目　次

Section **0**　**要　約** ･･ *3*

Section **1**　**はじめに**：なぜこの冊子を書いたのか･･ *6*

Section **2**　**薬剤治療もしくは細胞移植を行わずに、**
脊髄損傷後に機能改善が見られる可能性はどれくらいあるのか･･････････････････ *7*

ASIA尺度・・・7

Section **3**　**適切な規制当局により承認されていない**
治療を受けるリスクとは、どのようなものか ･･････････････････････････････････････ *9*

Section **4**　**臨床試験とはなにか**
前臨床試験の工程は脊髄損傷の治療法の開発に対してどういう位置づけか･････････ *10*

臨床試験の相・・・10
臨床試験計画・・・11
前臨床試験のプロセス・・・12

Section **5**　**臨床試験の実施において、なにが倫理的であり、なにが倫理に反するか**
インフォームドコンセントとはなにか･･ *14*

インフォームドコンセント・・・15
リスク・・・15

Section **6**　**何が臨床試験結果の的確な解釈を損なうのか**
これを防止するために何ができるか ･･ *16*

偏り・・・16
対照群被験者・・・17
盲検化評価・・・17

Section **7** **脊髄損傷の実験的治療において、機能的な有益性をどのように測定するか**・・・・・・・・・・ *18*

機能的変化を測定するためのASIA尺度の使用法・・・18
神経学的な機能変化を測定するためのその他の手段・・・19
機能検査・・・19

Section **8** **臨床試験に参加すると、脊髄損傷を対象とする将来の臨床試験に参加することにどのように影響するか**・・・・・・・・・・

Section 0

要　約

――脊髄損傷の実験的治療――

脊髄損傷後に、患者は損傷を修復する治療法はないと言われることが多い。今でも、そのとおりであり、患者に対して**奇跡的な治癒を望むよりはリハビリテーションに専念**した方が良いと説得するよう勧められている。しかし、**脊髄修復についての科学分野で大きな進歩が見られており**、今なお完全な治癒は可能でないにしても、脊髄損傷者の機能を改善する治療法が実現しようとしている（現在検査中の可能性がある方法の表はｐ.23以降に掲載）。

これらの新しい治療法が**実験段階から臨床使用に移行するには、臨床試験を受ける**必要がある。本パンフレットは、臨床試験への参加を考えている人々にアドバイスを与えるものである。

この冊子のｐ３～ｐ.５は、section１～10の要約である。双方ともICCP（脊髄損傷治療のための国際キャンペーン）（世界の脊髄損傷非営利団体の連合）が主宰する国際科学者・臨床家パネルが作成した。全文は、ICCPのウェブサイトwww.campaignforcure.org. およびICCP加盟団体から入手できる。

なぜ臨床試験は必要か？

ある治療法が安全で本当に効果があるかどうかを調査することは驚くほど難しいことがある。患者は往々にして新しい治療法の結果良くなったと思うが、改善は実際にその治療により生じたものでないかもしれない。これには二つの主要な問題がある。

プラセボ効果　脊髄損傷者は良くなろうと必死である。そのため治療を受けた後、患者はその確信と希望からたいてい「明らかに改善があった」と報告する。臨床試験では、擬似もしくはプラセボ治療を受けた患者は、通常、症状がかなり良くなったと報告し、これが実験的（時には「積極的」という）治療を受けた患者が報告する改善と全く同じ程度のことがある。

自然治癒　脊髄損傷直後に、患者は完全に麻痺する場合が多い。大部分の患者は治療を受けずにある程度回復し、少数の幸運な患者にとって回復は劇的で、ほとんど正常な状態に戻ることがある。回復率は損傷後の最初の３ヵ月が最大であり、回復は１年間あるいはさらに長く続く。個人の回復がこの自然治癒によるものかどうか、特に治療が損傷後間もなく行われた場合に治療効果によるものかどうかを見極めることは非常に難しい。

実際に効果のないあるいは有害でさえあると思われる治療が標準的医療になる現実の危険性があるのは、そのような治療が適切な臨床試験を受けていないからである。

なぜ臨床試験に参加する前に慎重に考えなければならないか？

脊髄損傷者が良くなろうと必死であるのは理解できる。科学者は新しい治療法を開発するために懸命の努力をしており、できるだけ早くその治療法が脊髄損傷者を助けるのを見たいと非常に願っている。

脊髄損傷者と科学者の両者とも余計な手間を省こうという気持ちに駆られることが多い。臨床試験の大半はよく計画され慎重に実施される。しかし参加を避けるべき臨床試験がいくつか存在する。この要約とsection１～10は、優れた臨床試験を確認するのに役立つであろう。

*優れた臨床試験*は、動物での広範囲にわたる検査を受けた治療法を試験し、再現可能な強い効果を示したものである。臨床試験は実験的治療を受ける患者群と治療を受けないかプラセボ治療を受ける他の患者群と比較するように慎重に計画される。

臨床試験を終えずに提供される実験的治療　いくらかの可能性のある治療法は、通常、その効果があると強く信ずる医師が患者に行うことがある。治療効果をプラセボ治療の患者対照群と比較する臨床試験がない場合には、当該治療が実際に効果があるかどうかを決定することはほとんど不可能である。

物質的利益のために提供される治療　不幸なことだが、患者が必死に治癒を願っている場合に、悪質な機関が支払い能力のある患者に対して有効性が立証されていない治療を行うことがある。特に臨床試験計画に関係のあるいかなる処置に対しても代金を支払う必要はないが、患者自身あるいは患者の医療保険制度は現在の標準的医療に対しては支払わなければならないであろう。

脊髄損傷者のために新しい治療法を創案することは、おそらく医学がこれまでに手掛けた取り組みの中でも最も困難なものである。適切に計画された臨床試験を終えずに時期尚早に提供された治療法に効果がある可能性はきわめて低いが、効果がないばかりか有害でさえある可能性が高い。患者には、効果について動物実験から得られた説得力のある証拠が存在し、適切に計画され実施される臨床試験にのみ参加することを勧める。

どのように臨床試験は構成されているか？

治療法がヒトの患者への適用を認められるには三つの臨床試験段階もしくは相を必要とする。

*第Ｉ相試験*は、治療法の安全性を調査する。かなり少数の患者、通常は20人～80人に対して副作用があるかどうかを調べるために、当初は少用量の治験薬で治療を受ける。

*第II相試験*は、治療を受ける患者と対照群とを比較

して明白な治療効果を探索するために計画される。第II相試験で有用な効果が認められれば、試験は第III相試験に進められる。第III相試験では、通常、数箇所の医療施設で多数の患者が積極的治療もしくは対照治療を受ける。治療が、通常、二つの別個の第III相試験で有用な効果を示し重大な副作用がなければ、臨床使用について国の規制当局が承認する。

臨床試験の計画

*大部分の臨床試験の重要な特色*は、積極的（実験）治療を受ける患者群と治療を受けないか積極的でないプラセボ治療を受ける対照群とを比較することである。このような特色のない唯一の種類の臨床試験は、症状が極めて安定している患者（脊髄損傷後１年以上経過した患者）であって自らその対象群の役割を果たす者が、自己の以前の能力と比較して症状が改善されているかどうかを調べるために治療を受ける場合である。実験群に対する治療効果と対照群の結果とを比較する場合は、患者が積極的治療もしくはダミー治療（「盲検化」という）を受けたかどうかを評価者が知らないことを確認する措置をとらなければならない。多くの臨床試験では、患者にも割り付けられた群を知らせない。もっとも、この種の盲検化は、手術を要する脊髄損傷治療については達成することが難しい場合がある。

どのように臨床試験への参加が被験者に影響を与えるか？

誰でも臨床試験に参加する前にインフォームドコンセントを与えなければならない。脊髄損損傷直後に治療しなければならないときは、患者は意識がはっきりしていないことがあり、そのような場合には家族が患者に代わり同意を与えることができる。患者はすべて臨床試験を受ける資格があるわけではない。これは大部分の臨床試験が、特定の種類の損傷がある特定の患者群を選定するからである。患者間に違いがありすぎると、治療に効果があるかどうかを調査することが不可能かもしれないので、臨床試験に選定基準が設けられている。すべての患者が参加後、無作為に積極的治療もしくは対象群に割り付けられる。治療後あるいは治療中に、頻繁に追跡検査が行われる。この検査のためには医療施設に行くことが必要である。この検査には、詳細な理学的検査、血液検査および脊髄機能を評価するために日常生活活動を行う能力があるかどうかの検査が含まれる。これらの検査に料金を支払う必要はない。

対照群に割り付けられたらどうなるか？

たいていの患者は明らかに積極的治療を受けることを好むだろう。しかし、上述のとおり、比較を行うための患者対照群がなければ、治療が実際に効果があるかどうかを決定することができない。運悪く治療に望ましくない副作用があっても、対照群に入っていれば利点がある。臨床試験に参加する患者は残らず現在の最善の医療を受けることでベネフィットを得なければならない。治験責任医師は、臨床試験終了時に対照群の患者に何を提供すべきかの方針を決めている。ある形態の承認治療を受けるような２回目の臨床試験に速やかに参加する可能性もある。これがはっきりしないときは、問い合わせる必要がある。

臨床試験後、なにを期待すべきか？

臨床試験終了時に患者が完全に治癒していることはありそうにない。それでは、異なる臨床試験で別の治療を受けることができるだろうか？　いくつかの臨床試験に対する参加基準は、ある種の実験的治療をすでに受けている患者を除外することがある。臨床試験を実施する者は、試験終了時に患者になにを提供すべきかの方針を定めている。この問題に関する詳しい情報は完全な文書に掲載されている。患者はこの問題について臨床試験を行う治験責任医師と話し合うことができる。

臨床試験に参加するよう要請された場合どのように参加を決めることができるか？

臨床試験に参加する前に、患者もしくはその家族はインフォームドコンセントを与えなければならない。次は承知しておかなければならないことである。

治療効果があるという実験的証拠　臨床試験の対象となる治療は、脊髄損傷を受けた動物で検査されたものでなければならず、かつ、有害副作用なしに明らかな改善をもたらしたものでなければならない。この良い結果が発表され、他の科学者が検討したものであり、異なる種類の実験的脊髄損傷において、かつ、２以上の実験で何回も再現されていることが重要である。照会すれば、この研究の詳細な報告は入手できる。

治療が安全であるという証拠　患者に適用される前に、治療は一連の安全性検査を受けていなければならない。第Ｉ相試験か第II相試験で既に安全性が検査されているだろう。

臨床試験の計画　患者は自分が第Ｉ相、第II相または第III相の試験に参加することを知っていなければならない。臨床試験は適当な政府規制当局に登録されていなければならない。よく実施された第II相または第III相の試験においては、治療群と対照群があり、患者は無作為にいずれかの群に割り付けられる。患者がこれらの群のいずれに入っているかを評価者に知らせないよう措置をとらなければならない。一定の期間にわたって（１年に及ぶことが多い）適切な施設で数回の追跡検査が実施される。この経費は支払う必要がない。試験終了時に積極的治療群と対照群の双方の患者に提供できることについは、明確な方針がなければならない。

