資料 7「臨床試験（治験）全体を通して」について、國府田委員より説明があり、全委員で討議した。
- ⑥評価に当たって留意すべき事項の臨床試験（治験）以外の部分（原料、製造の工程管理、製品の品質管理、製品の安定性試験、非臨床試験等）に関して、中村雅也先生からご専門の先生をご紹介いただき、作成することとなった。
- ⑦第四回会議までの作業の分担について討議した。
 - ・「画像診断評価と電気生理学的評価」の修正：今釜委員
 - ・「臨床試験（治験）」全体を通しての文章化：國府田委員
 - ・「用語の定義」に入れるべき用語のリストアップ：波呂委員、渡辺委員
 - ・評価指標 1.から 3.までのたたき台：事務局
- ⑧今後の会議日程

第四回会議：平成 31 年 1 月 29 日(火) 15～17 時 オフィス東京 L2 会議室

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
再生医療審査WG平成30年度第四回会議議事録（概要）

4. 開催日時：2019年1月29日（月）15時00分～17時00分

2. 開催場所：オフィス東京 L2会議室

3. 出席者（敬称略）

委員：松山幸弘（浜松医科大学）、今釜史郎（名古屋大学）、梅澤明弘（国立成育医療研究センター研究所）、緒方徹（国立障害者リハビリテーションセンター病院）、國府田正雄（筑波大学）、佐藤正人（東海大学）、中畑龍俊（京都大学）、波呂浩孝（山梨大学）、渡辺雅彦（東海大学）

厚生労働省：黒岩健二

医薬品医療機器総合機構：河西正樹、小林陽子、井上円加

産業技術総合研究所：廣瀬志弘

日本医療研究開発機構：栗原宏之、堀切陽介、高倉浩二

事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：澤田留美、河野健

4. 配布資料

1. 平成30年度第四回委員会議事次第
2. 平成30年度第三回委員会議事録（概要）
3. 評価指標（案）作成にあたって：全体的な流れと今後の検討事項の確認
4. 評価指標案のタイトル等
5. 定義すべき用語について：渡辺委員、波呂委員
6. 臨床試験（治験）について：國府田委員、今釜委員
7. 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（案）
8. 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知：平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙2「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標」
9. ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

5. 議事内容

①事務局より評価指標（案）作成にあたって全体的な流れと今後の検討事項に確認がなされた。また、本WGは来年度も継続予定となり、今年度は臨床試験（治験）をまとめ、来年度にそれ以外の品質管理等をまとめる方向で合意した。

②評価指標（案）について、資料4,5,6を元に全委員で討議した。

・主な討議内容

・タイトルを「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた亜急性期脊髄損傷（外傷性）の治療に関する評価指標」とする。

・「はじめに～本指標の位置付け」部分の対象疾患を「亜急性期脊髄損傷（外傷性）」とする。

・定義する用語は品質管理の部分の内容が決まってから、最終的に決定することとする。

・國府田委員に作成いただいた「臨床試験（治験）」部分に関して、全委員で討議し、一部修正することとなった。

✓ 「リハビリテーションの扱いについて」の項目を作り、リハビリテーションが併用禁止療法と誤解を与えないようにする。

✓ 「必要がある」という表現は強いので、一部「望ましい」や「考慮すべきである」等にする。

・今釜委員に作成いただいた画像診断評価等について、全委員で討議し、一部修正することとなった。調査内容については報告書へ掲載することとなった。

✓ 造影MRIやDTIによる脊髄損傷治療の評価については「検討することが望ましい」等の表現にする。

✓ 電気生理学的検査の「経頭蓋磁気刺激や筋電図など」は「中枢神経磁気刺激による誘発筋電図」にする。

③今年度までに行う作業分担について討議した。

・今回の討議を踏まえた臨床試験（治験）の修正：國府田委員

・今回の討議を踏まえた画像診断評価等の修正：今釜委員

・完成した文章の精査：全委員

III. ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた亜急性期脊髄損傷（外傷性）の治療に関する評価指標 ～臨床試験（治験）～（案）

1. 対象集団
 - 1.1 組み入れにおける選択基準
 - 1.1.1 試験治療の介入時期について
 - 1.2 組み入れにおける除外基準
 - 1.3 高齢者・若年者について
 2. 症例数の設定
 3. 有効性評価
 - 3.1 主要評価項目
 - 3.2 副次評価項目
 4. 安全性評価
 5. 併用禁止薬及び併用禁止療法およびリハビリテーションの扱いについて
 - 5.1 併用禁止薬
 - 5.2 リハビリテーションの扱いについて
- 参考文献

ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた亜急性期脊髄損傷（外傷性）の治療に関する評価指標 ～臨床試験（治験）～（案）

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、移植細胞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対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への可能性の検討や、追加の臨床試験等による情報収集を検討する必要があり、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。

1.1. 組入れにおける選択基準

1.1.1. 試験治療の介入時期について

脊髄損傷に対する臨床試験の場合には、受傷後のどの時点で治療介入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¹⁾、受傷後早期では、麻痺の重症度や神経症状に関しての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^{1, 2)}。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¹⁾、被験者の神経症状をより詳細に評価できる。受傷後数ヶ月以降経過した慢性期では脊髄内の空洞形成・瘢痕形成等により再生治療の効果が減弱することも報告されており³⁾、適切な介入時期については、移植細胞の特性や試験の目的に応じて、個別に検討すべきである。

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ため、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も検討すべきである⁴⁾。

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⁵⁾。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は不変（神経学的損傷高位の下降が American Spinal Injury Association (ASIA) 運動 score 等の神経学的評価と相関しないことをいう）となるため、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有効性を評価するためには頸髄・胸髄損傷を割付因子にする、又はサブ解析を行うなどにより頸髄損傷・胸髄損傷それぞれを別個に評価できるよう考慮する必要がある。

安全性の観点から、頸髄損傷のなかでも上位頸髄では重篤な呼吸麻痺を生じ得るため、

呼吸麻痺を生じた症例を対象集団に組入れるかどうか事前に検討する必要がある。

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。細胞移植療法では、完全麻痺や重度の不完全麻痺などの比較的重症者を対象とすることが想定される。対象患者の重症度による選択基準設定については移植細胞の作用機序・試験の目的等に応じて検討が必要である。

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、ステロイド療法その他の薬剤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⁶⁾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^{7,8)}、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⁹⁾。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あるいは割付因子とするなどの扱いについては、個々の臨床試験の計画段階で検討する必要がある。また、ステロイドや移植細胞の挙動に影響を及ぼす可能性のある薬剤を投与された患者等の組入れについては有効性及び安全性評価に影響を与える因子のひとつとして、計画段階で個別の検討が必要である。

1.3. 高齢者・若年者について

脊髄損傷は、高齢者（65歳以上）に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。脊髄損傷後の回復が高齢者では有意に劣るとする報告があるため^{10,11,12,13)}、高齢・非高齢を割付因子にする、又はサブ解析を行うなどの方法を用いて、高齢者・非高齢者をそれぞれ別個に評価できるよう考慮する必要がある。

また、高齢者・小児の組入れについても考慮する必要がある。

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。

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¹⁴⁾。

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十分に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。

3.1. 主要評価項目

脊髄損傷治療における真の目的は、神経学的改善にとどまらず、機能予後及び Activity of Daily Living (ADL) を含む QOL の改善にある¹⁵⁾。しかし、現時点では脊髄損傷治療による QOL の改善を客観的に評価することは困難であり、また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。

このため、これまでに実施された臨床試験では、ASIA score (運動スコア、感覚スコア：特に胸髄損傷においては神経学的損傷高位を特定するために重要)、ASIA Impairment Scale (AIS) 又は Frankel 分類等の神経学的評価法が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^{9,10)}。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¹⁶⁾、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、临床上は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¹⁷⁾、AIS が改善したにもかかわらず ASIA score は悪化するという逆転現象も起こり得る¹⁸⁾。

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、移植細胞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。

また、主要評価項目を神経学的評価法にする場合においても、頸髄損傷と胸髄損傷では異なる可能性が想定される。頸髄損傷では ASIA 運動スコアで改善・悪化とも詳細に評価しうるので、主要評価項目としては従来通り ASIA 運動スコアの改善が代表的と言える。一方、胸髄損傷では麻痺が改善し神経学的障害レベルが下降しても下肢運動機能には変化がなく運動機能の改善としては捉えられないので、ASIA 感覚スコアの評価により神経学的障害レベル下降を捉えることも検討すべきである。したがって頸髄損傷・胸髄損傷が混在する集団での試験では、両者を割付因子とするか又はサブ解析などにより区別することを考慮すべきである。

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 Neurological Level of Injury (NLI) などの神経学的評価法及び ADL 評価法（例えば脊髄損傷特異的な ADL 評価法である Spinal Cord Independence Measure (SCIM) など）や包括的 QOL 評価指標（例えば Euro-QoL 5-dimension (EQ5D) や MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) など）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 評価等を副次評価項目とするか検討の必要がある¹⁴⁾。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¹⁶⁾。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¹⁹⁾。一方、SCIM の評価項目の一部は頸髄損傷に特異的であり胸髄損傷には該当しないため、副次的評価項目においても頸髄損傷・胸髄損傷者を割付因子とするなどにより個別に評価可能なよう考慮すべきである。

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。脊髄障害性疼痛も患者の ADL/QOL を著しく損なう可能性のある病態であり、評価項目に加えることを検討すべきである。

脊髄損傷治療の客観的評価指標として画像及び電気生理学的検査がある（参考資料参照）。脊髄損傷治療後の画像評価として脊髄単純 MRI は、移植細胞の生着、腫瘍化の有無や腫瘍化に伴う脊柱管狭窄の確認などのために推奨される。脊髄損傷治療の効果判定において造影 MRI の有用性は明らかでないが、細胞移植後脊髄の状態を、腫瘍形成を含め詳細に評価するためには、造影 MRI も検討するとよい。さらに近年報告のある拡散テンソル画像 (DTI) なども脊髄再生評価の指標として検討することが望ましい。

脊髄損傷治療後の機能評価として電気生理学的検査（中枢神経磁気刺激による誘発筋電図など）も推奨され、できる限り客観的指標を得ることが望ましい。

4. 安全性評価

有害事象とは、医薬品（再生医療等製品を含む。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、当該製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、転帰、発現及び転帰が確認された時期、治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、及び治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²⁰⁾。また、Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (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²¹⁾。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、以下のような細胞移植に特徴的な有害事象・脊髄損傷の病態に関連する有害事象についてとくに注目して収集すべきである。

重要な有害事象

- ① 腫瘍化
- ② 感染
- ③ 拒絶反応
- ④ 移植手技に伴う有害事象（出血・空洞形成等）
- ⑤ 脊髄空洞症
- ⑥ 免疫抑制剤投与に伴う有害事象
- ⑦ 麻痺の悪化
- ⑧ 肺炎
- ⑨ 呼吸不全
- ⑩ 深部静脈血栓症／肺梗塞
- ⑪ 薬剤性過敏症症候群
- ⑫ 尿路感染症
- ⑬ 褥瘡
- ⑭ 関節拘縮
- ⑮ 脊髄障害性疼痛
- ⑯ 消化管潰瘍
- ⑰ 脳梗塞

5. 併用禁止薬及び併用禁止療法およびリハビリテーションの扱いについて

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、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必要がある。

5.2 リハビリテーションの扱いについて

リハビリテーションは脊髄損傷後の機能回復に影響を与える要因であり、臨床試験においては症例ごとのリハビリテーション実施の差異が有効性評価に与える影響を考慮すべきである。しかし、同時に治療介入後のリハビリテーションは標準的内容に限定することなく検討すべきでもある。特に、運動完全麻痺の領域を有する症例や、実用的機能獲得が難しいと予想される四肢・体幹機能への積極的なリハビリテーションは現状で標準的に実施されているとは言えないが、こうした過去の報告において回復困難とされてきた機能の改善を目的とした再生医療を実施する場合は、目的に即したリハビリテーションを選定することが妥当である。その際、先進的なリハビリテーション技術としての機器（ロボットおよび機能的電気刺激等）や刺激療法（磁気刺激および電気刺激等）も検討することが望ましい。ただし、こうしたリハビリテーションのみでも改善が期待できる症状（不全麻痺領域など）への治療効果検証を臨床試験のエンドポイントとする場合は、ヒストリカル・コントロールも含め、適切な対照群を設定することが望まれる。また、各症例に画一的なリハビリテーション実施を担保することが困難であることを考慮し、実際に個々の症例に対して実施したリハビリテーションの内容・時間を記録することにより後方視的に比較できるよう工夫することが望ましい。

6. 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
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
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
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

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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. *Spinal Cord*. **45(3)**:190-205, 2007.
- 3) Tran AP, Warren PM, Silver J. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury. *Physiol Rev* **98(2)**:881-917, 2018.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 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**: 548553, 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) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) Management of Safety Information from Clinical Trials : Report of CIOMS Working Group VI, 2005
 - 21) MedDRA® TERM SELECTION: POINTS TO CONSIDER, 2013

IV. 調査事項

1. 総括 松山 幸弘
2. 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案（革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業）について 國府田 正雄
3. iPS 細胞を用いた脊髄損傷の前臨床研究 中村 雅也
4. 脊髄再生に対する画像診断評価及び電気生理学的評価について 今釜 史郎

総括

浜松医科大学整形外科学教室 教授

松山 幸弘

「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた亜急性期脊髄損傷（外傷性）の治療に関する評価指標」

脊髄損傷は、年間100万人当たり40.2人発症し、国内で年間約5000人の新規脊髄損傷患者が発症している。また現患者数は約8万人（18歳以上）でそのうち労災患者は約1.5－2万人と報告されている。脊損の原因としては、交通事故、転落、転倒の順に多く、発症年齢は20歳と60歳の二峰性を示し、損傷高位は頸髄60%胸腰髄40%と報告されている。また最近では、非骨傷性頸髄損傷が高齢者に多く、転倒による前額部打撲や過伸展受傷などの軽微な外傷で受傷することが多い。どの年代においても脊髄損傷を被ると、患者の精神的ダメージはもちろんの事、社会的、経済的な損失は多大なものがある。しかしながら、長年にわたり脊髄損傷に対する確定的治療法はなく、脊髄再生治療が期待されてきた。急性期の脊髄損傷に関しては、多くの薬物治療が試されてきており、現在臨床治験を行っているものもある。受傷後早期であるほど脊髄シヨ

ックの影響もあり神経症状が不安定であるため、この時期では、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。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、被験者の神経症状をより詳細に評価できる。受傷後数ヶ月以降経過した慢性期では脊髄内の空洞形成・瘢痕形成等により再生治療の効果が減弱することも報告されており、適切な介入時期については亜急性期（2週間から2ヶ月程度）が適切であろう。

また脊髄再生治療の可能性については、基礎研究、臨床研究を含め世界各国で進められているが、その中でもヒト（同種）iPS（様）細胞への期待は大きい。また出来る限り早く臨床応用が待たれる。そこで今回我々は、ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品を用いた亜急性期脊髄損傷（外傷性）の治療に関する評価指標を策定する。



次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
再生医療審査WG



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

筑波大学医学医療系整形外科
國府田正雄

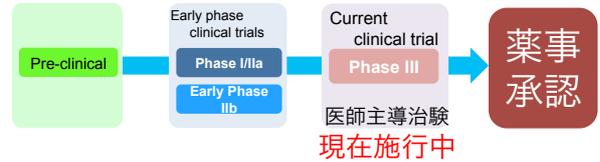
平成24-28年度革新的医薬品・医療機器・ 再生医療等製品実用化促進事業 「再生医療分野」（厚労省）

- ✓ 北海道大学大学院医学研究科（脳梗塞の再生医療）
- ✓ 国立成育医療研究センター（ES細胞）
- ✓ **千葉大学（脊髄損傷の再生医療）**
- ✓ 京都大学IPS細胞研究所（iPS細胞、血小板等）
- ✓ 大阪大学大学院医学系研究科（心筋シート、角膜シート、軟骨再生等）
- ✓ 先端医療振興財団（加工細胞の品質評価法）

ガイドライン作成のために 実践～評価系



脊髄損傷に対するG-CSF 薬事承認申請までの開発ロードマップ



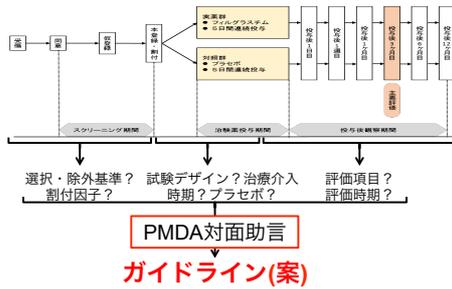
脊髄損傷急性期の 臨床評価ガイドライン



学会レベルのみ (ICCP 2007)

規制当局から発出されたもの：**無し**

治験デザイン→GL案へ反映



医師主導治験 Phase 3

選択基準

1) 受傷後48時間以内の頸髄損傷・AIS B/C (重度不全麻痺)

(設定根拠)

AIS A (完全麻痺) = 回復不良・有効性の評価には?
 AIS D (不全麻痺) は自然回復十分・天井効果
 受傷後48時間 = 「神経保護療法」では早期のほうが薬効期待できる

2) 受傷後48時間時神経症状再評価: AIS B/C AIS D/Eに回復 ⇒ 除外

(設定根拠)

損傷後評価時期のばらつきをなくす
 自然回復著明な例を除外

早期過ぎると麻痺が不安定

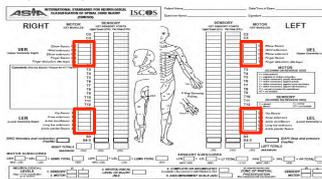
医師主導治験 Phase 3

選択基準

3) 損傷頸髄レベルC4~C7

(設定根拠)

胸髄損傷 = 異なる病態・AIS A多い
 胸髄損傷 = ASIA scoreの評価が頸髄損傷と異なる (50点満点)
 高位頸髄損傷 (C3以上) = 呼吸器装着など



医師主導治験 Phase 3

主要評価項目

運動麻痺の推移: 治験薬投与後3ヶ月時ASIA 運動score 変化量

ASIA 運動score 変化量 = 3ヶ月ASIA 運動score - 投与前ASIA 運動score

(設定根拠)

評価法 主要評価項目 = ASIA運動score
 ASIA運動score回復 = SCIMとの相関
 ↓
 AIS = 不正確・ADLとの相関乏しい

評価時期

G-CSF自主臨床試験: 3ヶ月時の有意差
 ⇒ 1年時の有意差



AIS

医師主導治験 Phase 3

副次評価項目 (有効性)

1) 運動麻痺の推移

投与後6ヶ月・12ヶ月ASIA運動score変化量 (ベースラインから)

2) 感覚麻痺の推移

投与後3ヶ月・6ヶ月・12ヶ月時点ASIA痛覚score変化量 (ベースラインから)

3) 麻痺による機能障害の程度

投与後3ヶ月・6ヶ月・12ヶ月AIS (5段階)

4) レスポンダーの割合

投与後3ヶ月・6ヶ月・12ヶ月時 AIS conversion rate

医師主導治験 Phase 3

副次評価項目 (有効性)

5) 神経学的損傷高位 (neurological level of injury: NLI)

投与後3ヶ月・6ヶ月・12ヶ月、投与前からの下降

6) Spinal Cord Independence Measure (SCIM)

脊髄損傷に特異的なADL評価法

投与後3ヶ月・6ヶ月・12ヶ月時ADL

7) EQ-5D

QOL評価法

投与後3ヶ月・6ヶ月・12ヶ月時QOL

※副次評価項目 (安全性): 有害事象

プラセボの使用

(設定根拠)

標準治療

手術または外固定・リハビリテーション

薬物 = ~~コハク酸メチルプレドニゾロンモノヒドロゲンサクシムエステル (MPSS)~~

"Administration of methylprednisolone for the treatment of acute spinal cord injury is not recommended"

(Guidelines for the Management of Acute Cervical Spine and Spinal Cord injuries AANS/CNS Neurosurgery 2013)

年齢 (65歳未満 or 65歳以上)

(設定根拠)

年齢により麻痺回復に差

麻痺重傷度 (受傷後48時間 AIS B or C)

(設定根拠)

ベースラインの麻痺重傷度が回復と相関

※手術の有無は割付因子としない

(設定根拠)

手術有無と麻痺回復の関係は不明

本GL案
||

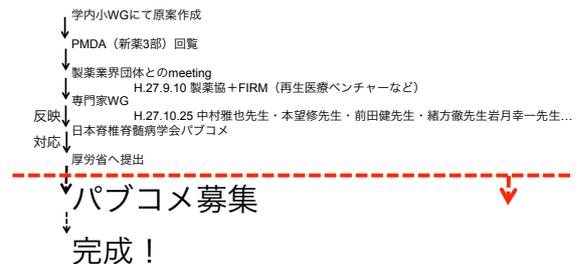
脊髄損傷急性期に対する薬物療法

しかし

急性期以外
再生医療等製品

などにも **一部は適用可能!**

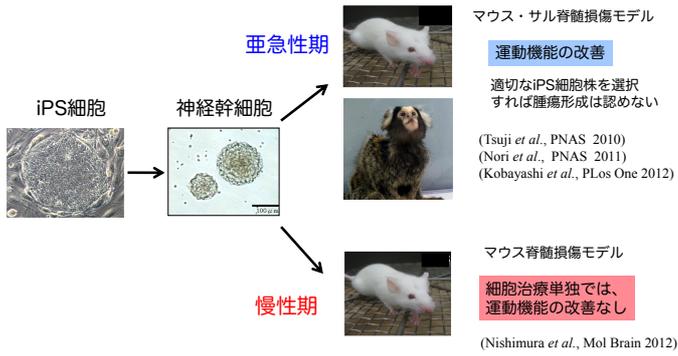
進捗



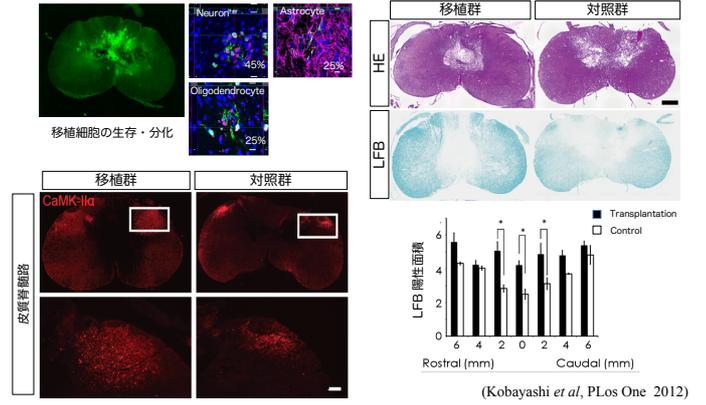
まとめ

- ✓ 急性脊髄損傷に対する治験の実践を反映したGL案を作成した (完成間近)
- ✓ 本GL案は脊髄損傷の臨床試験全般に適用しうる部分も少なくない

iPS細胞を用いた脊髄再生の前臨床研究



サル損傷脊髄に対するiPS-NSC移植



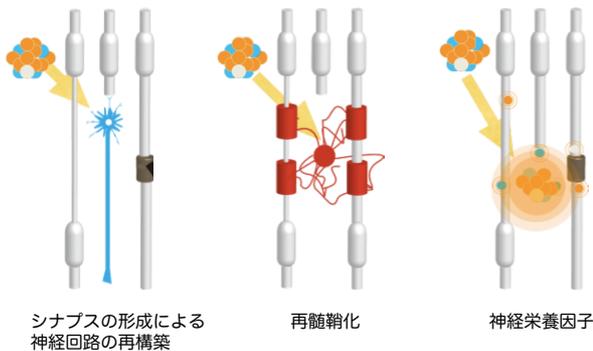
対照群 (損傷後12週)



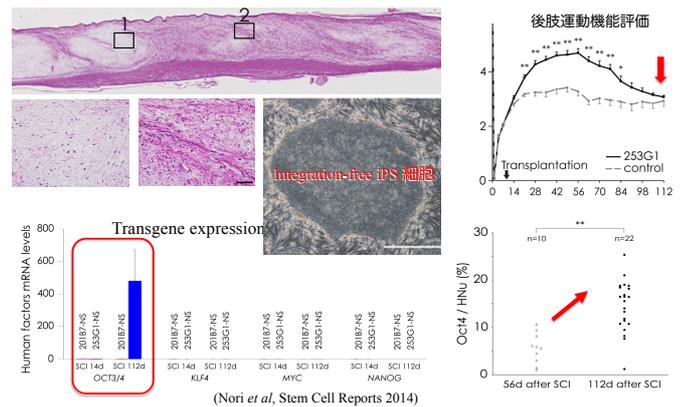
移植群 (損傷後12週/移植後10週)



神経幹細胞移植による機能回復のメカニズム



危険なiPS細胞由来神経幹細胞移植後の腫瘍形成



脊髄再生に関する画像診断評価及び電気生理学的評価について 1

名古屋大学整形外科・脊椎脊髄外科 今釜史郎

1. 脊髄再生に対する画像評価

一般的に頸髄圧迫病変に対する手術の成績や術前重症度評価に、MRI 画像での脊柱管狭窄の程度や脊髄内 T2 高輝度変化の有無・大きさに関する報告が多くあるが、脊髄傷害回復に関する MRI の評価項目について明らかなエビデンスを得るには至っていない。脊髄損傷後の MRI 評価に関しては動物モデルで移植細胞生着評価に MRI が行われた報告は散見されるが、治療後の機能評価に関しては後述の DTI が近年報告され始めている。

18F-FDG PET CT に関しては腕神経損傷モデルにおけるラット脊髄の評価（参考資料 1-文献 1）、functional MRI (脳) に関しては脊髄損傷後の脳の運動野や疼痛関連領域の変化などの報告があり（参考資料 1-文献 2）、今後の脊髄機能回復の画像評価として期待されるが動物実験レベルであり、ヒト脊髄損傷後細胞移植治療の画像評価としてエビデンスはまだ十分とは言えない。

2. 画像評価：腫瘍化の有無

動物モデルにおいて細胞移植後の腫瘍化評価は、主に運動機能評価や組織学的検査によって行われ（参考資料 2-文献 1）、腫瘍化の画像評価は確立されていない。近年の報告では iPS 細胞の生着や腫瘍化の確認に D-フルシフェリンを投与し生体内で移植細胞を同定するバイオルミネセンスイメージングの報告があるが（参考資料 2-文献 2）3）、現時点では小動物に対する使用に限定されており、腫瘍化に特化した画像評価については今後の研究が必要である。

3. 画像評価：拡散テンソル画像 diffusion tensor imaging (DTI)、diffusion tensor tractography (DTT)

脳 MRI で評価されている DTI、DTT は、近年動物モデル（ラット、イヌ、マーモセット）の脊髄損傷治療評価でも報告され有用性が期待される（参考資料 3-文献 1）~4）。ただしヒトに対する脊髄 DTT 評価は現在、頸椎後縦靭帯骨化症手術前後で研究段階にあり、有用性や検査方法（CT 機種による設定など）はまだ明らかでない部分がある。

4. 電気生理学的検査（脊髄損傷、動物実験）

動物実験モデルの脊髄損傷後の運動機能評価として電気生理学的検査の報告は数多くなされている。ラットやマウス脊髄損傷後細胞移植治療の評価としても、その有用性に関する報告がある（参考資料 4-文献 1）-3）。

5. 電気生理学検査（磁気刺激、ヒト）

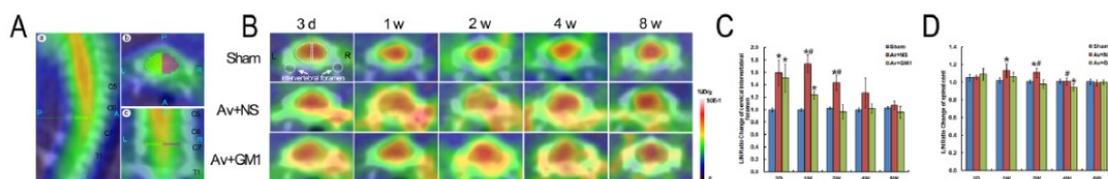
ヒトの脊髄機能回復に関する電気生理学的検査として磁気刺激での CMCT 検査があり（参考資料 5-文献 1） 2）、頸髄症手術後の脊髄機能回復と電気生理学的検査が有意な関連を示している。また脊髄損傷後の客観的指標として MEP が有用であった報告もある（参考資料 5-文献 3）。脊髄損傷後の機能回復に関する電気生理学的明確な指標（潜時や新譜の回復程度など）は明らかでなく、個別に設定する必要がある。このように、脊髄損傷治療後の電気生理学的検査は有用と思われるが、痙性が強い患者の電気生理が困難などモニタリング波形導出の限界も時に考慮を要するかもしれない。

● 脊髄損傷後細胞移植後の画像評価について

脊髄再生についての画像評価として応用が期待される方法として、18F-FDG PET CT ならびに functional MRI が挙げられる。しかし、ともにヒトの脊髄損傷後の再生の評価には用いられていない。18F-FDG PET CT について、腕神経叢損傷モデルラットに対する脊髄の画像評価が報告されており、腕神経損傷により誘発される脊髄運動神経におけるアストロサイトの反応や一酸化窒素合成酵素の過剰発現が、損傷後 2 週間の間脊髄同側において 18F-FDG の集積と正の相関を認めたとした 1)。また、functional MRI について、脊髄損傷モデルマウスを用いた大脳における神経連結の可塑性を調べた報告がある。これは一時運動領域とモチベーション領域の連結の増加、疼痛関連領域間の連結の増加をみたとしており、脊髄損傷が大脳の連結性の変化をもたらしていることを示した 2)。これらから、18F-FDG PET CT ならびに functional MRI は脊髄再生の経過により変化することが考えられ、評価に有用であると思われる。

1) Ze-Min Ling, Ying Tang, Ying-Qin Li, Hao-Xuan Luo, Lin-Lin Liu, et al. Evaluation of Avulsion-Induced Neuropathology in Rat Spinal Cords with 18F-FDG Micro-PET/CT. PLoS ONE 10(5), 2015

2) Kohei Matsubayashi, Narihito Nagoshi, Yuji Komaki, Kota Kojima, Munehisa Shinozaki, et al. Assessing cortical plasticity after spinal cord injury by using resting-state functional magnetic resonance imaging in awake adult mice. 8:14406, SCIENTIFIC REPORTS, 2018



< 上記文献 1) の Figure1 >

sham と Av+NS（腕神経損傷のみで生食投与）との比較で、パネル C, D は PET CT のそれぞれ頸椎椎間孔と脊髄の輝度の差をみている。受傷後 2 週間まで Sham と比較して輝度が高くなっている。

<文献2の Figures>

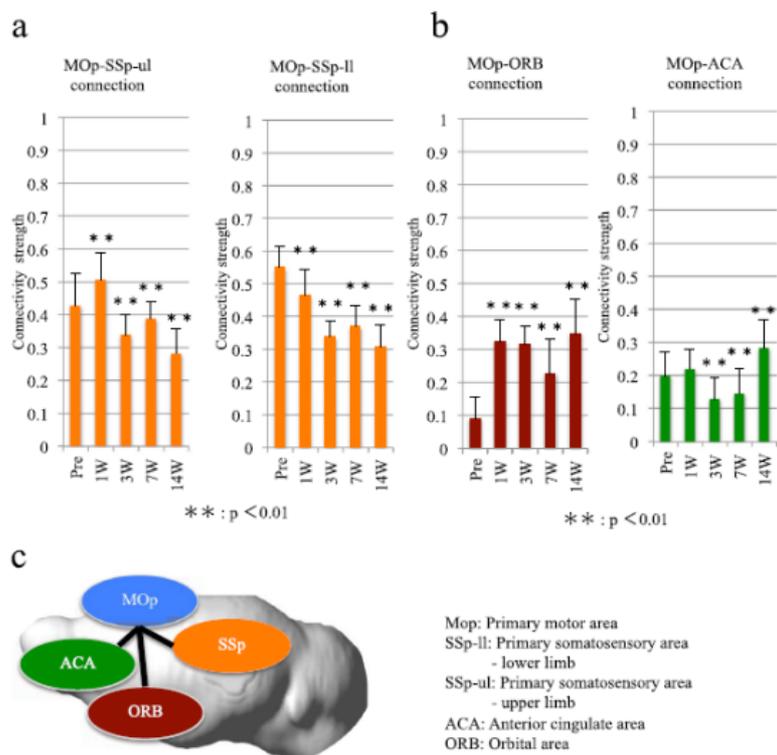


Figure 3. The connectivities between the MOp and the SSp, ORB and ACA. (a) The change in the strength of the connectivity between the MOp and the SSp. (b) The change in the strength of the connectivity between the MOp and the CP/ACA. (c) A schematic of the connections among the MOp and the SSp, ORB and ACA.

- a MOp が運動領域、SSp-lI ul(それぞれ下肢、上肢)の感覚領域。その連結が経時的に低下
- b MOp (運動領域) と ORB モチベーション領域の連結は増加

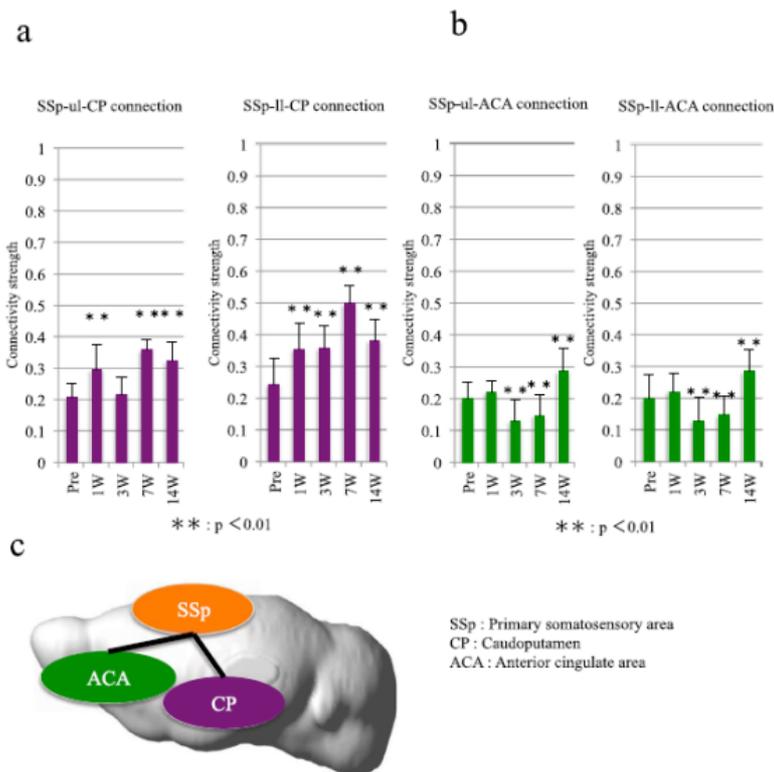


Figure 4. The connectivity between the SSp and the CP/ACA. (a) The change in the strength of the connectivity between the SSp and CP. (b) The change in the strength of the connectivity between the SSp and ACA. (c) A schematic of the connections between the SSp and CP/ACA.