どこでアドバイスを得ることができるか？

次の通り、いくつかの選択肢がある。

・ICCPに加盟しているいろいろな脊髄損傷団体が運用する良いウェブサイトがある（ｐ.35参照のこと）。当該団体に直接連絡しアドバイスを求めることができ

る。それらの多くには脊髄損傷者である職員がいる。政府研究機関でもそのウェブサイトで有用な情報を提供しているものがある（例えば米国のNIH；国立衛生研究所）。

・一般的に脊髄損傷研究者は、照会すれば喜んでアドバイスを与える。eメールで照会するのがいちばん良い。脊髄損傷団体から研究者の氏名を知ることもできる。

・たいていの患者にはかかりつけの医師がいる。これらの医師は患者にアドバイスを与えるし、直接最も適切な人も紹介してくれる。

・全文掲載の文書を読むこと（ICCPのウェブサイトからダウンロードすれば入手できる）。この文書は、本要約で取り扱った情報の詳細を掲載している。〔注記：次ページ以降に全文を収載〕

Section 1以降においては、先ずASIA分類と自然回復の概略を述べてから、承認されていない治療の危険性を考察する。

次いで第I相から第IV相までの試験の綿密な分析を考察する。

さらに、臨床試験計画と前臨床研究の基礎事実ばかりでなく、臨床試験の倫理問題、偏り、対照およびインフォームド・コンセントの重要性について論議する。

機能的回復を測定するために用いるいくつかの評価尺度分類を検討し、すでにある臨床試験に参加した後に将来の試験に参加する可能性について生ずるかもしれない問題の概略を述べる。

現在研究中の脊髄損傷に対する実験的方法のいくつかを紹介して、最後にヒトでの試験に参加するよう患者に要請する研究者に対して行うことができる質問の表を掲げる。

このチェックリスト（p.26）は、臨床試験に参加するかしないかを決定するのに役立つであろう。

Section 1

はじめに

――なぜこの冊子を書いたか――

この冊子は、主として脊髄損傷者とその家族、友人に向けて書いたものである。脊髄損傷（SCI）の実験的治療について議論する際に、医療従事者および科学者にも役立つであろう。

この冊子の目的は、実験的治療とSCI臨床試験手続きに関する問題に答えることにあるが、最も重要なことは、実験的治療を受けるかもしくは臨床試験計画に参加するか、同意する前に納得のいくように答えてもらうべき一連の質問を提供したいと願った点である（Section 10 参照）。

この文書は、世界中から収集した専門家パネル〔委員〕の意見だけでなく、専門家による審査の後に定評のある科学・医学雑誌に掲載された文献に基づいている。このパネルはSCIの広範な科学的、臨床的経験を有する 教授および医師から構成されている。これらの人の多くは倫理問題と規制に基づいた臨床治療に通暁している人々であるのみならず、実際にSCI臨床試験を実施している。このSCI臨床試験ガイドラインパネルは、SCI臨床試験の有効な実施のための最初のガイドラインを起草した。このガイドラインはピアレビューを受けた後に『*Spinal Cord*』誌で発表された。

全世界で、SCI（対マヒおよび四肢マヒ）の年間発生率は地域により百万人当たり20人未満から50人を超えるまで違いがある。しかし、脊髄損傷者の余命が延びたばかりでなく、医療の絶えざる改善により、全世界の生存者数は現在200万人を超えている。

世界中の科学者および医師は、SCI後の生活の質ばかりでなく、SCIを治療し機能的転帰を改善するための革新的治療法を研究している。

前臨床動物実験で開発された実験的介入、治療法および補助具は多大である。さらに重要な点は、これらの可能性を秘めた治療法が脊髄損傷者の効果的な治療法として受け入れられるには、近い将来に臨床試験を受ける必要がある。

初期段階のSCI臨床試験は最近開始されたものがあり、さらに少数のものは前臨床動物実験の後期段階にある。

しかし問題のある事実は、損傷した脊髄への細胞移植のような実験的治療法が有効な臨床試験計画を終えずに臨床治療に導入されていることである。

この文書の目的の一つは、そういった臨床治療と有効な試験計画を使った健全な臨床試験との相違を説明することである。

脊髄損傷治療のための国際キャンペーン(ICCP)は、「非営利」団体の連合体であり、その目的は、SCIの最善の臨床治療を確立するために、動物モデルでの実験的試験から臨床試験を経て有効な治療法への移行を促進することにある。メンバー団体のリストはこの冊子の巻末に掲載されている。

ICCPのSCI臨床試験ガイドラインパネルは、最初の一連のガイドラインについて、SCIの急性段階であろうと慢性段階であろうと、損傷した脊髄の保護もしくは修復のために、益々増加する細胞に基づくおよび薬剤による治療に関する臨床試験計画を対象とすることを選んだ。

この重点を選んだ理由は、この種の治療の実質的リスクと潜在的利益であり、さらにこれらの治療のあるものは臨床試験を終えずに行われているか、あるいは間もなく臨床試験が行われるという事実である。パネルのメンバー（巻末の著者リスト参照）は、進んで２年間（2004～2006）このプロジェクトに時間と労力を提供した。パネルの旅費と宿泊費はICCPが支援し、バンクーバーに本拠を置くICORDがすべてのロジスティックス調整（訳注：詳細な計画や便宜）に当たった。

このパンフレットでは、SCI臨床試験を計画する際に考慮すべき多くの問題について、さらに個人が規制された臨床試験計画によって正当性が実証されていない臨床試験もしくは治療に参加することに同意すべきかどうかについて議論している。

筋の通った臨床試験ガイドラインを厳守することによって、脊髄損傷者の機能と生活の質の双方を改善することが可能な効果的な治療法の実施のために、正当な方針を確立することができると信じる。

「毎日、私たちは、必死に脊髄損傷問題に対する答えを求める患者と家族を扱っています。

今まで、悲しいことに、臨床試験とヒトでの研究と有望なあるいはいかがわしい療法に関する質問に答えるのに役立つよう分かち合えることがほとんどありませんでした。

このパンフレットはすべての人に非常に貴重な指針を与えるものです」

クリストファー・リーブ財団
副会長・研究担当役員
スーザン・ハウリ

Section 2

薬剤治療もしくは細胞移植を行わずに、脊髄損傷後に機能改善が見られる可能性はどれくらいあるのか

SCI（脊髄損傷）後に自然に起きることが予測される機能回復の程度は主としてSCIの重症度もしくは程度により決まる。医師がSCIの程度を分類するために使用する最も普通の臨床評価手段はアメリカ脊髄損傷協会(ASIA)が初めて開発したASIA機能障害尺度（図１）である。ASIA尺度の構成要素は、今日までに行われた若干の臨床試験の結果、すなわち「転帰」を評価するためにも用いられた。ASIA尺度はSCIの神経学的レベルおよび重症度を分類するための方法として開発され、残存する知覚と筋あるいは「運動」の機能をマッピングする慎重な評価に基づいている（図２）。ASIA尺度は絶えず再検討され、正確なものとされている。ASIA尺度の一つの長所は、その実施にほとんどあるいは全く設備を要しないことである。

図1. SCIの最も普通の分類（ASIAグレードA ～ E）

■ASIA機能障害尺度

- □ A＝完全：仙髄Ｓ４～Ｓ５の知覚・運動ともに完全麻痺
- □ B＝不全：Ｓ４～Ｓ５を含む神経学的レベルより下位に知覚機能のみ残存
- □ C＝不全：神経学的レベルより下位に運動機能は残存しているが、主要筋群の半分以上が筋力３未満
- □ D＝不全：神経学的レベルより下位に運動機能は残存しており、主要筋群の少なくとも時半分以上が筋力３以上
- □ E＝正常：運動・知覚ともに正常

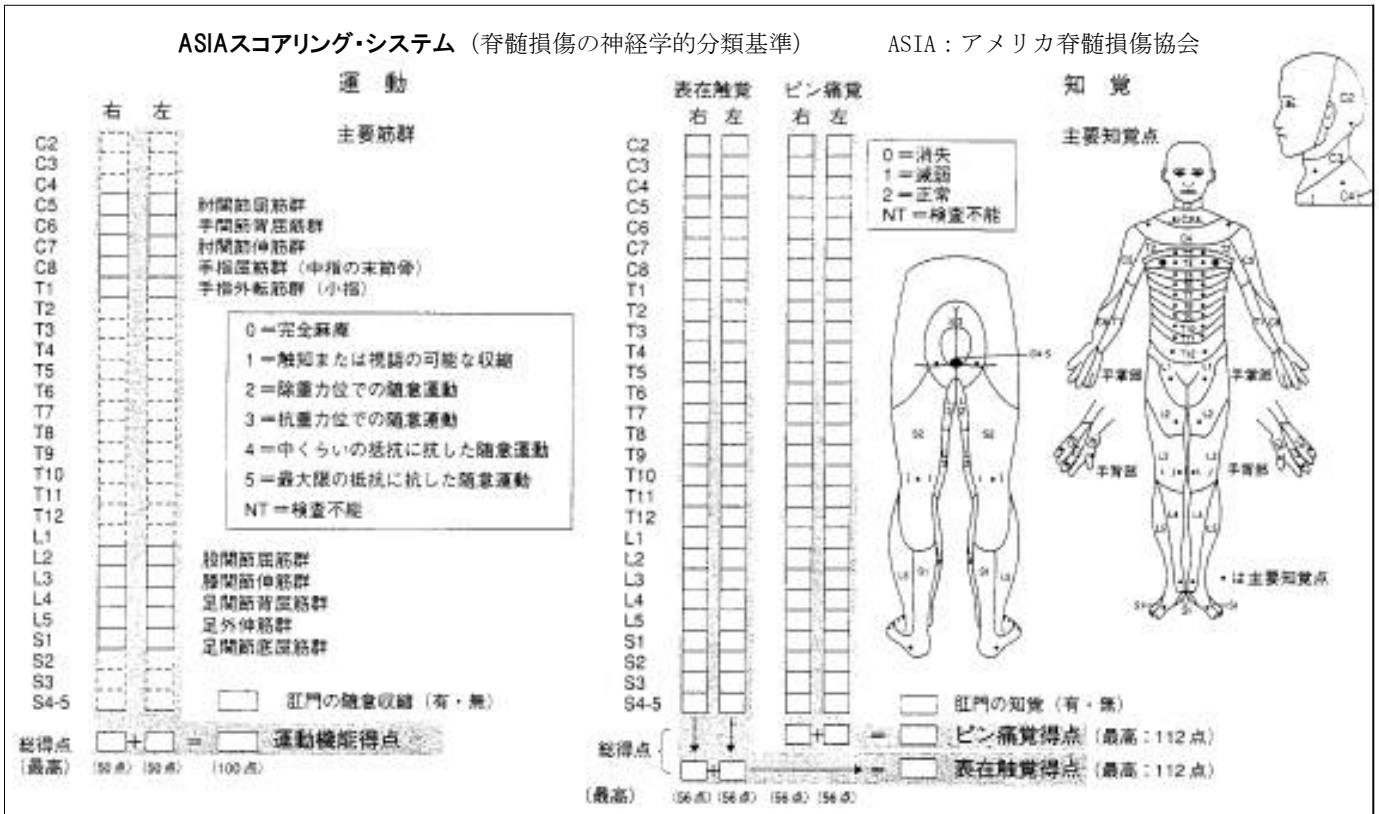
■ 臨床症候群

- □ 中心脊髄症候群
- □ ブラウン・セカール症候群
- □ 前脊髄症候群
- □ 脊髄円錐症候群
- □ 馬尾症候群

図2. 主要筋群と脊髄に沿って検査した知覚

各代表筋は０～５の収縮力で等級付けされている。これに対して、表在痛覚とピン痛覚は３～２の限定尺度で等級付けされている。

注：上頸部脊髄（頸中）と胸髄（胸郭内）に対する運動機能の信頼できる試験はない。



神経学的レベル	右	左	完全または不全	□	一部残存の区域	右	左
正常な機能を伴った最後尾の髄節	知覚 □	□	不全＝Ｓ４～Ｓ５における知覚・運動機能の残存		一部残存の髄節	知覚 □	□
	運動 □	□	ASIA障害尺度	□		運動 □	□