SSp が感覚領域、ACA CP が疼痛関連領域。

感覚領域と疼痛関連領域の経時的に連結が増加している

<まとめ>

一次運動 (MOp) 領域と一次感覚 (SSp) 領域との間の機能的接続性は、慢性期の間有意に減少した。

対照的に、MOp とモチベーション領域との間の接続性は増加した。したがって、SCI 後の感覚および運動接続における障害は、「運動機能的モチベーション」の時間的補償的アップレギュレーションをもたらした。さらに、SSp と caudoputamen (CP) や前部帯状痙疹 (ACA) などの疼痛関連領域との間の機能的接続性は慢性期に強化され、rs-fMRI が神経因性疼痛の存在を示唆することが示唆された。

●脊髄損傷に対する iPS 細胞移植治療後の腫瘍化画像評価

損傷脊髄に対する細胞移植治療の課題として、導入遺伝子による腫瘍化などの移植細胞の安全性があげられる。細胞移植による生体内の腫瘍化評価は、これまでの報告では実験動物において運動機能評価と組織学的検査により行われることが一般的である 1)。移植細胞の動態を非侵襲的に評価する方法として、MRI、PET などが報告されているが、腫瘍化の評価のためにこれらを用いた報告は無い。Itakura ら 2) や Nori ら 3) は *in vivo* の実験において 移植された iPS 細胞の生着や腫瘍化を確認するためにバイオルミネセンスイメージング を使用している。これは細胞移植後に D-ルシフェリンを投与し、生体内で発光させることでイメージング装置を使用して移植細胞の場所を特定する方法であるが、このシグナルの定量化により動物実験の生体内細胞増殖や腫瘍化を確認している。この方法は生体内の生細胞を追跡できる利点はあるが、現時点では実験に用いられる小動物に対する使用に限定されているようである。

1) Kobayashi Y, Okada Y, Itakura G, et al.

Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity.

PLoS One. 2012; 7: e52787

2) Itakura G, Kawabata S, Ando M et al.

Fail-Safe System against Potential Tumorigenicity after Transplantation of iPSC Derivatives

Stem Cell Reports. 2017; Vol. 8 673-684

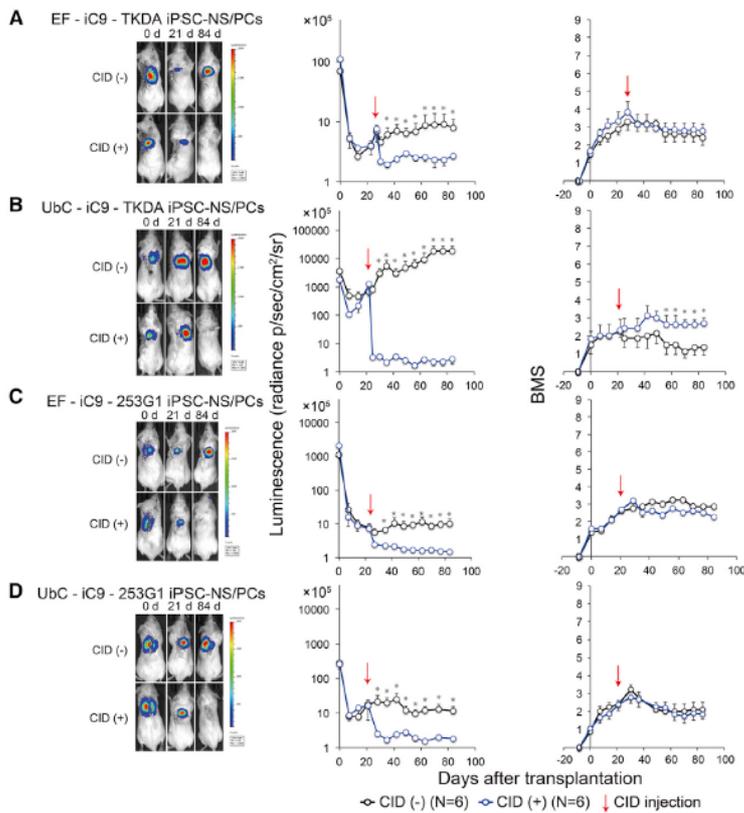


Figure 2. Integrated iC9 Ablated iPSC-NS/PC-Derived Tumors and Controlled Adverse Events after Transplantation
 (A–D, Left) Bioluminescence images of representative mice at 0, 21, and 84 days after transplantation of iC9-iPSC-NS/PCs. Upper panel: an NOD/SCID mouse not treated with CID (CID(–) group); lower panel: an NOD/SCID mouse treated with CID (CID(+) group).
 (A–D, Middle) Quantitative analysis of the photon counts derived from the grafted iC9-iPSC-NS/PCs. Values are expressed as means ± SEM. *p < 0.05 according to one-way ANOVA followed by the Tukey-Kramer test.
 (A–D, Right) Motor function in the hind limbs was assessed by BMS scores. Values are expressed as the means ± SEM. *p < 0.05 according to one-way ANOVA followed by the Tukey-Kramer test.
 N indicates the number of mice (i.e., n = 6 for each group).

3) Nori S, Okada Y, Nishimura S et al.

Long-Term Safety Issues of iPSC-Based Cell Therapy in a Spinal Cord Injury

Model: Oncogenic Transformation with Epithelial-Mesenchymal Transition

Stem Cell Reports. 2015; Vol. 4 360-373

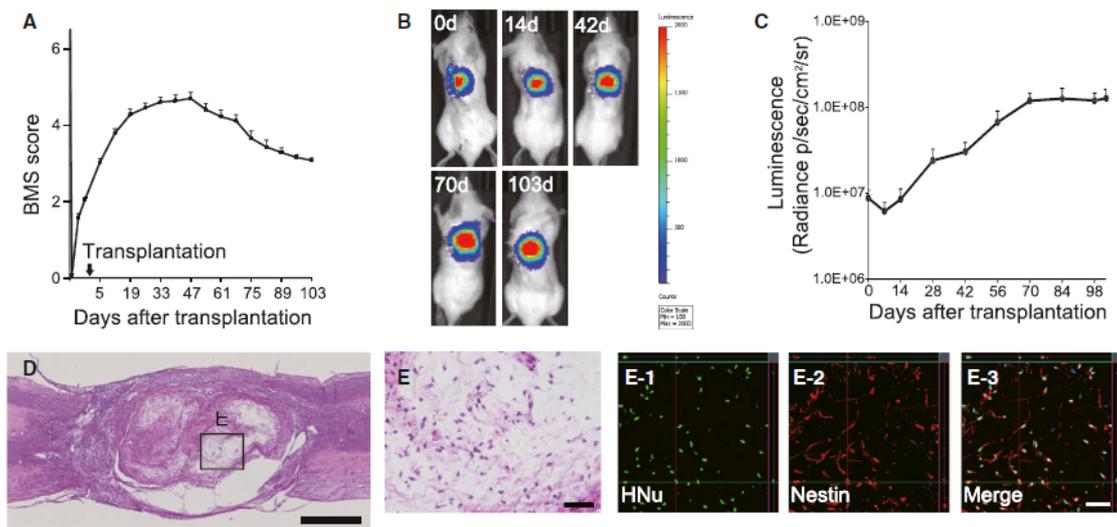


Figure 2. Tumor Formation during Long-Term Observation after 253G1-NS Transplantation

(A) Up to 103 days post-transplantation, motor function in the hind limbs was assessed weekly using the BMS score. Values are expressed as the means \pm SEM (n = 32 mice up to 47 days post-transplantation; thereafter, n = 22 mice until 103 days post-transplantation).

(B) Representative in vivo images of mice at 0, 14, 42, 70, and 103 days after 253G1-NS transplantation.

(C) Quantitative analysis of photon counts derived from grafted cells. Values are expressed as the means \pm SEM (n = 20 mice up to 42 days post-transplantation; thereafter, n = 14 mice until 103 days post-transplantation).

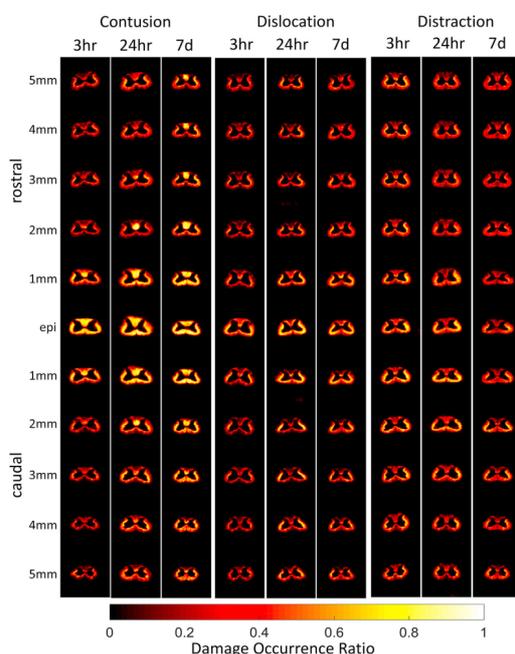
(D) Representative hematoxylin and eosin (H&E) image of a large tumor ($700 \mu\text{m} < \phi$).

本資料では DTI（基礎研究）について 4 つの論文要約を示します。

1. 画像評価 Diffusion tensor imaging (DTI) : DTI 文献 1)

Yung A, Mattucci S, Bohnet B, Liu J, Fournier C, Tetzlaff W, Kozlowski P, Oxland T. Diffusion tensor imaging shows mechanism-specific differences in injury pattern and progression in rat models of acute spinal cord injury.

Neuroimage. 2018 Oct 26;186:43-55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.10.067. [Epub ahead of print]



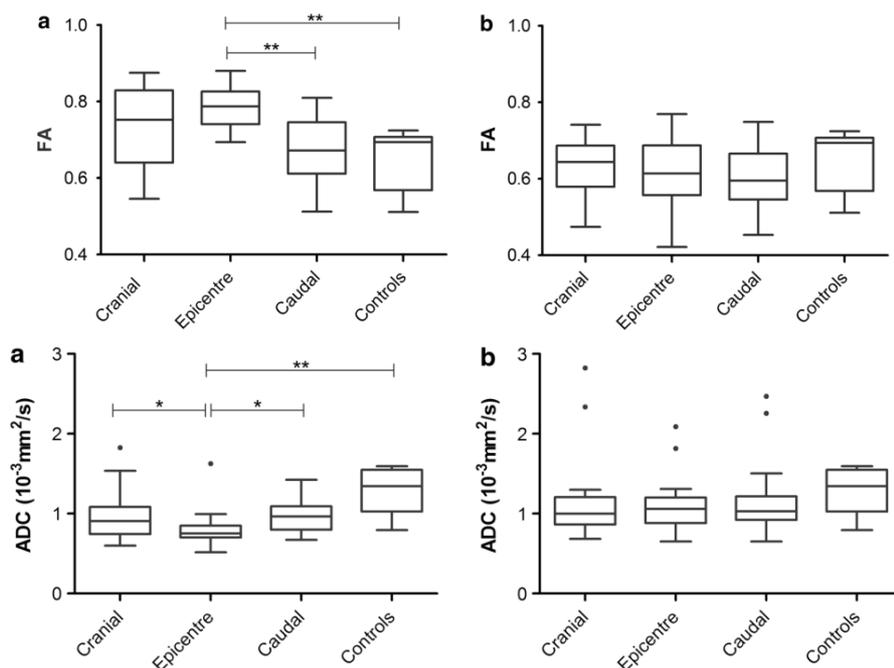
本研究はラット・モデルを用いて脊髄損傷メカニズムの違い（圧挫、脱臼、引き延ばし）による拡散テンソル画像（DTI）値を調査した。急性損傷後（3時間、24時間、7日）にDTIは行われた。3つの異なる時点、3つの異なる損傷モデル分析は、以前の組織病理および行動に関する研究を実証して、それを補足する結果を得た。白質の損傷マップが作成され、集積された損傷出現率マップからROI分析が行われた。拡散係数がSCIで損傷を表すことで最も強力なDTI計測値であることを示した。DTIはSCIで初期損傷メカニズムの違いを認めるのに用いられることができる。初期損傷メカニズムによってDTI拡散係数が異なっていた。本研究結果より、DTIはSCIの臨床予後因子に用いることができ、新しい神経保護治療の発達に応用できる可能性がある。

2. 画像評価 Diffusion tensor imaging (DTI) : DTI 文献 2)

Wang-Leandro A, Hobert MK, Kramer S, Rohn K, Stein VM, Tipold A.

The role of diffusion tensor imaging as an objective tool for the assessment of motor function recovery after paraplegia in a naturally-occurring large animal model of spinal cord injury.

J Transl Med. 2018 Sep 17;16(1):258. doi: 10.1186/s12967-018-1630-4.



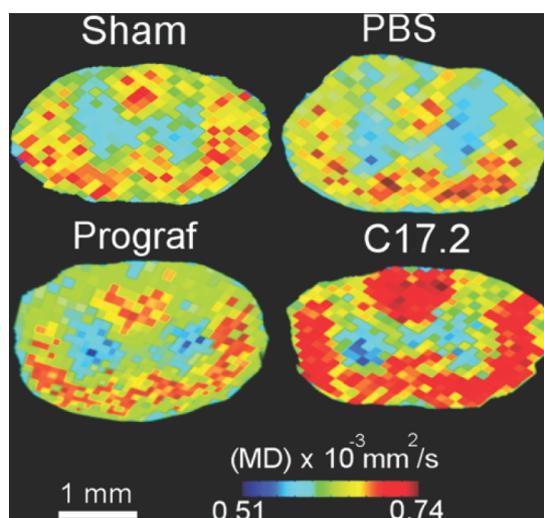
外傷性脊髄損傷 (SCI) は、感覚・運動機能機能障害を引き起こす。新しい治療を行う上で、運動機能回復 (MFR) を評価する客観的なツールの開発が必要である。拡散テンソル画像 (DTI) は、SCI の生体内でのミクロ構造評価を可能にする。本研究において、MFR と DTI 値との関連性が調査された。異方性 (FA) と拡散係数 (ADC) の値は、**減圧術前後で 17 匹の対麻痺のイヌ**で計測された。DTI 測定基準は、頭側、尾状、損傷病変で計測された。DTI 測定基準と臨床スコア間の相関は評価された。術前、損傷部の FA 値は、尾状より高く、ADC 値は、損傷部で頭側、尾状より低かった。減圧術後は FA 値、ADC 値ともに頭側、尾状、損傷病変で変わりはなかった。**DTI は、SCI の機能回復を調べる追跡調査のために役立つ客観的な臨床ツール**である。

3. 画像評価 Diffusion tensor imaging (DTI) : DTI 文献 3)

Jirjis MB, Valdez C, Vedantam A, Schmit BD, Kurpad SN.

Diffusion tensor imaging as a biomarker for assessing neuronal stem cell treatments affecting areas distal to the site of spinal cord injury.

J Neurosurg Spine. 2017 Feb;26(2):243-251. doi: 10.3171/2016.5.SPINE151319. Epub 2016 Sep 30.



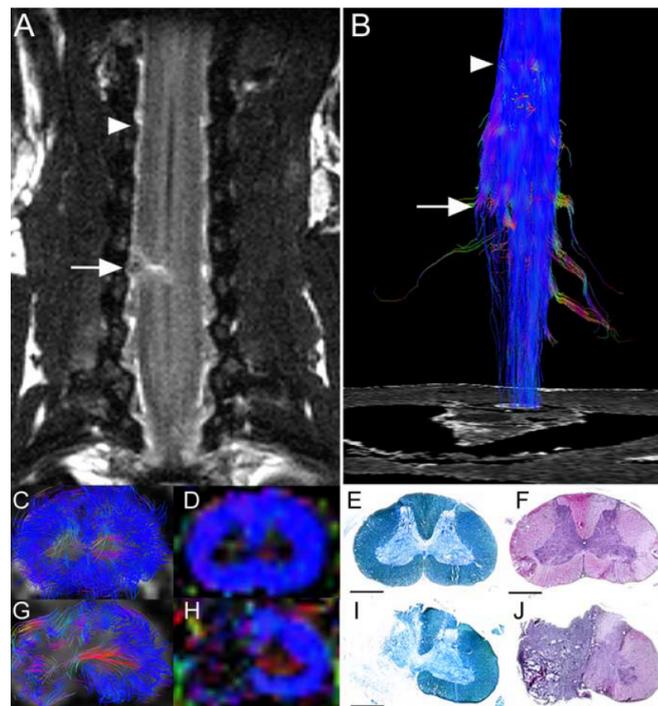
本研究はMR拡散テンソル画像(DTI)から派生した平均拡散係数(MD)距離が脊髄損傷の細胞移植のためのバイオマーカーとなりえるか検証した。SDラット脊髄損傷モデルに神経幹細胞(NSC)注射を損傷部位に損傷1週間後に行った。見せかけの群(NSC注射のない損傷)、NSC対照群(食塩水注射による損傷)、同時注入対照群(プログラフィによる損傷)と実験群(C17.2 NSCとプログラフィ注射による損傷)を含む4つの群に分けられ神経回復を比較検討した。NSC移植によってDTIインデックス(MD)が増加した。拡散増加は、細胞増殖と細胞形態変化から生じたものと考えられた。脊髄組織学的変化は、拡散係数(おそらく拡散に対する膜質障害の密度の減少による)を増加させた。移植された幹細胞が他の群より有意に高いMD値を持つことを示した。DTIから派生したMD測定値は移植介入による脊髄構造と機能変化を示すバイオマーカーとして役立つと考える。

4. 画像評価 Diffusion tensor imaging (DTI) : DTI 文献 4)

Fujiyoshi K, Yamada M, Nakamura M, Yamane J, Katoh H, Kitamura K, Kawai K, Okada S, Momoshima S, Toyama Y, Okano H.

[In vivo tracing of neural tracts in the intact and injured spinal cord of marmosets by diffusion tensor tractography.](#)

J Neurosci. 2007 Oct 31;27(44):11991-8.