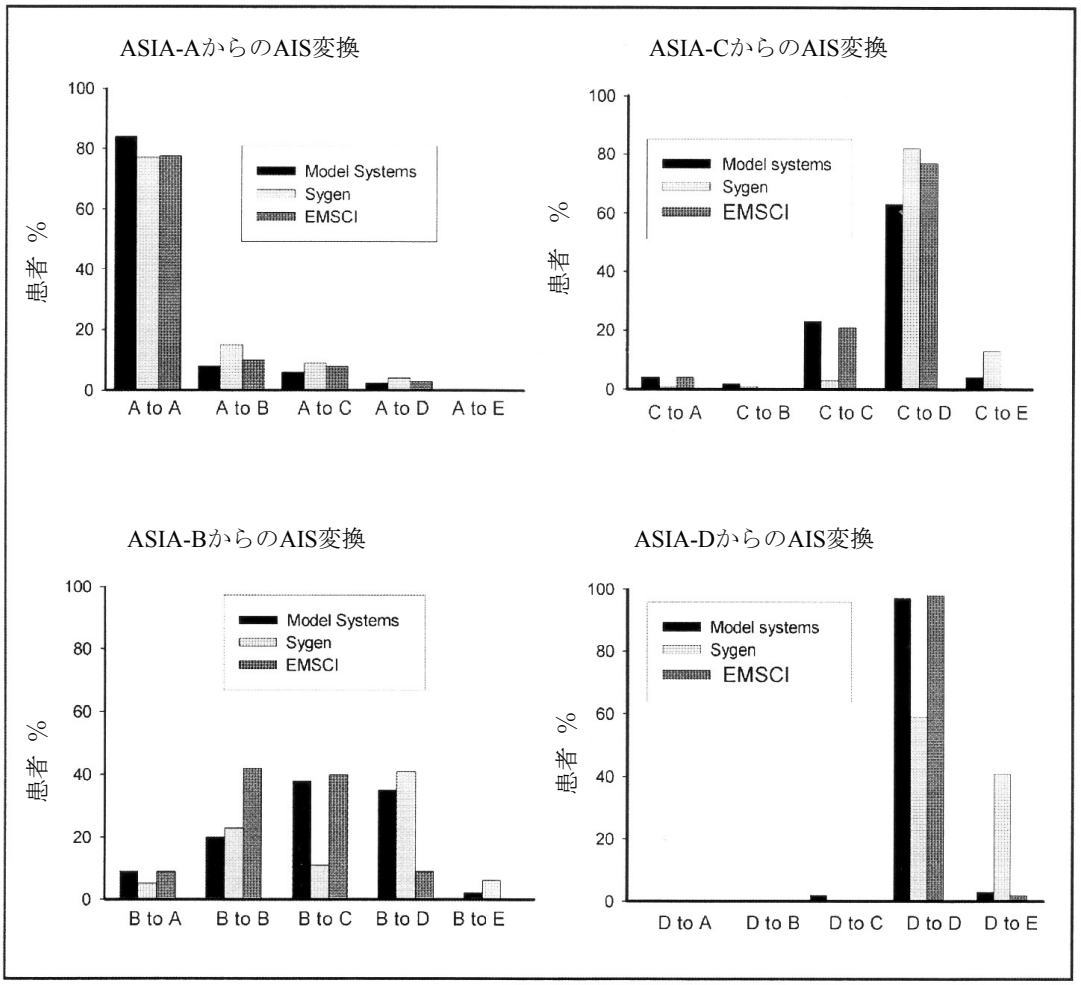


図3. 各初期AIS分類から変換する脊髄損傷者の百分比

（もしくはASIA機能障害尺度。ASIAグレードと呼ばれることもある）

初期分類は、通例受傷後の最初の３日―４週間以内に確定される。この図では、ASIAグレードの分類は受傷後１年の時点で再評価され、当初分類からの百分比の変化がグラフで表示されている。例えば、ASIA-Aと分類された個人の約80%が受傷後１年の時点でもASIA-Aのままである。

この情報は米国脊髄損傷モデルシステム、Sygen臨床試験データベースおよびEMSCA（ヨーロッパ多施設脊髄損傷）データベースから得たものである。

データのあるものは、米国モデルシステムとEMSCAデータベースからの収集時期の間に20年以上の差があっても、２群で観察された受傷後の自然回復の程度については、今なお一貫性がある。

救急サービス、急性期治療およびリハビリテーションの絶えざる改善によって、これらのデータは回復率の上昇を示すことが見込まれる。

しかし、ASIA尺度のスコアとその補助的評価である知覚・運動スコアは、まだ比較的主観に偏ることがある。正しい評価と結果の正確な評価を行うには厳しい訓練を要する。その相対的な簡単さと世界中での広範な採用により、ASIAスコアは受傷後の神経学的機能の変化を追跡する結果評定手段として使用されてきた。図１と図２は、いろいろなASIA分類グレード間の機能の相違を示している。このグレードはASIA-AからASIA-Eにわたっている。

当初に完全脊髄損傷、損傷レベル下位の知覚・運動機能の喪失と分類された人は、ASIA-Aと分類され（図１および２）、受傷後のいかなる機能回復については最も限られた予後を与えられる。いくつかの臨床試験では、これらの約80%は依然としてASIA-A分類のままであることが示唆されている（図３）。

当初に肛門括約筋と同じ高位の知覚機能を有するが脊髄損傷レベルの下位に運動機能が認められない人は、ASIA-Bと分類される。当初にASIA-Bと分類された人の40%は、回復した運動機能の大部分が完全な機能回復ではないにしても、ASIA-Cの分類に移行するかもしれない。

さらに肯定的な面としては、当初ASIA-Bと分類された人の40%は、筋の大部分が機能的に有用な動きをするASIA-Dの分類に移行するかもしれない。

最後に、当初にASIA-Cの分類であった人の大部分(60～80%)は、ASIA-Dの状態に回復するであろう（図１および３）。ASIA-Dの分類の多くの人々は、独力で歩行することができる。

したがって、当初に残存機能の徴候が知覚のみに認められる場合であっても（ASIA-Bの分類）、機能改善に対する実質的徴候はある。平均して、機能的結果は最低限の運動機能の残存に対する当初の徴候がある場

合（ASIA-C）、その個人につき劇的に改善する。
最近の徴候は、不全脊髄損傷の人（ASIA-D）が受傷後の活発な積極的身体リハビリテーションによって、その機能的能力を改善し続けることができることを示している。

このため、不全脊髄損傷の人は、脊髄への細胞の直接移植や身体への薬剤注入のような侵襲的実験的治療の利益対リスクの比較検討という困難な決定を迫られる。それらの人は、さらに機能が回復するだろうか、それともすでに回復した機能を失う恐れがあるのだろうか？　このような難しい決定には、入手できる前臨床および臨床証拠に基づいたすべてのリスクと利益の冷静な客観的評価が必要である。

Section 3

適切な規制当局により承認されていない治療を受けるリスクとは、どのようなものか

国の適切な規制当局（例えば米国の食品医薬品局）によって実証され承認されていない治療を受けることには、潜在的リスクがある。保健規制当局の役割は、特定の治療のリスク、利益双方が有効な臨床試験計画が定めた範囲内で安全かつ効果的であると承認される前に一定の最低基準に数値化されていることを確認することである。
不承認の治療を受ける人は、未知の潜在的損害を受ける危険を冒しながらも、当該治療よる明確な利益を得る可能性は極めて低い。

一般的な臨床試験ガイドラインは、たいていの国で受け入れられ承認されている。これらのガイドラインは、実証されていない不承認の治療の結果生ずることがある損害から一般の人々を守るために導入されている。SCI（脊髄損傷）については、これらの損害には次のようなものが含まれる。
１）疼痛の増加と長期継続
２）いっそうの機能喪失
３）身体障害の増大
４）その他の機能不全
５）死亡

さらに、万一、不承認の治療から生じた合併症があった場合、その後の医療保険補償および／または身体障害支援制度による支払いはなくなるかもしれない。受けた治療によっては、将来の臨床試験への参加も制限されるか、承認されないかもしれない（第８部参照）。

多くの脊髄損傷者とその家族は、先進世界の医療従事者は新興国で利用できることがある新しい療法をなかなか採用しようとしない、と考えている。実際には、（先進国における）脊髄損傷の科学者、臨床家および施設は、どんな新しい治療でも提供したいと強く望んでいるが、それはその治療が慎重につくられた基準に従って、客観的な不偏の方法で安全かつ有益なものと実証された場合に限られる。

Section 4

臨床試験とはなにか
前臨床試験の工程は、脊髄損傷の治療法の開発に対してどういう位置づけか

臨床試験は、新しい治療法や新薬の有効性を決定するためのヒト被験者における研究試験であり、４つの相（段階）からなる。臨床試験計画における４つのすべての相は、一般に適切な規制機関が臨床使用に対する治療法の承認を賦与するために必要であり、各相は多くの継続する又は並行する試験からなりうる。

第Ⅰ相ー安全性パイロット：

第Ⅰ相（又は「パイロット」）試験は、ヒト被験者への最初の治療的介入（実験薬、細胞移植、リハビリテーション方法、補助器具等）から開始し、多くは少数の被験者を用いて、安全性及び治療法が被験者に及ぼす影響を多方面から検討する。

第Ⅰ相試験は、通常、広範な前臨床試験における安全性評価に基づき、動物実験及び／又は第Ⅰ相試験開始前のヒトでの投与計画で検討された最高用量と治療期間におけるその治療法に固有の安全性の限界域で計画される。

安全性の評価は、臨床開発のすべての相における重要な側面であるが、第Ⅰ相試験における主要成果であり、介入によって最も多くみられる有害事象（副作用又は合併症）を示すことになりうる。