軸索損傷は運動および感覚機能機能障害を引き起こす。脊髄損傷において、軸索線維の評価は損傷の重症度と治療の有効性を評価するために欠かせない。しかし、従来の方法である脳実質トレーサーは侵襲的で、組織学的評価を必要し臨床応用は難しい。MRI の進歩によって脳の拡散テンソル tractography (DTT) は報告された。この研究は、**マーモセット**の脊髄索路視覚化において、DTT の有効性を証明した初めての報告である。図のように、DTT はマーモセット脊髄損傷の軸索状態を十分反映しており、軸索損傷の再現評価に適用することができる。

● 脊髄損傷後、細胞移植治療の電気生理学的検査（動物モデル）

動物実験モデルの脊髄損傷後の運動機能評価として電気生理学的検査の報告は数多くなされている。ラットやマウス脊髄損傷後細胞移植治療の評価としても、その有用性に関する報告がなされている（下記：電気生理文献1）-3）。

文献 1)

雑誌：Cell, 2012 Sep 14;150(6):1264-73

タイトル：Long-distance growth and connectivity of neural stem cells after severe spinal cord injury.

著者：Lu P, Wang Y, Graham L, McHale K, Gao M, Wu D, Brock J, Blesch A, Rosenzweig ES, Havton LA, Zheng B, Conner JM, Marsala M, Tuszynski MH.

サマリ：

ラットの神経幹細胞をラット損傷脊髄に移植し治療効果を調べた。

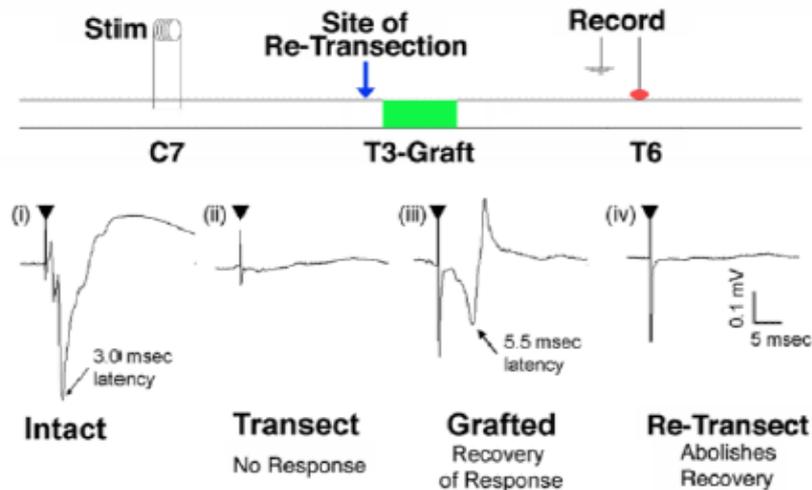
ラットの Th3 を完全切断し、脊髄損傷を作り、そこに胎生 14 日の神経幹細胞を移植したが、生着しなかった。

移植片の生着を良好にするための工夫として、成長因子を含んだ fibrin matrix という入れ物を用い、移植細胞をその matrix に入れ移植した。

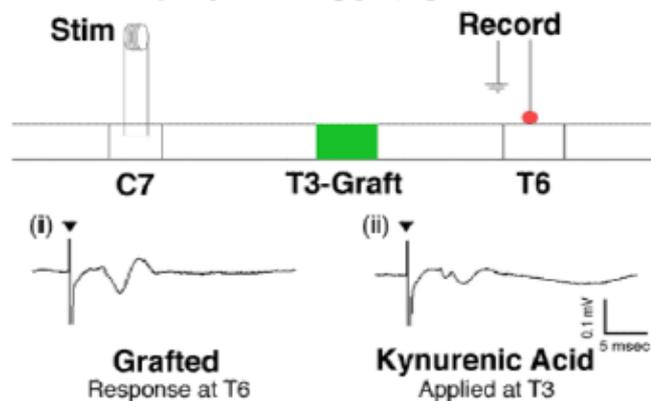
電気生理学的評価において C7 から刺激を入れて Th6 で計測したところで、正常ラットでは潜時は 3.42 ± 0.32 秒だったが、Th3 完全切断では消失した。また神経幹細胞を移植したラットのうち 2/3 は、多数のシナプス形成の結果、潜時が回復し 5.47 ± 0.24 ms だった ($P < 0.05$)。また、移植群の振幅は 0.09 ± 0.03 mV で正常群の 0.27 ± 0.12 mV より小さかった ($P < 0.05$)。再切断したラットでは強い刺激を与えても活動電位は完全に消えた (figure1. B)。

NMDA 受容体ブロッカーであるキヌレン酸を移植後 7 週で投与すると振幅は 50%に低下したが、潜時には影響しなかった (Figure1. C)。つまり、尾側への伝達へは興奮性シナプス伝達が必要である。

B Electrophysiology (re-transection)



C Electrophysiology (kynurenic acid)



Data are represented as mean \pm SEM. **(B)** Electrophysiological transmission across the T3 complete lesion site: (i) In intact animals, stimulation at C7 evoked a short latency (\sim 3.0 msec), large amplitude response at T6. (ii) Transection of the cord at T3 completely abolished this response. (iii) In 4 of 6 lesion/grafted animals, recovery of an evoked response of prolonged latency (\sim 5.5 msec) was observed. (iv) Re-transection of the spinal cord at T3, just rostral to the graft (green arrow), abolished the recovered evoked response. **(C)** Kynurenic acid (50 mM), a blocker of excitatory synapses, was applied to the graft to determine whether excitatory transmission across synapses in the graft was required to detect responses at T6. Indeed, kynurenic acid application substantially reduced the amplitude but not the latency of the evoked response. Also see Figure S6.

文献 2)

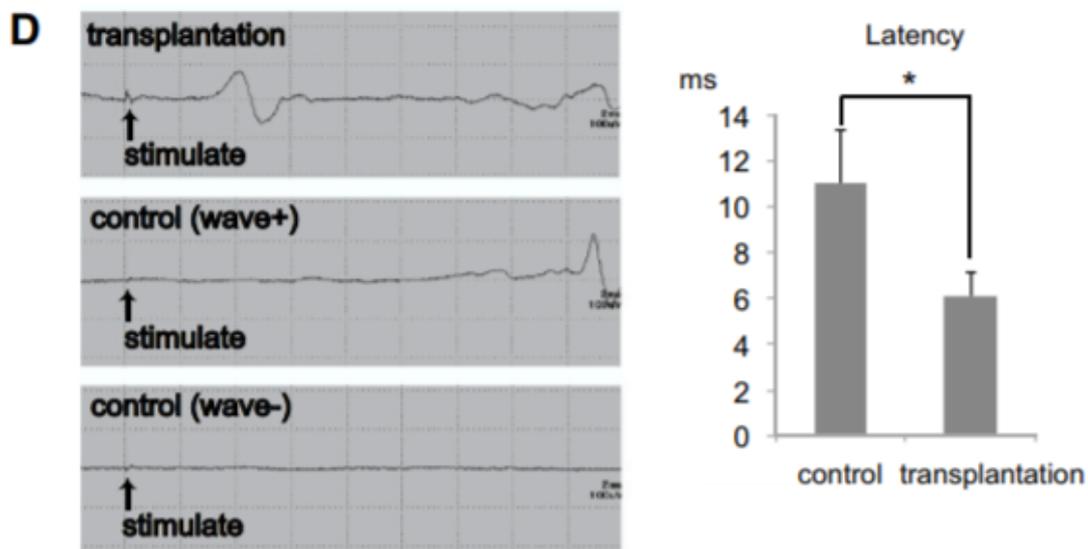
雑誌：Stem Cell Reports. 2016 Jan 12; 6(1): 1-8.

タイトル： Grafted human iPS cell-derived oligodendrocyte precursor cells contribute to robust remyelination of demyelinated axons after spinal cord injury

著者： Kawabata S, Takano M, Numasawa-Kuroiwa Y, Itakura G, Kobayashi Y, Nishiyama Y, Sugai K, Nishimura S, Iwai H, Isoda M, Shibata S, Kohyama J, Iwanami A, Toyama Y, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H.

サマリ：

オリゴデンドロサイト前駆細胞を多く含む神経幹細胞 (human iPS cell derived oligodendrocyte precursor cell-enriched neural stem/progenitor cells, 以下 hiPS-OPC-enriched NS/PCs) を実際に SCI マウスに移植した結果、移植細胞が再髄鞘化に寄与していることがわかった。移植後 12 週間で運動誘発電位 (MEP) を用いて電気生理学的検査を行ったところ、コントロール群の 50% で MEP 波を検出し、全ての移植マウスで MEP 波を検出可能であった。MEP 潜時については移植群よりもコントロール群で有意に長く、移植片由来のオリゴデンドロサイトがミエリン繊維の増加に寄与していることが示唆された。(Figure2)



(D) Electrophysiological analyses at 12 weeks after transplantation. Although MEP waves were detected in all transplanted mice, no waves were detected in 50% of control mice. The graph shows the latency of the MEP in transplanted mice and control mice in which waves were observed. The latency was significantly shorter in the transplantation group than in the control group. Values are means \pm SEM (control group, $n = 5$; transplantation group, $n = 5$; $*p < 0.05$).

文献 3)

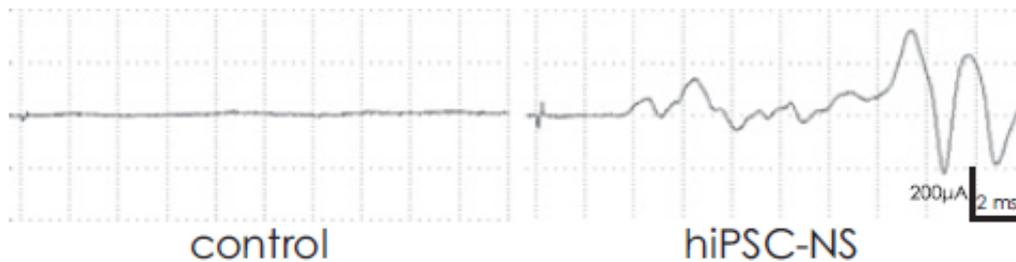
雑誌 : Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 4;108(40)

タイトル : Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice.

著者 : Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, Fujiyoshi K, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Yamanaka S, Nakamura M, Okano H

サマリ

SCI の 112 日後に電気生理学的分析を行った。MEP 波は hiPSC-NS 群の大部分(17 のうち 14) で検出されたが、対照群では検出されなかった。



SCI. Graph shows stride length. Values are means \pm SEM. (D) Electrophysiological analysis performed 112 d after SCI. MEP waves were detected in most of the hiPSC-NS group (14 out of 17), whereas they were not detected in the control group (0 out of 15). ****P < 0.01.** Behavioral analyses were assessed by two observers who were blind to the treatment.

脊髄の磁気モニタリング評価①ヒト

■タイトル：Electrophysiological evidence of functional improvement in the corticospinal tract after laminoplasty in patients with cervical compressive myelopathy: clinical article.

■雑誌：J Neurosurg Spine. 2014 Aug;21(2):210-6.

■著者：Nakanishi K, Tanaka N, Kamei N, Ohta R, Fujioka Y, Hiramatsu T, Ujigo S, Ochi M.

頚椎の圧迫性脊髄症における laminoplasty後の電気生理学的な機能改善

2008～2011の間に 42名 頸髄症患者の42人が対象
全例laminoplastyを行った

CMCT：中枢運動伝導時間

MRIで狭窄高度の場合は遅延するとされる
ただし 術前術後の評価については ない

CMCTはMEPとPCTの潜時の差より算出
経頭蓋磁気刺激を行い、誘発筋電位を小指外転筋（ADM）
短母指外転筋（AH）に設置した表面電極より導出した。
刺激は閾値の120%とし、4波形をsuperimposeして
最短潜時を測定し、MEP潜時とした。

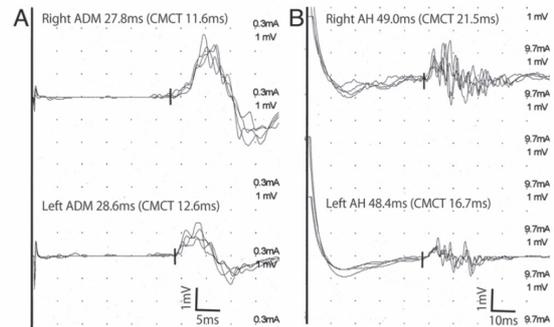


Fig. 1. Motor evoked potential waveforms recorded from the ADM (A) and AH (B) on both sides. ms = msec.

脊髄の磁気モニタリング評価①ヒト

Br(M)-MsEP

経頭蓋的磁気刺激

• MEP Motor evoked potential
運動誘発電位

• CMCT
Central motor conduction time
中枢運動神経伝導時間

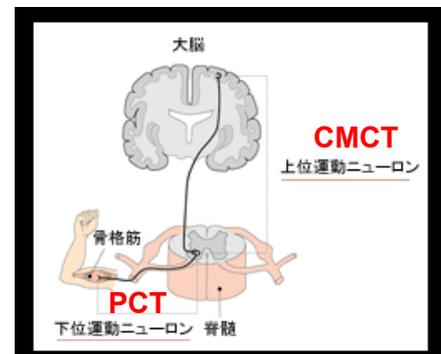
運動野の神経細胞の興奮が
脊髄神経根に至るまでの時間

• PCT
Peripheral conduction time
末梢神経伝導時間

CMCT
=[MEP]潜時 - [PCT]潜時



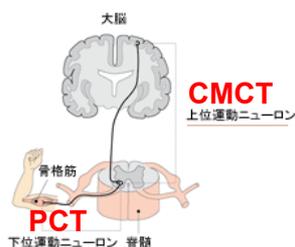
頭蓋頂点に 直径14センチのコイルを用いる



脊髄の磁気モニタリング評価①ヒト

TABLE 1: Summary of MEP latency, PCT, and CMCT values in the ADM and AH before and 1 year after cervical laminoplasty*

Parameter	MEP Latency				PCT				CMCT			
	ADM		AH		ADM		AH		ADM		AH	
	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt
before surgery												
no. of patients	42	41	40	40	42	41	41	41	42	41	40	40
min value	19.5	19.3	36.3	37.1	12.0	12.10	21.8	21.5	5.2	4.6	13.6	13.0
max value	40.3	35.9	67.1	59.3	18.7	17.6	32.0	31.7	21.6	20.3	38.5	30.5
mean value	26.0	26.0	44.9	44.5	14.6	14.5	25.6	25.7	11.4	11.5	19.3	18.8
SD	4.5	4.3	6.1	5.2	1.5	1.4	2.3	2.5	3.9	3.7	4.8	3.9
at FU												
no. of patients	42	41	42	42	42	41	42	42	42	41	42	42
min value	18.5	19.8	34.8	36.0	11.0	12.1	21.9	20.8	5.0	5.2	11.6	12.5
max value	36.6	32.9	56.4	55.0	18.9	19.4	32.4	31.2	19.2	16.0	29.4	23.9
mean value	24.6	24.2	43.3	43.3	14.3	14.6	25.6	25.6	10.3	9.7	17.7	17.7
SD	4.0	3.4	4.9	4.4	1.4	1.6	2.2	2.4	3.5	2.7	3.7	3.4
p value	0.006†	0.000†	0.001†	0.006†	0.231	0.722	0.856	0.655	0.010\$	0.000†	0.000†	0.002†



末梢神経伝導時間 中枢運動神経伝導時間

脊髄の磁気モニタリング評価①ヒト

TABLE 2: Summary of CMCT values in and recovery ratios for right and left ADMs and AHs

Parameter	ADM		AH	
	Longer	Shorter	Longer	Shorter
CMCT				
術前 before surgery				
no. of patients	42	42	40	40
min value	6.7	4.6	13.7	13.0
max value	21.6	20.3	38.5	30.5
mean value	12.7	10.3	20.4	17.7
SD	3.9	3.3	4.5	3.8
at FU				
術後				
no. of patients	42	41	42	42
min value	5.0	5.2	11.6	11.8
max value	19.2	15.4	29.4	23.9
mean value	10.7	9.1	18.3	17.1
SD	3.5	2.6	3.8	3.2
p value	0.000*	0.008†	0.000*	0.078
CMCT recovery ratio				
no. of patients	42	40	41	40
min value	0.61	0.63	0.53	0.77
max value	1.52	1.28	1.64	1.26
mean value	0.86†	0.90	0.94	0.97
SD	0.19	0.11	0.23	0.11

結果

- 1: laminolasty術後1年の患者で 有意にCMCTのパラメータが低下した。
- 2: CMCTのパラメータが術前術後のJOAに相関していた。
- 3: ADMにおける CMCTからの改善率が JOA改善率に相関していた。

結論:

術前術後で LMP後のCMCTを検討したところJOAの改善に相関していた。
つまり皮質脊髄路が改善しており、CMCTは皮質脊髄路を評価する有効なツールである。

脊髄の磁気モニタリング評価②ヒト

雑誌： **J Neurosurg Spine. 2015** Dec;23(6):707-14.

タイトル： Electrophysiological assessments of the motor pathway in diabetic patients with compressive cervical myelopathy.

著者： Nakanishi K, Tanaka N, Kamei N, Hiramatsu T, Ujigo S, Sumiyoshi N, Rikita T, Takazawa A, Ochi M.

DMを有する圧迫性頸髄症（CCM）患者の運動経路機能をtranscranial magnetic stimulationを用いて評価

92名のCCM（CCM群）および24名の健常成人（対照群）で検討

MEP、PCTおよび**CMCT**パラメータを使用

→DMを有する患者であっても上部および下部運動ニューロンに異常を示した。糖尿病性神経障害の病歴はなくても、CCM-DM患者におけるPCTの延長を示した。CCM-DM患者のJOAスコアは、末梢神経または他の糖尿病合併症によりさらに悪化していた。

結論

transcranial magnetic stimulation は、DM患者におけるCCMの運動経路機能スクリーニングに有用である。

脊髄の磁気モニタリング評価③ヒト

雑誌： **Arch Phys Med Rehabil. 1998** Jan;79(1):81-6.

タイトル： Functional outcome following spinal cord injury: significance of motor-evoked potentials and ASIA scores.

著者： Curt A, Keck ME, Dietz V.