第Ⅰ相試験のもう一つの重要な側面は、治療法における薬物動態と潜在的には薬力学の測定である。

薬物動態は、吸収、体組織への分布、代謝様式及び程度、分解及び排泄様式に要する時間に重点を置いた体の薬への反応に関する研究である。

薬力学は、薬の作用機序及び薬の濃度と効果の相関関係とともに、薬の生物医学的及び生理学的作用に重点を置いた薬の体への影響に関する研究である。

細胞治療の場合、移植された細胞又は組織の生死の追跡に相当する研究が重要であるが、実施には相当な困難を伴うことが予想される。

第Ⅰ相試験は、対照被験者を置いてもよいが、置かれないことが多く、通常、参加被験者及び治験責任医師のどちらもが、薬の内容及びその投与量を知っている「非盲検」すなわちオープンラベル様式で実施される。健康な組織を全く又は最小限にしか侵さない（すなわち、手術を必要としない）治療法の第Ⅰ相試験が、健常志願被験者で実施されることが多い。対照的に脊髄損傷治療になりうる治療法の多くは、健康な組織を侵す可能性がある。

従って、ほとんどの第Ⅰ相試験が、脊髄損傷患者のみに適応されることが予想される。その結果、ヒトではじめて検討されるとき、実験的治療の期待される有益性の予備評価を請け負う機会がある。この場合、試験は第Ⅰ/Ⅱa相試験に再分類されることが多い。検討した集団の数が小さいことと盲検下での評価がないことが主な理由で、第Ⅰ/Ⅱ相a試験から得られた有効性（臨床上の有益性）データがその治療の有効性を保証しえないことに留意すること。

第Ⅱ相ー治療的探索：

第Ⅱ相試験における主な目的は、非治療群又はプラセボ対照群と比較したときの期待される治療効果の探索である。また、第Ⅱ相試験は期待される治療上の有益性を検出するために最適な結果測定を検討する臨床の相である。

このように第Ⅱ相試験は、介入の「活性」、すなわち、介入が関連する結果変数に正の変化を伴うことを第Ⅲ相試験ほど厳密な統計基準を用いずに示すように計画される。

第Ⅱ相試験に対するプロトコル計画は多いが、本段階におけるすべての試験は、対照群を置かなければならず、結果指標を請け負う及び/又は結果の評価者が、被験者が治療群又は対照群のどちらに割り付けられたかを伏せられた盲検下での評価形式を取らなければならない。

望ましい第Ⅱ相試験計画は、参加被験者がプロスペクティブに（すなわち、将来を見越して）募集をかけられ、試験の実験群か対照群のどちらかに無作為に割り付けられ、治験責任医師及び可能な限りすべての参加被験者ともどちらの試験群に割り付けられたかが伏せられた無作為化比較試験（RCT）であろう。

第Ⅱ相試験のもう一つの共通の特徴は、より均一な試験を保証し、それにより偶然の変化や結果を減らすため相対的に厳密な登録基準を用いることである。

たとえば、全く筋力を有さない患者(ASIA-A及び-B)と筋力を有する患者(ASIA-C及び-D)を同時に比較する

第Ⅰ相臨床試験は、新たな生物医学的治療法（介入）の安全性（安全な投与領域の決定、副作用の特定等）を少数グループ（20～80人）において初めて評価する。

第Ⅱ相臨床試験は、生物医学的又は行動療法（介入）の有効性、及びさらなる安全性を多数（数百人）において検討する。

第Ⅲ相試験は、副作用を監視するとともに治療法（介入）を他の標準的又は実験的治療法（介入）と比較しながら、治療の有効性を多数（数百から数千）のヒト被験者において検討する。

第Ⅳ相試験は、治療法（介入）が市場に供された後に実施される。本試験は、承認療法の有効性を一般集団で監視するとともに汎用に伴う有害事象に関する情報を収集するように計画されている。

ことは、第Ⅱ相試験では最適ではないかもしれない。「りんごとミカン」の比較を避けるために、多くの第Ⅱ相試験では、被験者の異なる試験群（群またはコホートと呼ばれる）が置かれ、他の群とは明らかな違いがあり、別々に評価されうる。

ほとんどの第Ⅱ相試験は、臨床上のプライマリーエンドポイント及び結果における基準を明示しているが、その後の第Ⅲ相試験で用いられる最も限定的な主要結果の選択に繋げるように、多くの臨床上の異なるエンドポイント（二次的評価項目）も評価すべきである。治療薬から有益性を享受しうる他の標的集団を探索するために、複数の第Ⅱ相試験を実施するのはまれなことではない。

第Ⅲ相－治療の有効性：

第Ⅲ相試験は、一般に最終的な又は「中枢の」臨床試験の相であり、無作為化比較試験として実施されるのが典型である。その目的は、通常多施設にわたる被験者の大きな群で、実験的治療法の統計学的に有意な臨床上の有益性により、第Ⅱ相試験で得られた予備的証拠を確認することである。

通常、最低数百の被験者が含まれ、プラセボ対照群のほか治療群の情報も提供しているため、この試験は最も有益な安全性情報も提供する。

予測できない望ましくない変化の可能性を検討しながら、詳細に観察されたすべての種類の副作用の発現率及びその他の臨床上の広範な測定を公平に比較できる。

第Ⅱ相試験が脊髄損傷患者のかなり制限された部分集合で実施されていることを考慮すると、第Ⅲ相試験に広範囲の被験者を含めることを考慮することも可能である。それにもかかわらず、第Ⅲ相試験の計画を結果が予測できるように、先行する第Ⅱ相試験の計画に近い計画にすることが一般には望ましい。同様の被験者を用いた同様の試験から得られた既存のデータがあれば、統計学的に有意な第Ⅲ相試験に必要な被験者数を正確に見積もることが可能となりうる。

治療から統計学的に有意な臨床上の有益性及び受け入れ可能な安全性のプロフィールが証明されたことが、第Ⅲ相の検討により結論付けられた場合、その治療法を市場に供するために、通常、適切な規制機関に申請される。米国等のいくつかの管轄区域は、治療法の承認が賦与される前に２番目の確認のための第Ⅲ相試験が完了していることが望ましいとしているが、既存治療との相対的有益性など、本要件に影響しうる要素が多くある。規制当局の承認を得るための提出物には、実施したすべての前臨床及び臨床試験、及びすべての患者の医療文書に関する膨大な量の文書が含まれる。その結果、規制当局は、新たな治療法（介入）の安全性及び有効性に関する十分なデータセットを独自に解析できる。

第Ⅳ相－治療的使用：

第Ⅳ相は、特定種類の障害に対して臨床使用をするために、市販承認、処方情報作成及び治療法の導入から開始する。第Ⅳ相は、治療法（介入）による危険性、有益性及び適正使用に関する追加情報を詳細に検討するとともに、薬物相互作用及び禁忌の可能性、継続する投与量及び投与方法の最適化など、治療の安全性に関連する進行中の調査を含む。

臨床試験プロトコルの構成及び試験計画：

試験計画の方法は数多くあり、それぞれに長所及び欠点がある。すべての臨床試験に対する重大な懸念は、たとえ意図的ではないとしても臨床結果の解釈に影響する偏りの可能性である。被験者に施行されている治療内容をもし誰かが知っていたとしても、誰が知っているかを管理し、制限するための盲検化の程度は異なる。

最初の臨床試験は、治験責任医師及び参加被験者が治療を特定できるオープンラベル様式で実施されることが多い。このことは、通常、安全性を扱う第Ⅰ相試験で確保されるべきである。オープンラベルのプロトコルは、第Ⅰ相試験における脊髄損傷の薬物及び手術介入に用いられてきた。

その次の段階は、両者ではなく、治験責任医師又は参加被験者のどちらか一方に伏せられる単盲検試験である。手術介入が実験のプロトコルの一部を占める脊髄損傷の試験に対しては、当該被験者に施行されている治療内容を外科医が把握していることが必要な場合がある。

実験的治療群であれ対照群であれ、患者に治療内容を伏せたままにしておくことは望ましいが、常に可能ではない。しかし、結果の評価者に治療内容を伏せたままにしておくことは重要である。このため、被験者が評価者に自分がどちらの治療群に割り付けられたか開示しないことを保証する監視が必要となる。

介入が偽の手術処置を伴う時に、倫理的又は法的な障害が盲検化の適用を妨害する可能性がある。しかし、偽の手術処置を用いた試験は近年神経疾患に実施されており、試験結果の理解及び解釈に決定的な役割を果たすことが示された。従って、脊髄損傷に関しても偽の手術処置が同様に検討されるべきである。

もう一度、独立した試験官による評価中は、皮膚上層に同一のばんそうこうを貼るような手技を用いて、結果に対する評価を伏せられたままにすべきである。主要結果指標の単盲検化は、脊髄損傷治療における患者自身の白血球細胞（通称、自己マクロファージ）を用いた近年の第Ⅱ相試験に利用されている。

最後に、二重盲検計画は最善であり、試験参加被験者、治験責任医師、施設スタッフ及びスポンサー企業

臨床試験を計画する方法は多くある。
試験は、「オープンラベル」、「単盲検」又は、「二重盲検」として計画されうる。

のいずれにも、試験中の各被験者に施行されている治療内容が伏せられている。

理想的な盲検化は、治療が個人的な経験、見掛け、タイミング及び投与方法によって被験者、治験責任医師、研究スタッフ及び臨床スタッフのいずれにも見分けられないよう保証することであろう。被験者登録時の適格性の決定から、すべての結果の評価までの全試験期間を通して、この盲検は維持されなければならない。

二重盲検試験計画は、急性脊髄損傷におけるメチルプレドニゾロンとGM-1ガングリオシドの研究、慢性脊髄損傷における４－アミノピリジンの研究、及びパーキンソン病における手術試験[10]など多くの薬理学試験に適用されてきた。

並行群計画は、主要な第Ⅲ相試験で多くみられる臨床試験計画である。被験者は、ひとつ又は複数の治療群に無作為に割り当てられ（同数であることが多い）、各被験者は異なる治療法又は治療法の組み合わせを施行される。

治療法には、治療薬の一つ又は複数の用量、及び不活性プラセボ又は比較薬等の一つ又は複数の対照条件を設定されうる。多施設にわたって実施されたGM-1試験におけるメチルプレドニゾロン等の現在汎用されている治療法が、試験の実薬群及び対照群のどちらにも含まれていなければならない可能性がある。並行群計画の根底にある想定は、他の計画に比べ複雑ではなく、確固としている。

クロスオーバー計画は、被験者が複数の連続する治療法（プラセボ対照及び実験的治療等）に曝される順番を無作為に割り付ける。従って、被験者は治療とプラセボを異なる時期に受け、自らが治療の比較対照として機能する。この方法は、慢性脊髄損傷における４－アミノピリジンの評価に用いられた。

被験者自身が対照となる時、実験的治療法への参加を申請する前の被験者の機能が安定（不変）していなければならない。急性又は亜急性脊髄損傷患者の機能は、短期間に激変する可能性があるので、この種の計画は通常、慢性脊髄損傷の試験に限定され、評価されるべき機能が相対的に安定していることが期待される。

治療に関連する作用は、治療期間内に十分に発現しているべきであり、治療から離脱した後に消失していなければならない。クロスオーバー計画の重大な懸念は、実験的治療及びプラセボ対照群の持ち越し効果（キャリーオーバー作用）の可能性であり、被験者が反対の治療群に移った後の結果に影響しうる。治療群間を移動する際の「休薬」期間を十分に長く設けることにより、どのような治療による作用も完全に消失しているべきである。

クロスオーバー計画の長所は、特定の統計学的検出力を得るのに必要な被験者数又は評価指標を減らしうることである。

脊髄損傷の治療法開発に対する前臨床行程：

脊髄損傷を伴って生きる人のほとんどは、ある科学的発見が有効な治療になる過程を理解したいと思っている。次のリストにこの過程のいくつかの基本段階を示す。

動物モデルを用いた前臨床実験の著者による申立てを制限する政府による規制がないことを留意いただきたい。その代わり、論理的な科学誌又は医学誌で適用される別の科学者による検討を通じて健全で要求の高いことの多い懐疑的な主張により、科学者は制約を受ける。

多くの理由により、一つの治療法の発見がヒトの治療に変換され、導入される前に、科学者は、科学界の多数が完成を知りたがっている実験要素をすべて完了していないことが多い。先進国のほとんどで幸運なことに、試験治療法がヒト被験者に適用される前に適切な規制当局を納得させるために越えなければならないいくつかの安全性の障壁がある。

前臨床の発見のための望ましい確認工程を示す。

不可欠な要素は、初期の所見が一つ又は複数の科学者のグループによる独立した研究で確認されなければならない。元の結果の確認は、最初に報告された実験の完全な再現を含むこともあるし、次のようなこともある。

1. 脊髄損傷に対する実験的治療法に関する若干異なるタイプ又は差異を用いて、所見が**確実であることを示しうる**。

　つまり、治療対象が最初に特定された後、所見が確実であることを述べるために多くの異なる科学技術を用いうる。この補足的ではあるが異なる方法のいくつか又はすべてによって、同様の結果を提供する。

2. 異なる種を用いて、被験治療及び/又は介入の**基本的特徴を示しうる**。臨床試験を開始する前に（サル等の）霊長類動物モデルを用いた試験が完了していることの必要性については意見が分かれる。しかし、臨床試験を開始する前に２種以上の脊髄損傷動物モデル（すなわち、異なる動物種）を完了すべきであるとする考えを支持する科学者がほ

前臨床行程:

研究者が新たな治療法を思いつく。

ヒト臨床試験に適用しうる機能に関する結果指標等の動物モデルでの研究を実施する。

研究は、別の研究者により検討され、独自に確認される。

規制機関に通知される。

薬物動態、薬力学及び前臨床試験での安全性の確立を含む臨床試験が計画される。

とんどであろう。通常、新たな治療法の安全性の評価に対して２つの種を用いた研究が必要である。

3. ヒトの脊髄損傷の状況に似た臨床上適切な損傷モデルを用い、期待されるヒトへの適応に対する発見の**関連性を示しうる**。前臨床試験の有効性は、ヒトの状況の臨床上関連するモデルにおいて確立すべきであることに研究者は確信を深めている。ヒトにおいて、最も多くみられる脊髄損傷は、挫傷型と圧迫型損傷である。このように、最初の所見が裂傷型の脊髄損傷（すなわち、脊髄切断又は脊髄の最少損傷による動物モデルの使用）を用いた場合、挫傷型の脊髄損傷における実験的治療法の有効性を検討する一連の実験が望まれるであろう。

前臨床研究のもう一つの重要な側面は、ヒト臨床試験に適用しうるのと同様の「機能に関する」結果指標を含むべきことである。言い換えると、ニューロン修復を解剖学的に示すことは、魅力的ではあっても十分ではない。

臨床試験が臨床上の有益性を示すことができない場合、臨床評価がわずかな機能上の変化を検出できない指標を用いたことによるか、治療法が単にヒトに作用しなかったかを区別することは重要である。研究の前臨床及び臨床の二つの段階での比較できる有効な結果指標は、実験的治療法が公平に検討され、動物において有効であったが、ヒトでは有効でなかったことを示す確固としたケースになりうる。

当然ながら、「なぜ、臨床試験に移行する前に、必ずしもいつも前臨床の結果を別個に再現して検証するとは限らないのでしょうか」と尋ねるのは論理的である。それに対して、多くの説明があるが、以下はその一部である。

1. 他人の知見を再現すると言う意欲はあまりない。それは次の理由からである。
- 「２番目」であるために、研究者は功績評価があまり得られない。
- 最初の知見を再現できなかったときに、元の著者から方法の違いによると申し立てられることが多い。

2. 政府の規制機関は前臨床段階での発見を確認し、規制する意欲はない（例えばFDAの責務は、国民を保護することであって、科学を確認することではない）。従って、前臨床知見への行政執行はなく、世界ベースで調整されにくい。

3. 民間が資金供与する研究において、研究中の治療薬は他の科学者が自由に扱えるとは限らない。臨床開発計画が失敗したときの対価が大きいため、民間企業は、一般に臨床に移る前に結果を再現することに慎重になる。特に関連する知的所有権（すなわち、特許）を失うことを恐れて、民間企業は管理の行き届かないところでの実験に消極的であることが多い。

4. 特許による保護なしには、期待される治療法の多くが臨床開発に進む機会が少ない。臨床使用に対する薬剤の開発及び有効化には、５億ドル以上のコストがかかりうる。

5. 強く規制されない他の方法、特に手術介入については、あまりにも性急すぎるため動物実験を繰り返すことなく「熱狂的な者」の思いによって臨床試験に進む可能性がある。

議論のために、仮に前臨床の科学的知見が個々に再現されてきたとしよう。現在、起こり得る出来事は何か？　多数の重要な詳細なことがらについて確立していかななければならないことになる。たとえば、いくつかの重要な項目を示す。

1. ヒトの試験に移行する際に必要な要件の理解のために、（米国におけるFDA等の）適切な規制機関に連絡すべきである。

2. 治療を行なう際の患者への投与経路（薬剤又は細胞の投与のための有効な臨床方法）を確立しておく必要がある。たとえば、脊髄組織、脊髄上又は血流に細胞を直接移植するのか？　実験薬は脊髄組織、脊髄上又は静脈内に注入することを必要とするのか、あるいは服用を必要とするのか？　投与経路が健康な組織を侵す度合いが強いほど、（感染リスク等の）患者への危険性が高まる。

3. 実験的治療法の（「有効な」）タイミングが特定される必要がある。治療法の提供はいつでもよいのか、脊髄損傷後の特定の時期に実施される必要があるのか？

4. 実験薬、器具及び細胞の正確な規格を安全に一貫して製造できる施設を確立している必要がある。こうした施設に適用される規制機関により発出される医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）として知られる細かい規制がある。この規制の基本的特徴は、試験方法に用いるすべての成分、工程、方法及び一部の設備は、厳格に評価され、記録され、同等レベルの検査、評価及び記録なしに変更が認められない点にある。

5. 継続する動物実験に基づき、用量と反応の相関関係及びヒトへの投与に対する推定有効用量への必要な増量等の薬剤又は細胞の薬物動態及び薬力学が確立していなければならない。

6. 非げっ歯類の動物種における治療法の前臨床試験における安全性（うまくいけば追加の有効性）が、試験方法の有効化及び文書化を定めた別の厳密なガイドラインのセット、通称「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」（GLP）の下で、多くは開発業務受託機関（CRO）により実施され、独自に確立していなければならない。

　この試験は通常、認容性の限界を見極めるために、はるかな高用量及び長期間の投与を検討することにより、実験的治療法が意図した用量及び治療期間で副作用を発現しないことを確立できるように、一連のスクリーニングが含まれうる。

今までにお伝えしたところで、脊髄損傷の治療法を開発する工程は、かなり複雑で要求の高い開発工程と考えるかもしれない。そうでなければならない。私どもが検討している治療法は、厳密に完了されなければ、人々に不幸な結果をもたらしかねない。

Section 5

臨床試験の実施において、なにが倫理的であり、なにが倫理に反するかインフォームドコンセントとはなにか

倫理的義務：

SCI（脊髄損傷）研究を含むどんな研究でも、その有効性は、ある程度、研究調査の倫理的計画および実施によって決まる。被験者への危険を伴う臨床試験は科学的に正当と認められなければ、倫理的に正当とは認められない。

我々はみな、個人の権利を守り、有益性を最大にするばかりでなく、損害を最小限に止める義務を含む研究調査の倫理性に関心がある。得られた知見に疑問を呈する必要が生じるような、臨床試験の倫理的実施を危うくすることは、どんなものであっても、避けることがすべての人の利益にもなる。

論理的でなく、よく計画されていない臨床試験は、時間、資金さらに最も重要なことだが、被験者の損傷あるいは機会の喪失の可能性について、多大な損失を引き起こすこともある。

このような理由から世界中の多くの研究者は、ヒトを対象とする研究の倫理的実施につき十分に確立された原則に従っている。

いかなるヒトの臨床試験でも、少なくともヘルシンキ宣言の国際ガイドラインや米国のベルモントレポートといった、臨床試験を行う国の基準を順守しなければならない。基準に矛盾がある場合、治験責任医師には、審査委員会や規制当局と協力して、できる限り最善の基準を決定する責任がある。

時に見過ごされることがある倫理上の問題は、臨床試験を指導する治験総括医師が実験的治療に対して支払いを受けてはならず、被験者に臨床試験への参加費用を請求することは許されないことである。

この規則は、治験責任医師が、実際には存在しない療法の有益性について、臨床試験の結果を偏らせて有益性がある、とすることに歯止めをかけるものである。臨床医や外科医が、臨床使用につき立証されていないまたは承認されていない臨床試験を受ける被験者に費用を請求するならば、科学界から倫理的な臨床試験ではないと見なされるであろう。

臨床試験は倫理的に実施することが不可欠である

・研究者は実験的治療につき支払いを受けてはならないし、被験者は臨床試験への参加につき支払いを請求されてはならない。

・臨床試験は有益な結果をもたらすよう計画しなければならない。

・潜在的有益性は誇張してはならない。

定義によれば、臨床試験を行うのは、実験的治療が有益かどうか、安全かどうかがわからないからである。ヒトでの臨床試験のような、潜在的な危険が見込まれる臨床試験に進んで参加しようとする被験者に支払いを請求するのは倫理に反する。

優れた臨床試験は、治療の結果を不明にするような多岐にわたる要因から起こりうる混乱を回避し、または最小限に止めるために計画されている。臨床試験は新しい治療が安全で有益性があるかないかについて説明が可能な、かつ有用な情報を提供できるように実施しなければならない。

有益な結果をもたらさない臨床試験はSCI社会全体に多大な損失をもたらすことになる。

臨床試験への参加を検討している被験者は、有益性が未知で神経機能の悪化または死を含む重篤な有害事象を引き起こすことさえある、全く実験的な処置への参加に同意しようとしていることを理解することが重要である。

臨床試験の潜在的な有益性は誇張してはならない。臨床試験に参加する被験者は全員、現在の標準的な治療を受けることになるが、後期の臨床試験では、一部の被験者だけが現在試験中の実験的治療を受ける。