対象：急性期脊髄損傷患者**36名**、慢性期患者**34名**

検討項目： (1) ASIAスコア、(2) **上下肢の磁気を用いたMEP（潜時と振幅を評価）**、
(3) 歩行能力および手部機能

結果：急性および慢性SCIでは、
ASIAスコアおよびMEPが、歩行能力および手部機能と有意に関連していた（ $p < .0001$ ）。

考察：**ASIAスコアおよびMEPは、SCI患者の歩行能力および手部機能と有意な関連がある。**
MEP記録は、非協力的または不完全な患者の臨床検査の一助となり得る。

結語：

ヒト急性期、慢性期SCIにおいて、MEP所見と相関して脊髄機能の回復を示した。

脊髄再生に関する画像診断評価及び電気生理学的評価について 2

名古屋大学整形外科・脊椎脊髄外科 今釜史郎

1. 脊髄再生に対する画像評価（造影 MRI）

【実験動物】

脊髄損傷に対する iPS 細胞移植後造影 MRI 評価は報告がない。しかし、最近の報告ではラットの脊髄損傷モデルに対するマンガン(Mn²⁺)を脳脊髄液内に注入後、造影 MRI を撮影する複数の報告があり、造影効果と機能的回復には正の相関があることから、マンガンを用いた造影 MRI は、脊髄再生評価への臨床応用が期待されている

【ヒト】

ヒトの脊髄損傷後脊髄再生の評価には造影 MRI は応用されていない。脊髄損傷時の診断として軟部組織損傷評価に造影 MRI が有効とする報告はあるが、脊髄損傷や脊髄再生の程度を評価するものではない。ヒト ALS に対しては細胞移植治療後造影 MRI 評価を行った文献があるが、腫瘍化有無などの評価が目的であり、治療効果を反映するものではないとされている。現在のところ、造影 MRI のヒト脊髄再生評価に対する有用性は明らかでなく、腫瘍形成などの評価に対して造影 MRI を行う必要があるかどうか検討を要する。

2. 電気生理学的検査（筋電図）

動物 実験モデルの脊髄損傷後の運動機能評価として電気生理学的検査の報告は数多くなされ、近年筋電図検査は脊髄を含む中枢神経の評価より、末梢神経損傷に対し行われることが多い（**参考資料[筋電図]-文献 11**）。ヒトでは脊髄損傷直後は全く導出できなかった筋電図が治療後導出できたとする報告もあり（**参考資料[筋電図]-文献 2**）、ヒト脊髄再生における筋電図の指標は明らかでないが、筋電図を補完的に用いることは有効である可能性がある。

造影MRIと脊髄再生について

【動物モデル】

脊髄再生の画像評価として応用が期待されるものの1つに**造影MRI**がある。

しかし、これはヒトの脊髄損傷後の再生の評価には応用されていない。

しかし、ラットの脊髄損傷モデルに対するマンガン(Mn²⁺)を脳脊髄液内に注入し、MRIを撮影した報告は散見される。

脊髄損傷モデルにおいて、損傷していない部位においてT1強調画像にて強い造影所見を呈するが、損傷部位、またその遠位では造影効果が阻害されるとされる。¹⁾(図1)

また同様にMn²⁺を使用し、造影効果と機能的回復には正の相関があることが報告されている。²⁾³⁾(図2)

以上より、**マンガンを用いた造影MRIは、脊髄再生評価への臨床応用が期待される。**

- 1) Nikolay L. Martirosyan, Kevin M. Bennett, Nicholas Theodore, Mark C. Preul et al. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging in experimental spinal cord injury: correlation between T1-weighted changes and Mn²⁺ concentrations. *Neurosurgery*. 2010; 66: 131-136
- 2) Bram Stieltjes, Stefan Klussmann, Michael Bock, Reiner Umathum, Jain Mangalathu et al. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging for in Vivo assessment of damage and functional improvement following spinal cord injury in mice. *Magnetic resonance in medicine*. 2006; 55: 1124-1131
- 3) Nadja Walder, Alexander H Petter-Puchner, Mika Brejnikow, Heinz Redl, Marco Essig et al. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging in a contusion model of spinal cord injury in rats: correlation with motor function. *Investifative radiology*. 2008; 43: 277-283

1

造影MRIと脊髄再生について

【動物モデル】

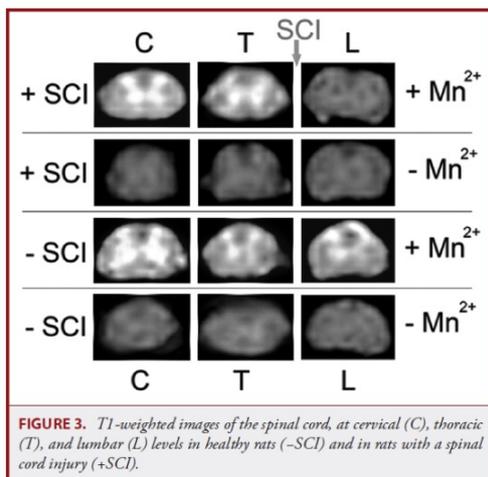


図1 論文1より
損傷後位以下で造影効果が阻害されているというFigureです。

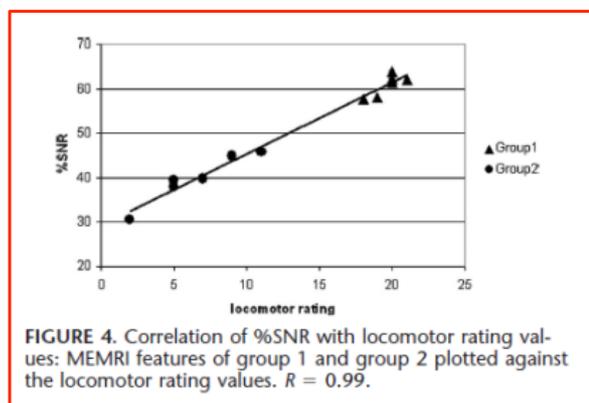


図2 論文3より
%SNRというのは、Signal-to-noise ratioの略で日本語だと信号対雑音比となり、高値であるほど質の良い画像ということのようです。高値であれば造影効果が強い。これがlocomotor rating (この論文ではBBB scoreを用いています)と極めて強い正の相関があったというグラフになります。

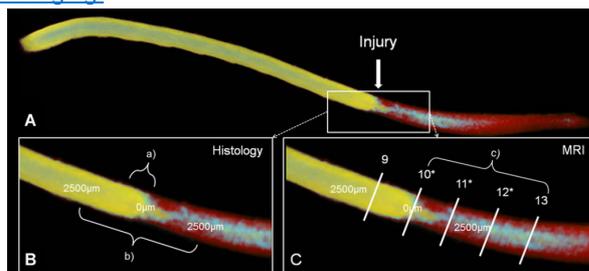
2

造影MRIと脊髄再生について

【動物モデル】

[Monitoring of Short-Term Erythropoietin Therapy in Rats with Acute Spinal Cord Injury Using Manganese-Enhanced Magnetic Resonance Imaging.](#)

Freitag MT, Márton G, Pajer K, Hartmann J, Walder N, Rossmann M, Parzer P, Redl H, Nógrádi A, Stieltjes B.
J Neuroimaging. 2015 Jul-Aug;25(4):582-9.



脊髄の3次元MR画像（ラット）

(A)矢印は損傷部位。白枠は脊髄関心領域の拡大を示す。脊髄の頭部部分は、高い信号域で、マンガンの均一な取り込みを示す（黄色）。損傷部尾側では、マンガンの取り込みは抑制されている（赤色）。

特に、マンガンの中程度の取り込みは損傷部尾側中央で認めた（青色）。組織学的評価とMRI信号変化は関連していた。マンガン造影MRI（MEMRI）を使用し、脊髄損傷（SCI）ラットにおけるエリスロポイエチン（EPO）の短期治療効果を評価することを目的とした。ラットは、EPOと対照群に分けられた。

EPO治療群は免疫反応を抑制され、損傷部位でのアポトーシス細胞は減少していた。

ラットの機能回復はMEMRIの高い信号対雑音比と相関していた。

MEMRIは脊髄損傷におけるEPOの治療効果の確認に有用である。

3

造影MRIと脊髄再生について

【ヒト】

ICCP: The second International Campaign for Cures of spinal cord injury Paralysis の臨床ガイドライン委員会は脊髄損傷に対する臨床試験実施のための評価方法のレビューで、**治療後のSCIの画像評価や移植細胞を追跡する手段としてMRIを推奨**している1)。

ヒトに対して細胞移植治療を行いMRIで評価した試験として、

- ・頸髄損傷患者19例にヒト胎児脳由来神経幹/前駆細胞移植を用い移植前および移植後2,6,12ヶ月に**単純MRI**を施行した試験2)、
- ・脊髄損傷による完全麻痺の35例に対してGM-CSFと自家骨髄細胞移植を行い**単純MRI**とfMRIで評価した試験3)、
- ・脊髄損傷14例に対して自家脂肪由来間葉系幹細胞を腰椎穿刺により髄腔内に投与し**単純MRI**で評価した試験4)などがあり、**いずれも移植術後に脊髄腫瘍形成は認められなかったと報告しているが、造影MRIを用いたものは無かった。**

*一方、**ALS患者10例**に対して間葉系幹細胞移植を行った臨床試験では、治療後2年にわたって単純MRIとガドリニウムによる造影MRI、DTIを用いた評価を行い、腫瘍形成は認められなかったと報告している5)。また、**ALS患者27例**に対して自家脂肪由来間葉系間質細胞を腰椎穿刺により髄腔内に投与した臨床試験では、術後3週で単純・造影MRIを行い腰神経根の肥厚を19例に認めたが、生検を行えた4例の病理所見では腫瘍形成やくも膜炎は認めなかったと報告している6)。

参考文献

- 1) Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICPP panel: clinical trial outcome measures
- 2) Clinical Trial of Human Fetal Brain-Derived Neural Stem/Progenitor Cell Transplantation in Patients with Traumatic Cervical Spinal Cord Injury
- 3) Complete Spinal Cord Injury Treatment Using Autologous Bone Marrow Cell Transplantation and Bone Marrow Stimulation with Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor: Phase I/II Clinical Trial
- 4) Intrathecal transplantation of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for treating spinal cord injury: A human trial
- 5) Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: A Phase I clinical trial
- 6) Safety of intrathecal autologous adipose-derived mesenchymal stromal cells in patients with ALS

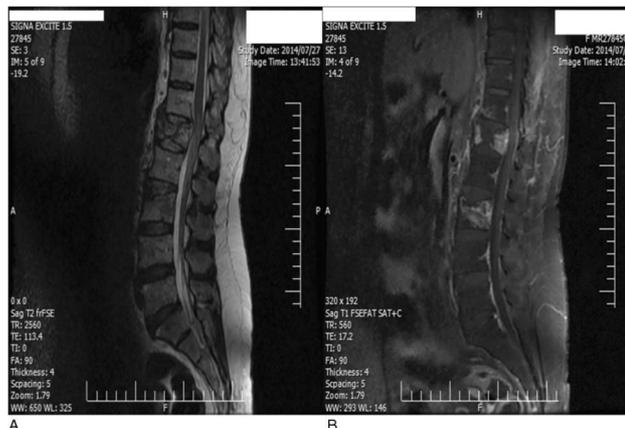
4

造影MRIと脊髄再生について

【ヒト】

[Comparison of Diagnostic Accuracy of MRI with and Without Contrast in Diagnosis of Traumatic Spinal Cord Injuries.](#)

Ghasemi A, Haddadi K, Shad AA.
Medicine (Baltimore). 2015 Oct;94(43):e1942.



(A)造影なしT2MRI矢状断 (B) 造影ありT1MRI矢状断

MRIは急性脊髄損傷の病態を描出することができる。脊髄損傷に対する造影MRIの役割は今まで研究されていない。本研究は脊髄損傷の診断と予後に関して造影ありと造影なしMRIの有用性について人間で評価した初めての論文である。造影ありと造影なしMRIが撮影できた急性脊髄損傷40名を対象に、3つの異なるMRI信号パターンに分けられ比較検討した。I型（2例（5.0%））は、髄内出血と整合した低信号パターン、II型（8例（20.0%））は、脊髄浮腫と整合した高信号パターン、III型（1例（2.5%））は、中心部が低信号、周囲が高信号の混合パターン。

損傷の診断においては、造影MRIは造影なしMRIと同等であった。血腫、浮腫の診断は造影ありなしで大きく違いはなかったが、軟部組織損傷は造影の方がより診断能力が高かった。軟部組織損傷を合併する脊髄損傷においては造影MRIが推奨される。本研究はサンプルサイズが小さいため、今後検証のため、より大規模な研究が必要である。

筋電図について

■文献1

World Neurosurg. 2018 Nov 15.

Effect of Renuorrhaphy of Distal Coaptation on Nerve Regeneration After Nerve Grafting: Animal Experimental Study

Shusen Cui, Kai Li, Mingzhu Xu, Wei Yu

以前の研究において、神経移植後の適切な時点での遠位癒合の再神経鞘形成が、ラット脊髄ニューロンのニューロトロフィンを上方制御することができることが示されており、この研究ではその制御が末梢神経再生に及ぼす影響を評価した。

15匹のWistarラットを無作為に

- ・ sham群(坐骨神経を露出のみ)
- ・ control群(坐骨神経を2か所で切断し修復した)
- ・ 実験群 (坐骨神経をcontrol群と同部位で切断・修復したが遠位については近位切断修復後8週間目に行った群に割り当てた。

坐骨神経は、20週後に筋電図および組織学を経由して評価した。

筋電図については刺激電極は坐骨神経上のそれぞれP,M,Dに置き、受信電極を腓腹筋腹部、接地電極を創部周囲の皮膚にそれぞれ配置した(Figure1)。

EMGの結果であるが、近位神経接合部を跨いだAMP%(振幅減少の割合)及びCV(2電極間の距離/潜時)については筋電図と組織学的評価は実験群と対照群の間で有意差はなかった ($P > 0.05$)。

一方、遠位神経接合部を跨いだAMP%及びCVについて、実験群では対照群より有意に、AMP%が低値(良好)、CV値が高値(良好)であった($P < 0.05$, Figure2)。

筋電図について

■文献1の図

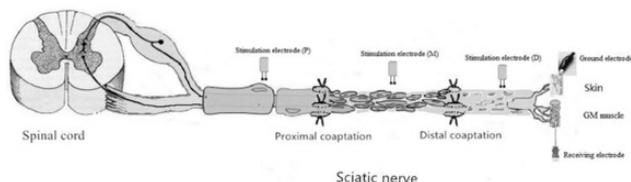


Figure 1. Diagram of electromyogram electrode placement: a stimulate electrode was placed on the nerve segment of beyond the distal coaptation (D), between the 2 coaptations (i.e., the grafting segment) (M), proximal to the proximal coaptation (P), respectively; a receiving electrode was placed on the gastrocnemius muscle belly to record the response; a ground electrode was placed on the skin around the wound.

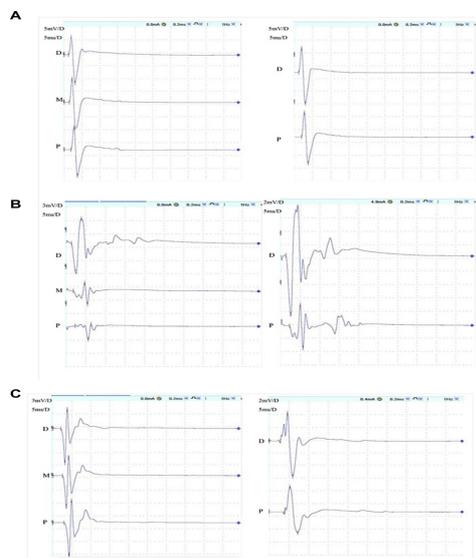


Figure 2. Electromyogram recording of the sciatic nerve (A) sham-surgery, (B) control, and (C) experimental groups at 20 weeks after grafting surgery.

実験群では対照群より有意に、AMP% が低値(良好)、CV値が高値 (良好) であった(P < 0.05、 Figure2)

筋電図について

■文献2

Spinal Cord 2016 Feb;54(2):102-9.

Co-transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells and Schwann cells through cerebral spinal fluid for the treatment of patients with chronic spinal cord injury: safety and possible outcome. S Oraee-Yazdani, M Hafizi, A Atashi, F Ashrafi, A-S Seddighi, SM Hashemi, A Seddighi, M Soleimani and A Zali

AIS grade A の慢性脊髄損傷患者に対して骨髄間葉系幹細胞 (MSC) とシュワン細胞 (SC) の髄腔内投与による移植について安全性と実現可能かどうかについて検討した。
おおよそ移植後3年でEMG-NCVにおいて (治療前は電位なしだったものが) 肛門括約筋の自発活動電位を認めた (data not shown)。

またそれと同時にurodynamic studyにおいて膀胱充満感覚の改善を認めた。

V. 参考資料

1. 平成 24 年 9 月 7 日付薬食発 0907 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知
「ヒト(同種)iPS(様)細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」
2. 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(案)

薬食発0907第5号
平成24年9月7日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件については、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の別添及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」の別添（以下、「平成20年2指針」という。）により通知したところである。

今般、ヒト由来の人工多能性幹細胞（iPS細胞）又は人工多能性幹細胞様細胞（iPS様細胞）のうち、同種由来iPS細胞又はiPS様細胞を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件については、平成20年2指針に代えて、新たな指針を別添「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」のとおりとりまとめたので、御了知の上、貴管内関係業者等が同種由来iPS細胞又はiPS様細胞を加工した医薬品又は医療機器を開発する際等に参考として利用できるよう周知願いたい。

ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針

はじめに

1. 本指針は、ヒト由来の人工多能性幹細胞（iPS 細胞）又は人工多能性幹細胞様細胞（iPS 様細胞）のうち、同種由来 iPS 細胞又は iPS 様細胞（自己由来 iPS 細胞又は iPS 様細胞を除く）を加工した医薬品又は医療機器（以下「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等」という）の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。しかしながら、ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等は、ヒト体細胞より人為的に作製された各種 iPS（様）細胞を人為的に分化誘導し、得られた特定の細胞をそのまま利用、あるいはさらに加工することにより製造されるため、その製造方法、中間製品や目的細胞の種類及び特性、臨床上的適用法は多種多様であり、また、本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩である。本指針を一律に適用したり、本指針の内容が必要事項すべてを包含しているとみなしたりすることが必ずしも適切でない場合もある。したがって、個々の医薬品等についての試験の実施や評価に際しては本指針の目的を踏まえ、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要であること。
2. 薬事戦略相談あるいは治験相談におけるヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の治験を開始するに当たっての基本的留意点は、当該製品にヒトへの適用により支障となる品質及び安全性上の明らかな問題が存在するか否か、臨床で得られた知見との関係性を照合できる程度に品質特性が把握され、その一定範囲の恒常性が確保されているか否かを確認することにある。その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で、治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することも重要である。したがって、治験開始の場合、その届出に当たって添付すべき資料について本指針に示された要件や内容をすべて満たすことを必ずしも求めている訳ではない。製造販売承認申請時における品質及び安全性の確保のための資料は治験の進行とともに本指針に沿って充実整備されることを前提に、治験開始時点でその趣旨に適う条件を充たし、合理的に作成された適切な資料を提出すること。

また、治験開始に必要なとされる資料の範囲及び程度については、当該製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なり、本指針では具体的に明らかでないことも少なくないので、個別に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

3. 本指針に記述された事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に適う内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価されるべきことを意図しており、必ずしも常に同一（最高）水準での解釈、運用を求めている訳ではない。この趣旨を踏まえ、申請者は、考慮した背景、選択、適用、及び評価した内容と程度がそれぞれの目的に相応しく、科学的合理性からみて妥当であることを明らかにすること。

目次

第1章 総則	5
第1 目的	5
第2 定義	5
第2章 製造方法	6
第1 原材料及び製造関連物質	6
1 iPS（様）細胞作成の原材料となるヒト体細胞	6
(1) 起源及び由来、選択理由	6
(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性	6
(3) ドナーに関する記録	7
(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬	7
2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質	8
(1) 細胞の培養を行う場合	8
(2) 非細胞成分と組み合わせる場合	10
(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合	10
(4) 細胞にタンパク質を導入する場合	11
(5) 薬剤等の処理により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合	11
(6) 物理的方法により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合	12
(7) コンビネーションにより細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合	12
3 ヒト iPS（様）細胞の樹立	12
4 ヒト iPS（様）細胞株の保存及び運搬方法	12
5 記録の作成及び保管方法	12
第2 製造工程	12
1 ロット構成の有無とロットの規定	13
2 製造方法	13
(1) 受入検査	13
(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去	13
(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等	13
(4) ヒト iPS（様）細胞株の樹立	13
(5) ヒト iPS（様）細胞由来の中間細胞株の樹立	13
(6) 最終製品の構成要素となる細胞の作成	14
(7) 細胞のバンク化	14
(8) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策	14
3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析	14
4 最終製品の形態、包装	14
5 製品の保存及び運搬	15
6 製造方法の恒常性	15
7 製造方法の変更	15

第3章	最終製品の品質管理	15
1	総論	15
2	最終製品の品質管理法	16
(1)	細胞数並びに生存率	16
(2)	確認試験	16
(3)	細胞の純度試験	16
(4)	細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験	16
(5)	製造工程由来不純物試験	16
(6)	無菌試験及びマイコプラズマ否定試験	17
(7)	エンドトキシン試験	17
(8)	ウイルス試験	17
(9)	効能試験	17
(10)	力価試験	17
(11)	力学的適合性試験	18
第3章	ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の安定性	18
第4章	ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験	18
第5章	ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験	20
第6章	ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の体内動態	20
第7章	臨床試験	21

第1章 総則

第1 目的

本指針は、ヒト(同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保のための基本的な技術要件について定めるものである。

第2 定義

本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

- 1 「ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)」とは、ヒト体細胞を遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に初期化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞に分化する性質を有し、かつ、自己複製能力を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものをいう。
- 2 「ヒト人工多能性幹細胞様細胞 (iPS 様細胞)」とは、ヒト体細胞を、遺伝子導入・タンパク質導入・薬剤処理等により人為的に脱分化して得られる細胞又は当該細胞の分裂により生ずる細胞であって、少なくとも内胚葉、中胚葉又は外胚葉の一部の細胞に分化する性質を有し、自己複製能を維持しているもの又はそれに類する能力を有することが推定されるものを指す。
- 3 「細胞・組織の加工」とは、疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。
組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は加工とみなさない。
- 4 「製造」とは、加工に加え、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等、当該細胞・組織の本来の性質を改変しない操作を含む行為で、最終製品であるヒト(同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等を出荷するまでに行う行為をいう。
- 5 「表現型」とは、ある一定の環境条件のもとで、ある遺伝子によって表現される形態学的及び生理学的な性質をいう。
- 6 「HLA タイピング」とは、ヒトの主要組織適合性抗原型である HLA(ヒト白血球抗原)のタイプを特定することをいう。
- 7 「ドナー」とは、ヒト(同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の原料となる体細胞を提供するヒトをいう。
- 8 「遺伝子導入構成体」とは、目的遺伝子を標的細胞に導入するための運搬体、目的遺伝子及びその機能発現に必要な要素をコードする塩基配列等から構成されるものをいう。
- 9 「タンパク質導入体」とは、目的タンパク質を標的細胞に導入するための薬剤及び目的タンパク質等から構成されるものをいう。

第2章 製造方法

製造方法について、下記の事項に留意し、必要な情報を明らかにすること。これらの情報等は、最終製品の品質や安全性等の確保に資するとともに、品質の恒常性を製造方法面から保証するために重要なものである。しかし、品質・安全性等の確保や品質恒常性保証は、製造方法全体で相互補完的方策により達成され、その方策が合理的で合目的性に叶うことが最も肝要である。したがって、最終製品や中間製品における品質試験や管理あるいは製造過程における管理において、品質・安全性等の確保や品質恒常性保証という目的が達成されるのであれば、その科学的妥当性を明示した上で下記の措置や情報の一部を省略しても差し支えない。

第1 原材料及び製造関連物質

1 iPS（様）細胞作製の原材料となるヒト体細胞

(1) 起源及び由来、選択理由

ヒト iPS（様）細胞株の樹立に使用する体細胞の起源及び由来について説明し、当該体細胞を選択した理由を明らかにすること。

(2) 原材料となる細胞・組織の特性と適格性

① 生物学的構造・機能の特徴と選択理由

原材料として用いられる細胞・組織について、その生物学的構造・機能の特徴を、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、HLA タイピング、その他適切な遺伝型又は表現型の指標から適宜選択して示し、当該体細胞を原材料として選択した理由を説明すること。

これらの検討結果から原材料となる体細胞を新たに調製する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと。検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い。

② ドナーの選択基準、適格性

ドナーの選択が倫理的に適切に行われ、かつ適切な手続きで行われたことを示すこと。また、年齢、性別、民族学的特徴、遺伝的特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。ドナーのゲノム・遺伝子解析を行う場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従うこと。

感染症に関連しては、特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)、パルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴の聴取、問診等を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。

・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症

- ・敗血症及びその疑い
- ・悪性腫瘍
- ・重篤な代謝及び内分泌疾患
- ・膠原病及び血液疾患
- ・肝疾患
- ・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症
- ・特定の遺伝性疾患や家族歴

なお、特定の遺伝的特徴や各種感染症に関する調査等で iPS（様）細胞から分化が進んだ細胞の段階（中間製品やセル・バンク）で行うことが可能で、かつ科学的合理性からみてより適切な項目については、その妥当性を明示した上で、分化細胞の段階での検討に委ねてもよい。

(3) ドナーに関する記録

原材料となる体細胞について、安全性を確保するために必要な情報が確認できるよう、ドナーに関する記録が整備、保管されていること。また、その具体的方策を示すこと。なお、試験的検体のドナー及び患者のそれぞれについて、それぞれの細胞の使用目的に応じた情報の整備及び保管方策でよい。

(4) 細胞・組織の採取・保存・運搬

① 採取者及び採取医療機関等の適格性

細胞・組織の採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。

② 採取部位及び採取方法の妥当性

細胞・組織の採取部位の選定基準及び採取方法を示し、これらが科学的及び倫理的に適切に選択されたものであることを明らかにすること。細胞・組織の採取方法については、用いられる器具及び薬剤、微生物汚染防止、取り違いやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと。

③ ドナーに対する説明及び同意

細胞・組織のドナーに対する説明及び同意の内容を、臨床応用も含めて規定すること。

④ ドナーの個人情報の保護

ドナーの個人情報の保護方策について具体的に規定すること。

⑤ ドナーの安全性確保のための試験検査

細胞・組織採取時にドナーの安全性確保のために採取部位の状態の確認など試験検査を行わなければならない場合には、その内容、検査結果等に問題があった場合の対処法について具体的に規定すること。

⑥ 保存方法及び取り違い防止策

採取した体細胞を一定期間保存する必要がある場合には、保存条件や保存期間及びその設定の妥当性について明らかにすること。また、取り違いを避けるための手段や手順等について具体的に説明すること。

⑦ 運搬方法

採取した細胞・組織や iPS（様）細胞作製原料となる体細胞を運搬する必要がある場合には、運搬容器、運搬手順(温度管理等を含む。)を定め、その妥当性について明らかにすること。

⑧ 記録の作成及び保管方法

①～⑦に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

2 目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項

目的とする細胞・組織以外の原材料及び製造関連物質並びに製造関連事項を明らかにし、その適格性を示すとともに、必要に応じて規格を設定し、適切な品質管理を行うことが必要である。

生物由来製品又は特定生物由来製品を原材料として使用する場合は、その使用量を必要最小限とし、「生物由来原料基準」(平成 15 年厚生労働省告示第 210 号)をはじめとする関連法令及び通知を遵守すること。特に、ウイルス不活化及び除去に関する情報を十分に評価する必要があるほか、遡及調査等を確保する方策についても明らかにすること。

なお、この項に記載された技術要件は、iPS（様）細胞作製の原材料となるヒト体細胞から iPS（様）細胞への初期化や脱分化及び iPS（様）細胞から最終製品に至る分化誘導過程において該当する場合に留意されるべき事項である。

(1) 細胞の培養を行う場合

① 培地、添加成分(血清、成長因子及び抗生物質等)及び細胞の処理に用いる試薬等のすべての成分等についてその適格性を明らかにし、必要に応じて規格を設定すること。各成分等の適格性の判定及び規格の設定に当たっては、最終製品の適用経路等を考慮すること。

② 培地成分については、以下の点に留意すること。

ア 培地に使用する成分及び水は、可能な範囲で医薬品又は医薬品原料に相当する基準で品質管理されている生物学的純度の高い品質のものを使用すること。

イ 培地に使用する成分は主成分のみでなく使用するすべての成分について明らかにし、選択理由及び必要に応じて品質管理法等を明確にすること。ただし、培地の構成成分が周知のもので、市販品等が一般的に使用されている DMEM、MCDB、HAM、RPMI のような培地は 1 つのものと考えてよい。

ウ すべての成分を含有した培地の最終品については、無菌性及び目的とした培養に適していることを判定するための性能試験を実施する必要がある。その他、工程管理上必要と思われる試験項目を規格として設定し、適切な品質管理を行う必要がある。

③ 異種血清及び異種もしくは同種の血清に由来する成分については、細胞活性化又は増殖等の加工に必須でなければ使用しないこと。特に繰り返して使用する可能性のある製品では可能な限り使用を避けるよう検討すること。血清等の使用が避けられない場合には、以下の点を考慮し、血清等からの細菌、真菌、ウイルス及び異常プ

リオン等の混入・伝播を防止するとともに、最終製品から可能な限り除去するよう処理方法等を検討すること。

ア 血清等の由来を明確にすること。

イ 牛海綿状脳症発生地域からの血清を極力避ける等感染症リスクの低減に努めること。

ウ 由来動物種に特異的なウイルスやマイコプラズマに関する適切な否定試験を行い、ウイルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること。

エ 細胞の活性化、増殖に影響を与えない範囲で細菌、真菌及びウイルス等に対する適切な不活化処理及び除去処理を行う。例えば、潜在的なウイルス混入の危険性を避けるために、必要に応じて加熱処理、フィルター処理、放射線処理又は紫外線処理等を組み合わせて行うこと。

オ 培養細胞でのウイルス感染のモニター、患者レベルでのウイルス性疾患の発症に対するモニター及び異種血清成分に対する抗体産生等の調査のために、使用した血清の一部を保管すること。

- ④ フィーダー細胞を使用する場合には、平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号通知厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」、平成 14 年 7 月 9 日付け医政研発第 0709001 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」及び平成 16 年 7 月 2 日付け医政研発第 0702001 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針」を参考にして品質評価を行い、フィーダー細胞からの細菌、真菌、ウイルス、異常プリオン等の混入・伝播を防止する策を講じるとともに、使用時の分裂能不活化方法及び細胞密度等の条件について明らかにすること。ただし、例えば既に臨床使用されているヒト細胞・組織製品の製造に使用され、その特性や微生物学的安全性等について評価が定まっているフィーダー細胞と同一の細胞を利用する場合には、その妥当性を示すことによってウイルス否定試験等、試験の一部を省略することができる可能性がある。
- ⑤ 抗生物質の使用は極力避けるべきである。ただし製造初期の工程において抗生物質の使用が不可欠と考えられる場合には、その後の工程で可能な限り漸減を図るほか、その科学的理由、最終製品での推定残存量、患者に及ぼす影響などの面から妥当性を説明すること。なお、抗生物質を使用する場合でも十分に除去されることが立証される場合には、その使用を妨げるものではない。一方、原則として、用いる抗生物質に過敏症の既往歴のある患者の場合には、本治療を適応すべきではない。やむを得ず適用する際には十分な注意を払うと同時に、患者からインフォームド・コンセントを得る必要がある。
- ⑥ 成長因子を用いる場合には、細胞培養特性の再現性を保証するために、例えば純度及び力価に関する規格を設定する等適切な品質管理法を示すこと。
- ⑦ 最終製品に含有する可能性のある培地成分や操作のために用いられたその他の成

分等については、生体に悪影響を及ぼさないものを選択すること。

- ⑧ フィーダー細胞として異種動物由来の細胞を用いる場合には、異種動物由来の感染症のリスクの観点から安全性を確保すること。

(2) 非細胞成分と組み合わせる場合

- ① 細胞以外の原材料の品質及び安全性について

細胞とともに最終製品の一部を構成する非細胞の原材料(マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー及びビーズ等)がある場合には、その品質及び安全性に関する知見について明らかにすること。

当該原材料の種類と特性、最終製品における形態・機能及び想定される臨床適応の観点から見た品質、安全性及び有効性評価との関連を勘案して、適切な情報を提供すること。生体吸収性材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。

なお、必要な試験等については、平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験の基本的考え方について」等を参照し、試験結果及び当該原材料を使用することの妥当性を示すこと。文献からの知見、情報を合理的に活用すること。

- ② 目的とする細胞との相互作用について

最終製品中又は中間製品中の細胞との相互作用に関し、以下の事項について、確認方法及び確認結果を示すこと。

ア 非細胞成分が、想定される臨床適応に必要な最終製品中又は中間製品中の細胞の機能、生育能力、活性及び安定性に悪影響を与えないこと。

イ 非細胞成分との相互作用によって起こり得る、最終製品中又は中間製品中の細胞の変異、形質転換及び脱分化等を考慮し、その影響を可能な範囲で評価すること。

ウ 想定される臨床適応において期待される非細胞成分の性質が、最終製品中又は中間製品中の細胞との相互作用によって損なわれないこと。

- ③ 細胞と適用部位を隔離する目的で非細胞成分を使用する場合

非細胞成分を細胞と適用部位を隔離する目的で使用する場合、下記の項目を参考に効果、安全性を確認すること。

ア 免疫隔離が目的の場合、その程度

イ 最終製品中の細胞由来の目的生理活性物質の膜透過キネティクスと薬理効果

ウ 栄養成分及び排泄物の拡散

エ 非細胞成分が適用部位周辺に及ぼす影響

オ 目的細胞由来の目的生理活性物質の薬理効果に期待し、かつ目的細胞や未分化細胞と適用部位との隔離を目的する場合、非細胞成分の崩壊等により細胞等が漏出しないこと。

(3) 細胞に遺伝子工学的改変を加える場合

細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ① 目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセル・バンクの調製方法、管理方法及び更新方法等に関する情報

- ② 導入遺伝子の性質
- ③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質
- ④ 遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順(遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等)
- ⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性
- ⑥ ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの管理方法

遺伝子導入細胞の製造方法については、平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」(以下、「遺伝子治療用医薬品指針」という。)の別添「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」第2章等を参照すること。また、同通知の別記に準じて設定の妥当性等を明らかにすること。

なお、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年法律第97号)に基づき、「ヒトの細胞等」若しくは「分化する能力を有する、又は分化した細胞等であって、自然条件において個体に成育しないもの」以外の細胞、「ウイルス」及び「ウイロイド」に対して遺伝子工学的改変を加える場合には、別途手続きが必要となるので留意すること。

上記の記述にかかわらず、最新の知見に基づき、細胞に導入される遺伝子が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用されると判断された場合は、使用の目的に適う品質及び安全性が確保されていることを明らかにすることによりよい。

(4) 細胞にタンパク質を導入する場合

細胞にタンパク質を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ① 導入タンパク質の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ② 導入タンパク質の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報
- ③ 導入タンパク質の細胞への導入方法
- ④ タンパク質導入のために使用される化学物質等については、その構造及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ⑤ タンパク質導入体を作製する場合にはその製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報
- ⑥ 導入タンパク質を作製するための細胞のバンク化及びバンクの管理方法

上記の記述にかかわらず、細胞に導入されるタンパク質が、化学的にも、機能的にも最終製品の一部を構成せず、製造工程中の試薬として使用される場合は、使用の目的に適う品質及び安全性が確保されていることを明らかにすることによりよい。