小さな改善でも必ず発見するように、大部分の臨床試験は現在の治療効果と現在の治療プラス実験的治療の効果とを比較しなければならない。

実験的治療の代替治療は「プラセボ治療」と呼ばれることがある。プラセボ治療を受ける被験者群は「対照」群として知られ、潜在的な改善から直接利益を受けることはないが、実験的処置から起きるかもしれない予期しなかった問題の危険もないであろう。

臨床試験の被験者が実験療法で治療を受けていることを知っており、有益性を期待し望んでいる場合には、被験者から肯定的な反応を得ることは比較的容易である、ということを忘れてはならない。これは「プラセボ効果」の一例である。

治験責任医師であっても、何か効果的なものを発見することを望むために、偏りを持つ危険を免れない。臨床試験の結果に対する偏りの可能性を軽減するため、倫理的かつ有益な臨床試験は、通例、被験者を無作為に実験群と対照群のいずれかに割り付ける。

理想的には、治験責任医師、被験者の両者は試験が完了し分析が終了するまで、どちらの群に割り付けられたのか知らないことである。要するに、いずれの治療がいずれの被験者に行われたか、誰にも知らせないことである。

被験者の能力のいかなる変化の評価も、被験者が実験的治療あるいはプラセボ対照治療を受けたかどうか

を知らず、また尋ねない、通例高度の訓練を受けた臨床評価者（通例、治験総括医師でない者）が盲検法で実施する。

これは信頼できる臨床試験の重要な規則であり、被験者と治験責任医師の偏りを排除するのに必要な基準である。

このような臨床試験はRCT(無作為化比較試験)として知られ、実験的治療が機能的有益性を有するかどうかを決定するために最も頻繁に使用される後期（例えば、第Ⅱ相、第Ⅲ相）試験計画である。

臨床試験が外科処置を含む実験的治療を試験するために実施される場合は、その結果は、多くの場合プラセボまたは偽手術を受けた被験者と比較することが望ましい。これは、手術のみの有益性の可能性を排除するためである。

偽外科処置を行わない医学的、倫理的または法的理由がある場合には、適切な対照群被験者は、たぶん実験群被験者と対照群被験者とを皮膚表面に同一の包帯を巻くなどの方法を使って判別できないようにして、評価に付されなければならない。

もちろん、対照群被験者は自分が実験的治療群に属していないと判るかもしれないが、そのことを評価者に洩らしてはならない。そうしないと、実験的治療の効果の正確な解釈に偏りを生ずる恐れがある。

調査研究は実験的治療の客観的な有益性またはその有益性の欠如について説明ができる情報をもたらすように、適切に計画されている場合にのみ実施すべきである。したがって、臨床試験には、適正な対照群、正確で感度の高い結果指標、客観的データの収集および分析、盲検分析（可能な限り）、明確な結果をもたらすに足りる期間にわたる長期追跡評価などを含めるべきである。

臨床試験への参加に同意する前に、実験的治療のすべての潜在的な危険について理解しなければならない。
これは「インフォームドコンセント」として知られている。

あらゆる種類の臨床試験の一般的実施に対するガイドラインが数多く作成されているので、読者にはこれらの手引き、とくに日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)が作成したガイドラインに精通するよう奨励したい[26]。また、米国の食品医薬品局（FDA）のホームページには、そのガイドラインが掲示されている。ICHのガイドラインは、そのホームページに掲示されている[27]。

インフォームドコンセント：

SCIによる身体障害を持つ個人の中には、実験的治療を受けることを選択したり臨床試験に参加したりする者もいるが、その理由は、潜在的危険と小さな有益性とを比較考量したからではなく、必死の思いに駆られて有益な結果の可能性以外のものは何であれ無視するに至ったからである。

この状況は、治験責任医師に対して、被験候補者にすべての可能性のある結果を説明する高い倫理義務を課するものである。

臨床試験に参加かするかどうかを決定するためには十分な情報が必要である。これには、対照群に割り付けられるかもしれない（言い換えれば、新しい治療を受けない）、または研究者が実験の安全性や潜在的な有益性に関してはっきりわからない実験的治療群に割り当てられるかもしれないと理解することも含まれる。これは、いかなる調査研究においても最低限期待されるものであるが、インフォームドコンセントの基準は、中枢神経系CNS)に偽手術を要する計画については通常よりも高度なものでなければならない。

臨床試験への参加を考慮している人に対し明確にしておかなければならない事項が数多くある。これらには、下記の事項をすべての被験候補者に対して明確にしておくことが含まれるが、これに限られるものではない。

1. 実験的介入は研究であり療法ではない。臨床試験を行う理由は、治療が安全かどうか、有益性があるかどうかを決定するためである。
2. 現在の標準SCI治療は、被験者の試験参加の決定と関係なく行われる。
3. 臨床試験への参加は常に自主的なものであり、被験者はいかなる理由であれいつでも参加を取りやめることができる。

この手続きで重要なのは、被験者になることを同意した人に対して、起こり得るすべての損害について伝えることである。下記はSCI臨床試験のインフォームドコンセント文書で説明すべき危険の例である。

- **疼痛の危険**：脊髄の損傷結合部の成長を改善することを目的とする療法は、損傷した痛覚線維の成長や損傷していない神経経路からの神経線維の発芽を刺激する可能性もあり、その結果、永続的な痛みが強まり、療法への反応が悪くなるかもしれない。

- **痙性、反射異常の危険**：脊髄の損傷結合部の成長を改善することを目的とする療法は、脊髄のいずれかの神経線維の成長を刺激する可能性があり、その結果、痙性の悪化や自律神経反射異常の亢進を含む未知のスペクトルの副作用を引き起こすことになるかもしれない。このような反射異常の亢進は、危険なあるいは致死的な高血圧症候群である（治療しなかった場合）。

- **機能喪失の危険**：実験的治療は、おそらく現在損傷により冒されていない脊髄の部位を含めて、機能を改善する、機能の変化を起こさない、あるいは大小の機能喪失を引き起こすといういずれの可能性もある。

● 有害事象の不確実性：これは実験的処置であるので、現在予見できない危険があるかもしれない。被験者はこの臨床試験で起こるかもしれない有害事象に関して、新たな有意な知見を知らされるであろう。

● 感染症の危険：侵襲的処置には感染の潜在的危険がある。特に移植の前に完全に滅菌されていない細胞移植については、その危険がある。また細胞療法は、被験者に肺炎や尿路感染症などの感染症に対する抵抗力を弱める免疫抑制剤の投与を要するかしれない。

● 参加被験者の負担：通常、健康に直接の危険はないが、例えば、臨床期間中に必要な評価のために時間を割かなければならないような時間的その他のいろいろな要求を考慮しておかなければならない。その際、負担が大きすぎるので、試験の完了までフルに参加したくないか、もしくは参加できないかどうかを決めることができる。

Section 6

何が臨床試験結果の的確な解釈を損なうのか これを防止するために何ができるか

短い答えは、偏りがほぼ無数の仕方で臨床試験結果をゆがめることである。長い答えは、偏りがほぼ無数の仕方で臨床試験結果をゆがめることであり、次の可能性を含むことである。

1. 被験者が受けた治療の種類を知っている治験責任医師は、特に臨床試験に適切な対照群被験者がいない場合、承知の上であろうとなかろうと、期待した効果に有利なように測定結果を偏らせることがある。治験責任医師も人間であり、誰でも自分の一生の仕事ということになると偏りを持つ傾向がある。
2. 同様に、脊髄損傷者は、金銭もしくは身体的、精神的関与をもって治療に対する支払いをした場合、たとえ有益性の主張を裏付ける客観的な測定できるデータがなくても、たぶん有益性を認め報告することを希望するであろう（プラセボ効果）。
   さらに極端な場合、実験的治療に数万ドルかかり社会全体が治療費の支払いを支援した時には、誰もが支援はやりがいがあったと思えるように有益性があったと報告することは、自然な傾向である。
3. 療法の有益性を求める行為そのものは、有益性が予定治療によるものでない場合であっても、何か肯定的なものを認知するに至ることもある（よく「偽陽性結果」と呼ばれる）。

これらの状況はすべて偏りの一形態であり、臨床試験がそのような交絡・影響を回避するように計画されている理由の一部である（第４部参照）。

脊髄損傷者は、いかなる治療も受けずによくなったり悪くなったりする者もいるので（第３部参照）、試験中の実験的治療が患者にとって有益か有害かは、臨床試験に適切な対照群被験者を含めないと、正確に結論づけることができない。

過去の対照データを信頼することは十分でない。なぜならば時間の経過とともに条件が変わり、前回の対照群被験者は現在の患者とは異なる診断、治療もしくは評価を受けたかもしれないからである。適切な対照

群なしには、ほとんどなにもわからず、対照群なしには信頼できる効果的な臨床試験を行うことができず、治療は政府の規制当局によって有効な臨床治療として承認されないであろう。

対照群被験者は、できる限り多くの点で実験被験者と密接にマッチすべきである。

以下は実験的治療群と対照群との間に無作為かつ同等に配分すべき交絡要因の若干例である。年齢、性、他の投薬もしくは他臓器の損傷、脊髄損傷の重症度、脊髄損傷のレベル、手術歴及びリハビリテーション歴。

したがって、予定療法の実際の有効性に関する最も明白で信頼のおける情報としては、ある種の対照群の分析、治療群の識別への被験者の盲検化、結果の変更が永続的な変化であることを確実にするために盲検化された評価者による十分長期の回復期間（急性SCI治療については、少なくとも１年を意味することが多い）にわたる評価を必要とすることが一般に認められている。

例えば、注入被検物質や移植細胞とは関係ない単純な外科処置そのものが、脊髄損傷後の転帰を改善することがある。これは、脊髄への圧力や緊張を和らげ、血液または脳脊髄液の循環をよくする手術の結果、もしくは他の要因のためかもしれない。これらの要因は、期待した結果と有益性に関する治験責任医師と被験者の期待の潜在的に強力な効果を含んでいる。

適切にマッチした対照群の選択と二重盲検分析の実施能力は、必ずしもSCIにおける簡単な問題であるとは限らない。例えば、披験物質が比較的安全な有害事象プロファイルを有する経口投与剤である場合、対照群を含めることは難しいことではない。この場合、プラセボ対照群は臨床試験に含めることは容易であり、二重盲検を実施することができる。

臨床試験における偏りの可能性を低下させるためには、
臨床試験は対照群を含まなければならず、
被験者はいずれの治療群に割り付けられたかを知らず、
結果は盲検評価者が適切な期間にわたって評価しなければならない。

臨床試験に観血的外科処置が必要な場合、偽手術対照群の使用は患者を偽手術それ自体によって引き起こされる有害事象の危険にさらすかもしれない。SCI患者は、同時に感染症にかかっていて、もしくは肺炎や他の感染症のような術後の合併症にかかる高度の危険があって、医学的に不安定かもしれない。また偽外科処置は自律神経反射異常を引き起こす可能性もある。これらの危険は些細なものではなく、急性SCI後に特に顕著である。