(5) 薬剤等の処理により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合

薬剤等の処理により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。

- ① 目的薬剤等の構造、由来及び生物活性、物理化学的性質等の品質特性
- ② 目的薬剤等の入手方法、製造方法、品質管理方法及び更新方法等に関する情報

③ 目的薬剤等による細胞処理の方法

(6) 物理的方法により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合

物理的方法により細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。

(7) コンビネーションにより細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合

遺伝子工学的改変、タンパク質導入、薬剤処理及び物理的方法のうち、複数の方法のコンビネーションにより細胞の初期化、脱分化又は分化誘導を行う場合は、その方法の詳細を示すこと。

3 ヒト iPS (様) 細胞株の樹立

ヒト iPS (様) 細胞株の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。原材料となる体細胞から iPS (様) 細胞株樹立までの方法 (ヒト体細胞を得るための方法、体細胞の分離・培養、体細胞の初期化/脱分化、初期化/脱分化細胞の分離及び株化の方法、ヒト iPS (様) 細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等) を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

ヒト iPS (様) 細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性指標 (例えば細胞純度、形態学的評価、HLA タイピング、表現型特異的マーカー、核型、DNA フィンガープリンティング、細胞増殖特性、多分化能など) のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。

4 ヒト iPS (様) 細胞株の保存及び運搬方法

ヒト iPS (様) 細胞株について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による細胞株の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、細胞株を樹立後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、ヒト iPS (様) 細胞株を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順 (温度管理等を含む) 等を定め、その妥当性について明らかにすること。

5 記録の作成及び保管方法

2～4に関する事項について、実施の記録を文書で作成し、適切に保管する方法について明らかにすること。

第2 製造工程

ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、品質の一定性を保持すること。

1 ロット構成の有無とロットの規定

最終製品及び中間製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

2 製造方法

原材料となる細胞・組織や体細胞の受け入れからヒト iPS (様) 細胞株の樹立及び分化段階の進んだ細胞を経て最終製品に至る製造の方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

(1) 受入検査

原材料となる細胞・組織や体細胞、ヒト iPS (様) 細胞株について、細胞・組織の種類や使用目的に応じて実施する受入のための試験検査の項目(例えば、目視検査、顕微鏡検査、採取収率、生存率、細胞の特性解析及び微生物試験等)と各項目の判定基準を設定すること。治験開始前段階にあつては、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示すこと。

(2) 細菌、真菌及びウイルス等の不活化・除去

原材料となる細胞・組織、ヒト体細胞あるいはヒト iPS (様) 細胞株について、その細胞生存率や表現型、遺伝形質及び特有の機能その他の特性及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は細菌、真菌及びウイルス等を不活化又は除去する処理を行うこと。当該処理に関する方策と評価方法について明らかにすること。

(3) 組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離等

採取した細胞・組織から製品を製造する初期の過程で行われる組織の細切、iPS (様) 細胞を作製するための体細胞の分離、特定体細胞の単離及びそれらの洗浄等の方法を明らかにすること。特定体細胞の単離を行う場合には、その確認方法を設定すること。

(4) ヒト iPS (様) 細胞株の樹立

ヒト iPS (様) 細胞株の樹立に当たっては、ドナーの遺伝的背景を可能な範囲で理解したうえで樹立すること。原材料となる体細胞から iPS (様) 細胞株樹立までの方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。また、重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと(第2章第1の3を参照)。

(5) ヒト iPS (様) 細胞由来の中間細胞株の樹立

中間製品としての細胞株(中間細胞株)を樹立することが、安全な最終目的製品を安定的に製造する上で重要でむしろ科学的に合理的な場合が考えられる。そのような方策を選択した場合は、その利点と妥当性を説明しておくこと。別の表現型を示す細胞株を段階的に樹立する際は、それぞれの細胞株樹立までの方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養及び株化の方法、細胞株樹立までの各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

中間細胞株の品質の均質性及び安定性を保持するため、各種細胞特性解析指標(例えば細胞純度、形態学的評価、表現型特異的マーカー、核型、細胞増殖特性、

分化能など)のうちから重要細胞特性指標を同定してその基準を設定するとともに、設定された基準による品質を維持したまま増殖が可能な継代数又は分裂回数を示すこと。検討に際しては、細胞の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すれば良い。

なお、このように樹立した中間細胞株をバンク化して活用する場合も考えられるが、その際は、(7)を参照すること。

(6) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

ヒト iPS (様) 細胞株から直接、あるいはヒト iPS (様) 細胞由来中間細胞株を経て、最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法(分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間及び収率等)を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

(7) 細胞のバンク化

ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程や試験に関する手順等について詳細を明らかにし、妥当性を示すこと。平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

(8) 製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の製造にあたっては、製造工程中の取り違い及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

3 最終製品の構成要素となる細胞の特性解析

最終製品の構成要素となる細胞については、例えば、未分化細胞の混入や目的外の細胞の混入を規定するための細胞純度をはじめとして、細胞生存率、形態学的特徴、細胞増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、核型、分化能その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行うこと。また、培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において目的外の変化がないことを適切な細胞特性指標等を用いて示すこと。これらの検討に際しては、あらかじめ試験的検体を用いた検討によって実施・検証しておくことでも良いが、これらの検討結果から患者に製品を適用する際に選択すべき重要細胞特性指標を明らかにしておくこと。検討に際しては、検体の量的制限や技術的限界もあり、可能な範囲で考慮すればよい。適用後に体内での増殖等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

4 最終製品の形態、包装

最終製品の形態、包装は、製品の品質を確保できるものでなければならない。

5 製品の保存及び運搬

中間製品又は最終製品を保存及び運搬する必要がある場合には、保存方法や期間及び運搬容器、運搬手段（温度管理等を含む。）を定め、その妥当性を明らかにすること（第3章参照）。

6 製造方法の恒常性

ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の製造に当たっては、製造工程を通じて、個別に加工した製品の細胞数、細胞生存率並びに製品の使用目的及び適用方法等からみた特徴（表現型の適切な指標、遺伝型の適切な指標、機能特性及び目的とする細胞の含有率等）が製品（ロット）間で本質的に損なわれないことを、あらかじめ評価しておくこと。この際、試験的検体を用いても良い。また、中間製品で評価することが、原材料としての細胞・組織の適格性や中間製品までの製造過程の妥当性をよく反映し、また、最終製品に向けての適正な道標となるなど、合理的な場合もあるので、必要に応じて選択肢とすること。

製造工程中の凍結保存期間や加工に伴う細胞培養の期間が長期に及ぶ場合には一定期間ごとに無菌試験を行うなど、無菌性が確保されることを確認すること。

7 製造方法の変更

開発途中に製造方法を変更した場合、変更前の製造方法による製品を用いて得た試験成績を治験開始時又は承認申請に使用するときは、製造方法変更前後の製品の同等性／同質性を示すこと。

第3 最終製品の品質管理

1 総論

ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の品質管理全体の方策としては、最終製品の規格及び試験方法の設定、個別患者への適用ごとの原材料の品質管理、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理のほか、中間製品の品質管理を適正に行うこと等が挙げられる。

ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等においては目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定するための方策が最も重要な要件の一つである。可能な限り中間製品の段階で目的細胞以外の未分化細胞の混入を否定することが望ましい。

最終製品の規格及び試験方法については、対象とする細胞・組織の種類及び性質、製造方法、各製品の臨床使用目的や使用方法、安定性、利用可能な試験法等によって異なると考えられるため、取り扱う細胞・組織によってこれらの違いを十分に考慮して設定すること。また、製造工程の妥当性の検証と一定性の維持管理法、中間製品の品質管理等との相互補完関係を考慮に入れて、全体として品質管理の目的が達成されるとの観点から、合理的に規格及び試験方法を設定し、その根拠を示すこと。なお、治験開始前の評価は、治験を実施する製品の品質として問題がないとみなせることを

確認することを目的としている。したがって、無菌性やマイコプラズマの否定など必要なものを除き、治験後に臨床試験成績と品質の関係を論ずるために必要な品質特性については、やむを得ない場合は少数の試験的検体の実測値をもとにその変動をしかるべき範囲内に設定する暫定的な規格及び試験方法を設定することで差し支えない。ただし、規格及び試験方法を含む品質管理法は治験の進行とともに充実・整備を図ること。

2 最終製品の品質管理法

最終製品について、以下に示す一般的な品質管理項目及び試験を参考として、必要で適切な規格及び試験方法を設定し、その根拠を明らかにすること。

ロットを構成しない製品を製造する場合は個別製品ごとに、ロットを構成する製品を製造する場合には、通常、各個別製品ではなく各ロットが品質管理の対象となるので、これを踏まえてそれぞれ適切な規格、試験方法を設定すること。

(1) 細胞数並びに生存率

得られた細胞の数と生存率は、最終製品又は必要に応じて適切な製造工程の製品で測定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(2) 確認試験

目的とする細胞・組織の形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型あるいは表現型のうち、重要細胞特性指標を選択して、目的とする細胞であることを確認すること。

(3) 細胞の純度試験

目的細胞以外の未分化細胞、異常増殖細胞、形質転換細胞の有無や混入細胞の有無等の細胞の純度について、目的とする細胞・組織の由来、培養条件等の製造工程、中間製品の品質管理等を勘案し、必要に応じて試験項目、試験方法及び判定基準を示すこと。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(4) 細胞由来の目的外生理活性物質に関する試験

細胞由来の各種目的外生理活性物質のうち、製品中での存在量如何で患者に安全性上の重大な影響を及ぼす可能性が明らかに想定される場合には、適切な許容量限度試験を設定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(5) 製造工程由来不純物試験

原材料に存在するか又は製造過程で非細胞成分、培地成分（フィーダー細胞を含む）、資材、試薬等に由来し、製品中に混入物、残留物、又は新たな生成物、分解物等として存在する可能性があるもので、かつ、品質及び安全性の面からみて望ましくない物質等（例えば、ウシ胎児血清由来のアルブミン、抗生物質等）については、当該物質の除去に関するプロセス評価や当該物質に対する工程内管理試験の結果を考慮してその存在を否定するか、又は適切な試験を設定して存在許容量を規定すること。試験対象物質の選定及び規格値の設定に当たっては、設定の妥当性につい

て明らかにすること。

なお、治験開始時においては、少数の試験的検体での実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(6) 無菌試験及びマイコプラズマ否定試験

最終製品の無菌性については、あらかじめ試験的検体を用いて全製造工程を通じて無菌性を確保できることを十分に評価しておく必要がある。最終製品について、患者に適用する前に無菌性(一般細菌及び真菌否定)を試験により示すこと。また、適切なマイコプラズマ否定試験を実施すること。マイコプラズマ否定試験については、検証された核酸増幅法を用いることでもよい。最終製品の無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、投与後に無菌性等が否定された場合の対処方法をあらかじめ設定しておくこと。また、この場合、中間製品で無菌性を試験により示し、最終製品に至る工程の無菌性を厳密に管理する必要がある。また、同一施設・同一工程で以前に他の患者への適用例がある場合には、全例において試験により無菌性が確認されていること。ロットを構成する製品で密封性が保証されている場合には、代表例による試験でよい。適用ごとに試験を実施する必要がある場合で、無菌試験等の結果が、患者への投与後にしか得られない場合には、適用の可否は直近のデータを参考にするようになるが、この場合でも最終製品の無菌試験等は必ず行うこと。

抗生物質は細胞培養系で極力使用しないことが望まれるが、使用した場合には、無菌試験に影響を及ぼさないよう処置すること。

(7) エンドトキシン試験

試料中の夾雑物の影響を考慮して試験を実施すること。規格値は必ずしも実測値によらず、日本薬局方等で示されている最終製品の1回投与量を基にした安全域を考慮して設定すればよい。また、工程内管理試験として設定することも考えられるが、その場合には、バリデーションの結果を含めて基準等を設定し、その妥当性を説明すること。

(8) ウイルス試験

原材料ないし製造工程においてバンク化されておらず、ウインドウピリオドが否定できず、HBV、HCV、HIV、HTLVを増殖させる可能性のある細胞の場合には、中間製品、最終製品等について、増殖可能性のあるウイルスについてその存在量に関する試験を実施し、iPS(様)細胞加工医薬品等の投与が患者の不利益にならないことを確認する必要がある。また、製造工程中で生物由来成分を使用する場合には、最終製品で当該成分由来のウイルスについての否定試験の実施を考慮すべき場合もあるかもしれないが、可能な限り、もとの成分段階での試験やプロセス評価で迷入が否定されていることが望ましい。

(9) 効能試験

細胞種、臨床使用目的又は特性等に応じた適切な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(10) 力価試験

細胞・組織から分泌される特定の生理活性物質の分泌が当該ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の効能又は効果の本質である場合には、その目的としている必要な効果を発揮することを示すために、当該生理活性物質に関する検査項目及び規格を設定すること。遺伝子を導入した場合の発現産物又は細胞から分泌される目的の生成物等について、力価、産生量等の規格を設定すること。なお、治験開始においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

(11) 力学的適合性試験

一定の力学的強度を必要とする製品については、適用部位を考慮した力学的適合性及び耐久性を確認するための規格を設定すること。なお、治験開始時においては、少数の試験的検体による実測値を踏まえた暫定的な規格を設定することでも良い。

第3章 ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の安定性

製品化したヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び力価等に基づく適切な安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作による製品の安定性や規格への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、製品化したヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等を運搬する場合には、運搬容器及び運搬手順(温度管理等を含む。)等を定め、その妥当性について明らかにすること。

第4章 ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の非臨床安全性試験

製品の特性及び適用法から評価が必要と考えられる安全性関連事項について、技術的に可能であれば、科学的合理性のある範囲で、適切な動物を用いた試験又は *in vitro* での試験を実施すること。なお、非細胞成分及び製造工程由来の不純物等については、可能な限り、動物を用いた試験ではなく理化学的分析法により評価すること。また、最終製品における未分化細胞の存在が異所性組織形成や腫瘍形成・がん化の可能性など安全性上の重要な関心事であるが、可能な限り、セル・バンクや中間製品段階等での徹底的な解析により、混在の可能性を否定するか、あるいは、目的細胞から未分化細胞の効果的分離・除去法や不活化法を開発し、活用することにより、混在の可能性を最小限にする努力が求められる。さらに、投与経路等の選択も安全性上の懸念を最小限にするための有用な方策である可能性がある。

ヒト由来の製品を実験動物等で試験して必ずしも意義ある結果が得られるとは限らない。このため、動物由来の製品モデルを作成し適切な実験動物に適用する試験系により試験を行うことで、より有用な知見が得られると考えられる場合には、むしろ、このような試験系を用いることに科学的合理性がある可能性がある。その際は、対象疾患ごとに適切なモデル動物を用いた試験の実施を考慮する(注:例えば神経疾患ならばサル等、循環器疾患ならばブタ・イヌ等が適している場合がある)。ただし、ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等を構成する細胞と同一の特徴を有する細胞集団が同一の手法にてヒ

ト以外の動物種からも得られるとは限らず、また同様の培養条件等で同等／同質な製品が製造できるとも限らないことから、このような試験の採用、実施及び評価にあたっては、慎重な事前検討や対応が必要である。ヒト以外の動物種から得た iPS (様) 細胞加工製品を用いて動物実験を行った場合、その外挿可能性を説明すること。場合によっては細胞を用いる試験系も考慮し、このようなアプローチにより試験を行なった際には、その試験系の妥当性について明らかにすること。

以下に、必要に応じて非臨床的に安全性を確認する際の参考にすべき事項及び留意点の例を示す。これらは例示であって、合理性のない試験の実施を求める趣旨ではなく、製品の特性及び臨床適用法等を考慮して、必要かつ適切な試験を実施し、その結果について総合的な観点から評価、考察すること。

- 1 培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことや目的細胞以外の細胞が異常増殖していないことを明らかにすること。
- 2 必要に応じて細胞・組織が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質の定量を行い、生体内へ適用したときの影響に関して考察を行うこと。
- 3 製品の適用が患者の正常な細胞又は組織に影響を与える可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 4 患者への適用により、製品中の細胞や混入する未分化細胞が異所性組織を形成する可能性、及びその安全性について検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与経路、対象疾患、及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。
- 5 製品及び導入遺伝子の発現産物等による望ましくない免疫反応が生じる可能性、及びその安全性について検討、考察すること。
- 6 最終製品の細胞又は中間製品の細胞について、適切な動物モデル等を利用し、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性に関して検討、考察すること。その際、製品の種類や特性、投与量・投与経路、生着部位、対象疾患及び試験系の妥当性等を総合的に勘案すること。また、腫瘍形成又はがん化の可能性がある場合には、期待される有効性との関係等を勘案して、使用することの妥当性及び合理性について明らかにすること。（注：造腫瘍性試験において最も重要なのは、最終製品が患者に適用された場合の製品の造腫瘍性を可能な限りの確に評価することである。しかし、十分な細胞数が得られない等の理由により最終製品を構成する細胞を用いることができず、中間製品の細胞を用いて最終製品の造腫瘍性を評価しなければならない場合も想定される。また、動物モデルを使用した造腫瘍性試験においては、細胞の分散や足場への接着、細胞密度、投与部位等の条件が最終製品と必ずしも一致するものではない。さらに、動物の種・系統・免疫状態による感度差もある。これらの事情を総合的に勘案して、最終製品の造腫瘍性を評価する必要がある。また、最終製品の造腫瘍性に起因する患者へのリスクについては、対象疾患を治療することによる患者へのベネフィット等とのバランスを踏まえて合理的に評価すること）。
- 7 製造工程で外来遺伝子の導入が行われ、最新の知見に基づき、最終製品中で機能している場合や残存していると判断された場合には、遺伝子治療用医薬品指針に定めるところに準じて試験を行うこと。ウイルスベクターを使用した場合には増殖性ウイルスがどの程度存在するかを検査するとともに、検査方法が適切であることについても

明らかにすること。

また、導入遺伝子及びその産物の性状について調査し、安全性について明らかにすること。細胞については、増殖性の変化、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性について考察し、明らかにすること。染色体への挿入の可能性があるベクターを用いた場合には、挿入変異による細胞の異常増殖性や造腫瘍性についての評価や臨床適応に当たっての長期フォローアップの必要性を考慮すること。

- 8 動物由来のモデル製品を含めて製品の入手が容易であり、かつ临床上の適用に関連する有用な安全性情報が得られる可能性がある場合には、合理的に設計された一般毒性試験の実施を考慮すること。

なお、一般毒性試験の実施に当たっては、平成元年9月11日付け薬審1第24号厚生省薬務局新医薬品課長・審査課長連名通知「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」の別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」等を参照すること。

第5章 ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験

- 1 技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、実験動物又は細胞等を用い、適切に設計された試験により、ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品・医療機器として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 2 遺伝子導入細胞にあつては、導入遺伝子からの目的産物の発現効率及び発現の持続性、導入遺伝子の発現産物の生物活性並びに医薬品等として期待される臨床効果の実現可能性(Proof-of-Concept)を示すこと。
- 3 適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は疾患モデル動物がある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。
- 4 治験開始段階では、当該製品の効力又は性能による治療が他の治療法と比較したときはるかに優れて期待できることが国内外の文献又は知見等により合理的に明らかにされている場合には、必ずしも詳細な実験的検討は必要とされない。

第6章 ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の体内動態

- 1 製品を構成する細胞・組織及び導入遺伝子の発現産物について、技術的に可能で、かつ、科学的合理性がある範囲で、実験動物での吸収及び分布等の体内動態に関する試験等により、患者等に適用された製品中の細胞・組織の生存期間、効果持続期間を推測し、目的とする効果が十分得られることを明らかにすること(注:体内動態に関する試験等には、例えば組織学的検討、AluPCR法、磁気共鳴画像診断法(MRI)、陽電子放射断層撮影法(PET)、単一光子放射断層撮影法(SPECT)、バイオイメージングなどがある)。
- 2 ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の用法(投与方法)について、動物実験を通してその合理性を明らかとすること。特に、全身投与にあつては投与後の細胞の全身分布を動物実験などから外挿し、有用性の観点から議論すること(注:投与経路ごとにどこに生着するかは不明であるが、全身投与よりも局所投与が望ましいと想定される)。

しかし、全身投与であってもその有用性において被投与患者に有益であると合理的に説明が可能である場合には用法として設定可能である。例えば、生着を期待する臓器以外への分布を最低限に抑えることが合理的な投与方法であると想定される。また、異所性生着しても、被投与患者にとって不利益（生体機能への悪影響）が生じない場合は用法として肯定できる可能性がある。異所性分化による不利益とは、例えば当該細胞が心臓に異所性生着して骨形成する場合は想定され、それが不整脈を惹起したような場合である）。

- 3 当該細胞・組織が特定の部位（組織等）に直接適用又は到達して作用する場合には、その局在性を明らかにし、局在性が製品の有効性・安全性に及ぼす影響を考察すること。

第7章 臨床試験

ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等の臨床試験を開始するに当たって支障となる品質及び安全性上の問題が存在するか否かの段階における安全性については、临床上の有用性を勘案して評価されるものであり、ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等について予定されている国内の臨床試験計画について以下の項目を踏まえて評価すること。その際、明らかに想定される製品のリスクを現在の学問・技術を駆使して排除し、その科学的妥当性を明らかにした上で、なお残る「未知のリスク」と、重篤で生命を脅かす疾患、身体の機能を著しく損なう疾患、身体の機能や形態を一定程度損なうことにより QOL を著しく損なう疾患などに罹患し、従来の治療法では限界があり、克服できない患者が「新たな治療機会を失うことにより被るかもしれないリスク」とのリスクの大小を勘案し、かつ、これらすべての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を持つこと、すなわち、リスク・期待されるベネフィットの情報を開示した上で治験に入るかどうかの意思決定は患者が行うという視点を入れて評価することが望まれる。

- 1 対象疾患
- 2 対象とする被験者及び除外すべき被験者の考え方
- 3 ヒト iPS（様）細胞加工医薬品等及び併用薬の適用を含めた、被験者に対して行われる治療内容（注：投与・移植した細胞の機能を維持・向上・発揮させるために併用する薬剤が想定される場合、当該薬剤の作用を *in vitro* あるいは *in vivo* で検証すること）。
- 4 既存の治療法との比較を踏まえた臨床試験実施の妥当性
- 5 現在得られている情報から想定される製品並びに患者のリスク及びベネフィットを含め、被験者への説明事項の案

なお、臨床試験は、適切な試験デザイン及びエンドポイントを設定して実施する必要がある、目的とする細胞・組織の由来、対象疾患及び適用方法等を踏まえて適切に計画すること。

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（案）

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	4
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
2.6.3. 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	10
3.2. 探索的試験	11
3.2.1. 目的	11
3.2.1. 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	11
4. 用語・略語	12
5. 参考資料	12

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。

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^{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^{3,4)}、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。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とされている⁶⁾。

37 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。

38

39 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
40 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
41 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
42 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。

43

44 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
45 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。

46

47 1.3. 本ガイドラインの位置付け

48 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有効性及び安全性
49 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
50 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
51 ては別途適切な方法で検討すること。なお、ICH ガイドラインは、全臨床分野における臨床試
52 験に適用されるため、適宜 ICH ガイドラインを参照すること。

53 一方、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
54 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
55 に拘ることなく、柔軟な対応が望まれる。

56 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
57 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。

58 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
59 ドラインの考え方を参考にできる。

60

61 2. 臨床評価方法

62 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
63 なくない^{6,7)}、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
64 より神経症状が多彩であり、またその改善程度が異なる^{6,7,8)}、④一般的に用いられること
65 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
66 かにされていない⁹⁾、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¹⁰⁾点等
67 がある。

68 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
69 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。

70

71 2.1. 対象集団

72 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

73 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
74 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
75 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
76 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
77 対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
78 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
79 療機器総合機構と事前に協議することが勧められる。

80

81 **2.1.1. 組入れにおける選択基準**

82 **2.1.1.1. 試験治療の介入時期について**

83 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
84 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
85 定であるため¹¹⁾、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しての
86 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^{6,11)}。受
87 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¹¹⁾、被験者の神経症状を詳細に
88 評価できる。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
89 すべきである。また、投与期間、継続投与の可否及び継続投与の場合の投薬中止時期に関し
90 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。

91

92 **2.1.1.2. 対象患者の損傷高位について**

93 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
94 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
95 することが有用である¹⁰⁾。

96 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
97 る¹²⁾。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
98 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
99 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
100 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
101 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
102 難である。

103 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
104 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
105 必要がある。

106

107 **2.1.1.3. 対象患者の重症度について**

108 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

109 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
110 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
111 適切に評価可能な患者を組み入れる必要がある。

112

113 2.1.2. 組入れにおける除外基準

114 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、
115 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
116 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¹³⁾がある
117 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^{14, 15)}、コンセンサスが得られ
118 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¹⁶⁾。手術施行が有効性及
119 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
120 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
121 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
122 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。

123

124 2.1.3. 高齢者について

125 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
126 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
127 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
128 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
129 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。
130 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
131 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
132 る。

133

134 2.2. 症例数の設定

135 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
136 て設定する。

137

138 2.3. 有効性評価

139 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
140 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
141 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
142 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¹⁷⁾。

143 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、
144 評価者に対する教育訓練等の方策を十分に検討する必要がある。特に、国際共同試験におい

145 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
146 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。

147

148 **2.3.1. 主要評価項目**

149 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
150 む QOL の改善にある¹⁸⁾。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
151 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
152 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
153 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
154 ことが望ましい。

155 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
156 価項目として設定されることが一般的であった^{19, 20)}。ASIA score は神経症状の詳細を比較
157 的再現性良く評価できるものの²⁰⁾、日常動作における機能を直接示していない。一方、AIS
158 及び Frankel 分類は麻痺の概略を簡便に把握しうるため、臨床には有用であり頻用されるも
159 のの、実際の ADL を必ずしも反映しないとの報告があり²¹⁾、AIS と ASIA score は逆転する
160 可能性すらありうる²²⁾。

161 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
162 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
163 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。

164

165 **2.3.2. 副次評価項目**

166 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
167 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
168 後に関する評価を設定する必要がある。

169 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
170 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
171 である。

172 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
173 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¹⁸⁾。
174 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²⁰⁾。また、頸
175 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²³⁾。

176 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
177 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
178 評価すべきである。

179

180 2.4. 安全性評価

181 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
182 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
183 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
184 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
185 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
186 期、治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
187 象か否か、及び治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
188 は、軽度、中等度、高度を用いる。

189 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・
190 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²⁴⁾。また、MedDRA の Point
191 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
192 のであれば、情報の喪失には当たらないと書かれている²⁵⁾。ただし、注目すべき特定の症
193 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
194 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
195 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
196 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
197 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）
198 を参照されたい。

199 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
200 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。

201

202 重要な有害事象

- 203 ① 麻痺の悪化
- 204 ② 肺炎
- 205 ③ 呼吸不全
- 206 ④ 深部静脈血栓症／肺梗塞
- 207 ⑤ 薬剤性過敏症症候群
- 208 ⑥ 尿路感染症
- 209 ⑦ 褥瘡
- 210 ⑧ 関節拘縮
- 211 ⑨ 脊髄障害性疼痛
- 212 ⑩ 消化管潰瘍
- 213 ⑪ 脳梗塞

214

215 2.5. 併用禁止薬及び併用禁止療法の設定

216 2.5.1. 併用禁止薬

217 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
218 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
219 併用禁止薬に設定できない薬剤についても、試験期間中は用法・用量（頓用の場合は使用頻
220 度）を変更しないよう規定する必要がある。

221

222 2.5.2. 併用禁止療法

223 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
224 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
225 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
226 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
227 設ける必要がある。

228 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
229 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、予め十分な検討を行い、手術実
230 施の基準等を含めて適切に規定する必要がある。

231

232 2.6. その他の留意事項

233 2.6.1. 試験実施体制

234 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
235 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
236 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
237 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。

238 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
239 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
240 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、予め十分に
241 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
242 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
243 と。

244

245 2.6.2. 被験者背景の記録

246 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
247 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
248 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
249 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時にどの程度考
250 慮するかは「2.1. 対象集団」の項を参照されたい。

251

252 3. 臨床試験

253 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、
254 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
255 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
256 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
257 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。

258

259 3.1. 臨床薬理試験

260 3.1.1. 目的

261 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
262 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。
263 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
264 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
265 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
266 ロファイルの検討も行う。

267

268 3.1.2. 試験計画に関する留意点

269 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）の治験薬の投与を行う。
270 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
271 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
272 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治験薬を投与する場合等には、
273 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
274 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。用
275 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
276 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
277 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
278 るためのガイダンス」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
279 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
280 を確保するためのガイダンスに関する質疑応答集（Q&A）」について」（平成 24 年 4 月 2
281 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。

282

283 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
284 臨床検査値異常を発見するためには、適切な検査を治験薬投与開始前後に行う必要がある。

285

286 3.1.3. その他の留意事項

287 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
288 害患者等を対象とした検討が必要な場合がある。

289 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。
290 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
291 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
292 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
293 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。

294 また、その他、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
295 て適切に実施する必要がある。

296

297 **3.2. 探索的試験**

298 **3.2.1. 目的**

299 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
300 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
301 量、評価項目及び評価期間を決定すること等にある。

302

303 **3.2.2. 試験計画に関する留意点**

304 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、プラセボを対照として、複
305 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
306 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
307 して必要な情報の収集ができるように適切に設定する。

308 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
309 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
310 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
311 用量及び至適用量を検討すべきである。

312 探索的試験では、脊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、
313 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。

314

315 **3.3. 検証的試験**

316 **3.3.1. 目的**

317 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
318 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。

319

320 **3.3.2. 試験計画に関する留意点**

321 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、現時点では脊髄損
322 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大きな

323 問題はないと考えられる。

324 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
325 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
326 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
327 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
328 評価を行う医師、その他の臨床試験担当者を盲検下におく方法等により盲検性を担保する
329 こと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
330 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、当該臨床検査値等を知ること
331 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
332 等を知られないようにする等の配慮が必要になる。

333

334 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	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

335

336 5. 参考資料

337 ・引用文献

- 338 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.
- 339 2) 坂井宏旭. 疫学調査. 総合リハ 36: 969-972, 2008.
- 340 3) Taghva A, Hoh DJ, Laurysen CL. Advances in the management of spinal cord and spinal column
341 injuries. *Handb Clin Neurol*. 109:105-30, 2012.
- 342 4) Ditunno JF, Cardenas DD, Formal C, Dalal K. Advances in the rehabilitation management of
343 acute spinal cord injury. *Handb Clin Neurol*. 109:181-95, 2012.
- 344 5) Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of multiply
345 cascade. *Acta Neurobiol Exp* 71:281-299, 2011.
- 346 6) Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, *et al*. Guidelines for the conduct of
347 clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after
348 spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *SpinalCord*.
349 45(3):190-205, 2007.
- 350 7) Marino RJ, Ditunno JF Jr, Donovan WH, Maynard FM Jr. Neurologic recovery after traumatic
351 spinal cord injury: data from the Model Spinal Cord Injury Systems. *Arch Phys Med Rehabil*. 80:
352 1391-1396, 1999.
- 353 8) Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord
354 injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J* 4; 373-378, 2004.
- 355 9) Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, *et al*. International Campaign for
356 Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord
357 injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord*. 45(3):
358 206-21, 2007.
- 359 10) Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M, *et al*. Guidelines for the
360 conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP Panel: clinical trial
361 inclusion/exclusion criteria and ethics. *Spinal Cord*. 5(3):222-31, 2007.
- 362 11) Krishna V, Andrews H, Varma A, Mintzer J, Kindy MS, Guest J. Spinal cord injury: how can we
363 improve the classification and quantification of its severity and prognosis? *J Neurotrauma*.
364 31(3):215-227, 2014. 15) Bransford RJ, Chapman JR, Skelly AC, VanAlstyne EM. What do we
365 currently know about thoracic spinal cord injury recovery and outcomes? A systematic review. *J*
366 *Neurosurg Spine* 17(1 Suppl):52-64, 2012
- 367 12) Bransford RJ, Chapman JR, Skelly AC, VanAlstyne EM. What do we currently know about
368 thoracic spinal cord injury recovery and outcomes? A systematic review. *J Neurosurg Spine* 2012

- 369 Sep; 17(1 Suppl): 52-64, 2012
- 370 13) Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, Cadotte DW, *et al.* Early versus delayed
371 decompression for traumatic cervical spinal cord injury: Results of the surgical timing in acute
372 spinal cord injury study (STASCIS). *PLoS ONE* 7(2), 2012.
- 373 14) Kawano O, Ueta T, Shiba K, Iwamoto Y. Outcome of decompression surgery for cervical spinal
374 cord injury without bone and disc injury in patients with spinal cord compression: a multicenter
375 prospective study. *Spinal Cord*. 48: 548553, 2010.
- 376 15) Mazaki T, Ito Y, Sugimoto Y, Koshimune K, Tanaka M, Ozaki T. Does laminoplasty really improve
377 neurological status in patients with cervical spinal cord injury without bone and disc injury? A
378 prospective study about neurological recovery and early complications. *Arch Orthop Trauma Surg*.
379 133:1401-1405, 2013.
- 380 16) Newton D, England M, Doll H, Gardner BP. The case of early treatment of dislocations of the
381 cervical spine with cord involvement sustained playing rugby. *J Bone Joint Surg Br*; 93-B:1646–
382 52, 2011
- 383 17) Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, *et al.* Guidelines for the conduct
384 of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: clinical trial design. *Spinal*
385 *Cord*.45(3):232-242, 2007.
- 386 18) Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, *et al.* Guidelines for the conduct
387 of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome
388 measures. *Spinal Cord*. 45(3):206-21, 2007.
- 389 19) Alexander MS, Anderson KD, Biering-Sorensen F, Blight AR, Brannon R, *et al.* Outcome
390 measures in spinal cord injury: recent assessments and recommendations for future directions.
391 *Spinal Cord*. 47(8):582-91, 2009.
- 392 20) Hadley MN, Walters BC, Aarabi BZ, Dhall SS, Gelb DE, *et al.* Clinical assessment following
393 acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 72: 40-53, 2013.
- 394 21) van Middendorp J J, Hosman AJ, Pouw MH, EM-SCI Study Group, and Van de Meent, H. ASIA
395 impairment scale conversion in traumatic SCI: is it related with the ability to walk? A descriptive
396 comparison with functional ambulation outcome measures in 273 patients. *Spinal Cord* 47: 555–
397 560, 2009
- 398 22) Gündoğdu İ, Akyüz M, Öztürk EA, Çaklı FA. Can spinal cord injury patients show a worsening
399 in ASIA impairment scale classification despite actually having neurological improvement? The

- 400 limitation of ASIA Impairment Scale Classification. *Spinal Cord* 52: 667-670, 2014.
- 401 23) Kramer JL, Lammertse DP, Schubert M, Curt A, Steeves JD. Relationship Between Motor
402 Recovery and Independence After Sensorimotor-Complete Cervical Spinal Cord Injury.
403 *Neurorehabil Neural Repair* 26: 1064-71, 2012
- 404 24) Management of Safety Information from Clinical Trials : Report of CIOMS Working Group VI,
405 2005
- 406 25) MedDRA® TERM SELECTION: POINTS TO CONSIDER, 2013
- 407 **・臨床試験に関する ICH ガイドライン**
- 408 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
409 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
410 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
411 医薬食品局審査管理課事務連絡）
- 412 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
413 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
414 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
415 （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
416 絡）
- 417 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
418 医薬安全局審査管理課長通知）
- 419 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
420 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
- 421 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
422 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）
- 423
- 424 **・臨床試験の実施にあたり参考とすべき通知**
- 425 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
426 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- 427 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」
428 （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
429 品審査管理課長通知）
- 430 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
431 発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）