しかしながら、これらのリスクは、明白で統計的に説明できる結果を生む臨床試験において科学と医学が得る有効性によって、いっそう受け入れられるものになる。[19]　このような状況においては、実験的なSCI臨床試験は、たとえ被験者にとって直接的に有益でないとしても、社会にとって有益である。実験的治療を受ける被験者は機能的な有益性を受けない可能性がありながら、いっそう大きなことさえある危険にさらされることを忘れてはならない。

医学文献における議論では、臨床試験に対照群を含めることは、この処置が被験者の健康に多少の危険性があっても、一般的に支持されている[29]。

確かに、対照群の適切な試験なしに侵襲的な外科処置を認めることが人に及ぼす影響によって、他の医学的状況において、無数の不必要な手術とそれに関連した危険性が生ずるに至った[2]。

有効性のない外科処置の例としては、虚血性心疾患に対する乳頭冠動脈バイパス術や、脳虚血に対する頭蓋内外冠動脈バイパス処置が挙げられる[31,32]。

明らかに説明できる臨床試験の成績を欠くために、SCIに対して実際に有益性がない外科処置が広く受け入れられ実施される危険が現実にある。そのような場合、何十万というSCI患者が後で不必要な外科処置にさらされる可能性がある。このような処置では一部の患者は合併症を引き起こし、場合によっては障害が悪化し、あるいは死に至ることさえある。

治験責任医師と倫理審査委員会がそのような実験的治療を容認する結論を出したとしても、自己の個人的危険を社会に対する有益性に照らして正当と認めるかどうかは、最終的には被験者個人が決めなければならない。

治験責任医師の責任は、被験候補者が不明確な有益性、試験参加ら、起こりうる危険の種類および対照群に割り付けられる可能性を理解し受け入れた後に、初めて登録されるよう確実にすることにある。

これは、どのような臨床試験にも望まれる最低限の要件であるが、インフォームドコンセントの基準は、中枢神経系への直接介入を含む計画については、通常よりも高いものでなければならない（第５部参照）。

Section 7

脊髄損傷の実験的治療において機能的な有益性をどのように測定するか

SCI〔脊髄損傷〕を治療するために有用な臨床試験を計画し、有益と思われる候補治療法について客観的に有効または無効を確認するには、高感度で精密な結果指標が欠かせない。

触覚、動作、自律神経機能、個人の能力、成績またはコミュニティ参加といった臨床項目には通常、測定結果の正確かつ適切な評価方式(アセスメントツールと呼ぶことが多い)が必要とされる。臨床試験の各相で目的が異なるため、結果指標ツールも異なるものが必要である。

端的に言えば、第Ⅰ相は安全性に重点を置き、第Ⅱ相は運動機能に注目し、第Ⅲ相は臨床的に機能的利益が示されるべき決定的で重要な臨床試験である。脊損臨床試験の臨床エンドポイントを評価するための方法論（ツール）は、次の３つに大別される：

実験的治療の有効性は、
神経学的機能、
機能的能力、
QOLにおける改善
によって測定できる。

1.

脊髄への、および脊髄内での神経学的接続の状態を明らかにするための評価。この評価は患者が日常動作で使う機能的能力には関係しないものである。ASIA分類はこの種の評価の一例である。

また、電気生理学的記録や画像化評価など、中枢神経系の活動あるいは解剖学的構造を評価する神経病学的能力判定などもある。

これらの評価ツールは、治療的介入がもたらす長期の機能的有益性（臨床的エンドポイント）を正確に予測するものであることがわかれば、代替エンドポイントとして考えることもできる。有効性が確認されると、代替エンドポイントは第Ⅱ相試験で使用され、実験的治療の効果の早期指標を評価できるようになる。

2.

SCI患者が日常生活で活動できる能力の評価。機能的自立度評価法(Functional Independence Measure; FIM)と、脊損自立度評価法(Spinal Cord Independence Measure; SCIM)がこの例である。

こうした評価の測定は、被験者の機能的能力に関して臨床的に有意な変化を観察することで直接、行なえるものであるが、機能的結果にみられる変化は必ずしも脊髄神経活動や神経接続が表す変化がもたらすとは限らない。脊髄神経活動や神経接続の変化によるのではなく、中枢神経内外で起きた適応的あるいは代償的な変化により、脊損後の機能的能力が変化することがあり、この例として環境適応によるものや代替戦略によるものなどがある。

3.

社会的活動に参加する度合い、または「生活の質」（QOL）の評価。QOLとは、「個人的・社会的な価値および文化を背景に立場や地位を自己評価すること」と定義することができ、個人的関心、価値基準、目的に関係している。

Short Form 12または36項目(SF-12またはSF-36)という医学的アウトカム健康検査は、健康とQOLの調査の例である。これは特定の年齢、疾患または治療群を対象とするものとは異なり、包括的な評価手法である。

神経学的機能の変化の計測にASIA分類を使用する際の考慮すべき課題

ASIA分類による検査が、最終的な障害程度について急性SCI後にどれだけ早期に有用な予測を提供できるかについては議論がある。これまでに示唆されているところでは、最初の24時間以内のASIA分類評価は正確な予測ができず、72時間後の検査であれば患者が医学的により安定しているため、より信頼できる指標になるとされている。

ASIA分類は日常生活動作(activities of daily living; ADL)を評価するためのものではないので、一定の時間を過ぎてしまうと（脊損後12ヵ月超）、機能的変化で最も重要な観点を見逃す可能性がある。

機能検査（次頁参照）は、長期的調査のためのより有用な主要結果ツールである。

こうした懸念は別として、ASIA分類評価を標準化し精度を最適化するために方策を講じることが必須である。臨床試験への参加登録を考慮中の全患者について、臨床試験センターは、参加者が治療的介入群または関連した対照群に無作為に割付けされる直前に、個別に盲検化したASIA分類評価を行わなければならない。また、臨床試験で規定されている通り、回復経過中の適切な時期（例えば最初の数週、最初の数ヶ月、以後は調査期間中一定間隔で）に同じ盲検的手法で、かつ可能なら同一検者により追跡的なASIA評価を行うべきである。より高感度で高精度の評価ツールがない場合は、最低限、こうしたASIA分類評価によって、候補療法による初期の有害または有益を追跡できる。

ASIA分類はSCIの重症度と損傷レベルの診断にとって重要な役割を果たしてきたが、各測定結果は感度と精度において一定の限界を有する。ASIA分類には５段

階の等級（A～E）しかなく、わずかな治療的な効果を見つけるには感度が十分でないかもしれない。極めて顕著な効果を伴う実験的治療でなければ、結果指標または臨床エンドポイントを検証することができない。

一方、治療効果が小さいと思われる介入では、100点のスケールで表わしたASIA運動スコア（ASIAサブスコア；図２参照）での統計的に有意な変化など、より高感度な結果指標が必要になるであろう。各々脊髄の異なるレベルの機能的運動状態について、体の両側でそれぞれ10種類の筋群について測定を行なう。特定の筋群が関わる随意運動を起こそうとする際の各筋肉の収縮の強さを５点までのスケールで測定する。

概して、治療的介入の有益性を実証する目的で、機能的に重要であるASIA運動スコアの閾値(ｲｷﾁ) は、SCIのレベルと重症度の双方、ならびに(臨床試験期間中の)運動スコアの自発変化の程度によって決定される。例えば以前の研究では、ASIA-Aの下位頸髄損傷者は損傷後１年間にASIA運動スコアで約10点の自発的な改善をする可能性があることを示唆している。

したがって、治療的介入の有効性を説明するには、治療によってASIA運動スコアが、対照群と比較して10点上回る反応が統計学的に有意な主要評価閾値（現在20点である有効性閾値）と考えることもできるであろう。

SCIの各レベルと各重症度に対して反応の各閾値を定義しなければならない。例えば、頸髄損傷後１年のASIA-B患者の自発回復は運動スコア(100点満点で)約30点と報告されていた。したがって、治療的介入の有効性を実証するには追加20点の機能的改善が必要になるだろう。留意すべきことは、実験的治療群と対照群との間のASIA運動スコアの絶対的な差は、両群間の統計的に有意な差に比べて重要性が低いことであり、SCI患者にとって、この統計的な差が機能的改善を示すか否かの判別のほうが重要であることである。

有効性は、ASIA尺度、電気的記録法、機能的検査を用いて測定できる。

最後に、いくつかの研究で、ASIA-Cと-Dに分類されたSCI患者が最初の１年間で、当初の高いASIA運動スコアからさらに改善し、顕著な（25-50）運動スコアの改善がみられたことが報告されている。

これは「天井効果」（訳注：介入・治療が一定を超えると効果が伸びなくなる）を生じることになり、天井効果により、実験的治療群と対照群とで、ASIA運動スコアの統計的差異を識別するのが困難になる。すなわち、治療効果が検出できなくなる。

したがって、機能的検査（下記参照）は、ASIA-Cと-Dの参加者にとって、より適切な主要評価項目となるであろう。

統計的に言えば、最初にASIA-Aまたは-Bとして臨床試験に登録されたSCI被験者には、主要評価項目としてASIA運動スコアを使用するのがおそらく最も有用であろう。この目的でASIA運動スコアを使用する場合の明らかな欠点は、ASIA-Aまたは-Bの被験者は最初、運動機能に完全麻痺があり、その後 ASIA運動スコアで臨床的に有意な改善を得ることや見分けることが困難な場合があることである。

ある治療による著しい有益性の有無を見分ける際、ASIA尺度で測定することが感度と精度で少々限界がみられる場合、その他にどのような結果指標ツールを用いることが可能だろうか？

SCIに対する実験的治療後、神経学的機能の変化を測定するその他のツール

体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential; SSEP）、筋電図（electromyographic; EMG）、運動誘発電位（motor evoked potential; MEP）などの電気的記録法により、客観的データが得られる。この客観的データには、例えば、脊髄関連の接続の残存または回復を評価するための神経信号の速度や強度などがある。これらの数値化された信号は、盲検下で担当医によって分析される。

さらに、電気生理学的記録法は、被験者が昏睡または無反応の状態でも行なえるという利点がある。筋電図は、機能を評価する際、随意的努力への反応に対しても、末梢神経(反射)または運動皮質（すなわちMEPによる）の電気的または磁気的刺激を併用した場合にも有用である。

これらの方法は、ASIA神経学的評価を補い、SSEP、MEPかつ／またはEMGと併用することで、脊髄の機能について他の臨床方法では得られない情報を供するため、機能的結果の予測に追加的価値を持ちえる。

MRI(magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法)などの非侵襲性の画像診断法は、急性期SCIの損傷部位(およびある程度の重症度)ならびに慢性期SCIに生じ得る合併症を検出するための基礎となっている。MRIは、CT(Computerized axial Tomography;コンピュータ断層撮影)およびX線画像撮影と併用すると、診断ツールとして有用であり、臨床試験参加者の組み入れまたは除外のスクリーニングに役立つ可能性がある。

MRIは脊髄圧迫の範囲、出血および浮腫の輪郭を断定するのに有用であるが、近い将来、脊髄神経路が退行または回復する変化をモニタリングすることにも有用になる可能性がある。MR技術は、さらに開発されるならば、有効な早期測定法となり、SCI後の実験的介入において、長期的な機能的有益性を正確に予測することを可能にするであろう。

機能検査

治療的介入が有益なものとして普遍的に受け入れられるためには、重要な機能、行動、または日常生活動作（ADL）の能力において測定可能な改善があることが絶対的に必要である。したがって、SCIの臨床試験にとって、正確で高感度な機能的結果指標が極めて重要であり、第Ⅲ相試験においては特に重要である。

一般に、機能的自立度評価法（FIM）は全身用の障害尺度と言われており、SCI専用ではないため、脊髄

損傷後の機能的変化を評価するためには最適な尺度とはいいがたい。

最近開発された脊髄損傷自立度評価（SCIM）は、SCI患者の臨床エンドポイントを検出するためには、より特異的で正確なツールといえるだろう。歩行や手作業など患者にとって影響力の大きい動作を数値化する試験法を継続して開発し検証することが極めて重要である。

このような試験法は、実験的治療によるわずかな利益を実証する場合、障害を全体的に評価する方法に比べ、役立つであろう。

運動機能が不完全なSCI（ASIA-CおよびASIA-D）を対象とした臨床試験用に、バランス(balance)と歩行(ambulatory)の能力を調べる有効な検査法がいくつか開発された。

これらの検査法には、SCI歩行指標（Walking Index for Spinal Cord Injury; WISCI）といくつかの時間歩行検査(timed walking tests)などがある。WISCIには、身体的な援助および装具や装置で補助された歩行に基づき、0(歩行できない)から20(最低10mを補助なしで歩行)までの21段階の尺度がある。WISCIは不完全SCI者の特定の機能的動作を評価するための高感度な尺度の一例である。現在、WISCIは、不完全SCI者を対象とした歩行機能の改善を目的とした戦略のための有効な結果指標となっている。

WISCIと一部の時間歩行検査と併用することによって、さらに正確な評価ができる可能性がある。

治療的介入が有益なものとして普遍的に受け入れられるためには、重要な機能、行動、または日常生活動作(ADL)の能力において測定可能な改善があることが絶対的に必要である。

頸髄レベルの損傷者の生存数はここ数十年で劇的に増加し、現在、頸髄損傷者はSCI者全体のおよそ50%を占めている。したがって、頸髄損傷後の手部と腕部の機能評価をするツールを検証することが最優先であることが確認されている。

頸髄損傷後に手部と腕部の機能を評価するための最も有効な検査は何かについて、現在、一致した意見がない。これまで開発された多くの尺度は、微細でも重要な機能の改善を検出するには感度が低過ぎると考えられている。検査の多くは、卒中や手部手術に伴う機能障害を対象に開発されてきたが、脊損後の手部の障害や機能回復について扱うものは少ない。

現在、カナダ、アメリカ、ヨーロッパで、SCIの臨床試験に有効な評価ツールとして、総合的な手部機能検査法を開発するための構想が練られている。

機能的能力の改善は、日常生活動作に反映するものであり、最も意味のある有効な結果である。しかし、薬物療法の臨床試験の早期相（第Ⅰ相とⅡ相）では、これまでに完了した試験は「原則の証明(proof of principle)」方法を供するために、神経学的接続の評価に重点を置いてきている。こうした神経学的な評価は結果指標として今後も使われ続けられそうである。

しかし、社会の中で機能し日常活動に参加できる能力が改善しなければ、どんな実験的治療もSCI者の治療に有効とは見なされないであろう。そのような実験的治療の有益性を正確で高感度に表現する結果評価ツールを、より決定的で確証的な試験である第Ⅲ相試験に取り入れる必要があろう。

Section 8

臨床試験に参加すると、脊髄損傷を対象とする将来の臨床試験に参加することにどのように影響するか

この重要な質問に対する答えは、続いて２回行われるそれぞれの臨床試験の作用メカニズムの重なりと、１回目と２回目の臨床試験の間隔に依存する。

簡単に言うと、もし独立した２つの臨床試験が、類似の実験的な薬物に関する試験、あるいは細胞に対して類似の作用メカニズムを有する薬物であれば、１回目の試験薬による検出可能な機能的利益の有無に関わらず、２回目の試験への参加は除外される可能性がある。

この理由は、１回目の試験で、わずかな効果や残存効果があっても使用した結果指標によって検出できなかった場合、２回目の試験薬物の効果を増強したり、減弱したりする可能性があるからである。

つまり、薬物相互作用の可能性が、２回目の試験の正確な解釈の交絡因子となり得るので、治験責任医師は同効薬の試験にすでに参加した患者を２回目の試験に参加することを拒否することがある。

同様の論理が、損傷した脊髄への細胞移植にも当てはまるだろう。現在のところ移植された細胞の動態を追跡する方法として、受け入れられているものはない。

移植された細胞は生き残るのだろうか？

脊髄の適当な位置に移動するのだろうか？

増殖するのだろうか？

移植後、何になるのだろうか？

比較的未成熟のままでいるのだろうか、またはニューロンやグリア細胞になる、あるいはがん細胞にさえなるのだろうか？

現在のところ移植細胞の動態を追跡する信頼性のある、かつ／または受け入れられた方法がないので、治験責任医師は、１回目の移植による細胞の効果あるいは手術の効果が２回目の移植あるいは、治療薬を含む

２回目の臨床試験の結果に影響しないことを否定するのは困難である。
このような理由で、そのような患者を２回目の試験から除外するのである。

将来には、１回目の臨床試験が２回目の試験に交絡や影響しないことをはっきりさせる方法ができるだろう。しかし、最終的な決定は、依然として２回の試験の治療行為の類似性によって影響されるだろう。

２回目の試験で除外されるもう１つの要素は、１回目の試験からの期間である。２回の試験までの間隔が長ければ長いほど、心配は少なくなる。特に１回目の薬物治療で、薬物の影響が長期間持続しないと考えられる場合、これが当てはまる。（第４章の薬物動態論を参照）

被験の治療法によって、ひとつの臨床試験に参加すると、将来、もうひとつの臨床試験に参加できない可能性がある。

臨床試験に参加している被験者が、後で対照群に割り当てられていることが分かったら、このことで２回目の試験の参加資格を失うかどうか、あるいは承認された治療を受けられるかどうかについて関心を持つかもしれない。
答えとして、このような人々には参加資格を与える可能性が高いといえる。現時点ですでに損傷後治療のその後の期間に制限がない限り受けられるべきだ。最後に、ある治療法が臨床のプログラムで有効性が証明され、類似の脊髄損傷への臨床使用が承認されたなら、以前の臨床試験の参加に関わらず、その治療を受けられる可能性は高いことを覚えておくべきである。

Section 9

現在行われている脊髄損傷の実験的治療と、その有益性が確証される段階

これまでに考察してきた内容を総合すると、脊髄損傷の実験的治療の現状とはどのようなものか。
脊髄損傷後の治療的介入として挙げられるものには一般的に以下のような複数のカテゴリーがあり、そのうちの１つしか当てはまらないものもあれば、複数当てはまるものもある：

神経保護
修復 / 再生
可塑性増強
機能置換 / 機能支援

有益性を増す介入：
歴史的に、脊髄損傷の治療として有益性が認められてきた手術プログラムや治療プログラムはきわめて少ない。圧挫した (損傷を受けた) 脊髄の早期の減圧手術が必要であり、なおかつ推奨されることが多いという意見が、世界全体で合意の方向に向かっている。この減圧手術を行うのに、一般的に用いられる方法が２種類ある。

多く用いられている方法のまず１つが、脊髄に不当な圧力をかけている、ずれた脊柱を何らかの形式の牽引法を用いて、より正常な位置に戻すものである。治療法としての脊椎牽引は、手もしくは機械により生じた力を用い、脊柱の軸線に沿ってその力 (通常は重さによる力) を入れることにより、脊椎を伸ばして動かすのである。

もう１つは、ほとんどの臨床医療従事者が合意していることであるが、骨折した脊椎の安定化には、脊椎を正しく調節するための棒や釘を患部に挿入する方法や、脊椎骨を強化させ、骨の再生を促進し、今後のさらなる脊髄損傷の可能性を低減させるために近傍の脊椎を固定する方法を用いるべきである。

こういった外科処置は脊髄損傷後どれくらい早い時期に完了しているべきか、といったような数々の疑問が生じており、「急性期脊髄損傷における外科治療研究」 (Surgical Treatment for Acute Spinal Cord Injury Study: STASCIS) と呼ばれる、北米で現在行われている臨床研究において、こういったことが主な課題となっている。
脊髄損傷患者がこういった外科処置に耐えるだけの力があると医学的に認められた場合、脊髄が圧迫されているおよび／または脊椎が損傷を受け安定した状態でないという、解剖学的および神経学的に明確なエビデンスがある箇所に、この研究が完了するまで適切な手術処置が施されるべきである。

脊髄損傷後の積極的リハビリテーションは、残存機能維持および脊髄損傷後の機能回復度向上に重要かつ有効ということも新たに合意されている。
積極的リハビリテーションというのは、作業能力向上のための個人の随意的な努力を含んだ様々な働きのことである。
消極的リハビリテーション治療にはマッサージや正常に動かせる可動域全域内での個人の四肢の運動を含むこともある。消極的リハビリテーションはどんな治療プロトコルにおいても主要部分であるが、脊髄損傷後の機能的転帰を最大限に改善するには不十分である可能性もある。だがこれまで、特定の積極的リハビリ

テーション治療が、いかなる種類の脊髄損傷後でも機能回復に重要かつ有効なものとして、十分証明されたという訳ではない。

再度言うが、個人が医学的に安定した状態で、なおかつ身体のリハビリテーションに伴う動きによる悪影響がない場合、脊髄損傷後間もなくリハビリ訓練を開始できる。

脊髄損傷のほとんどは不完全マヒであり、非対称である場合が多く、それはつまり脊椎損傷レベルより下の何らかの機能が残存しており、その機能程度が身体の両側で同じではない場合もあるということである。

この残存した機能は、何らかの感覚の残存 (例えば、ピン痛覚による検出) もしくは肢の一部を動かす力 (肩を上げる、指を動かす、もしくは爪先を動かす等) から分かることが多い。

脊髄損傷後の機能回復を最大限のものにするべく、残存機能を定着・拡大するための様々な戦略が開発されており、それには反復随意運動訓練 (repetitive voluntary movement training)、筋力トレーニング、および強制的使用法(constraint use therapy) (例えば、機能が強いほうの腕の運動を抑制し、機能が弱いほうの腕を強制的に患者に使わせる) 等が挙げられる。手の機能や横隔膜収縮能 (呼吸のため) といった一部の筋肉の運動は、特定の神経や筋肉の機能的電気刺激 (FES) により強化されてきた。

これまでに数多くのFES装置が開発されてきた。こういった装置における技術の最も適切な利用法に関する多くの問題を本冊子で十分に再検討することは不可能である。近々発表予定の総説の一部に、この問題に関するより詳細な情報が掲載される。

積極的リハビリテーション (身体的、職業的、心理社会的) は、脊髄損傷後の転帰改善のための治療法全般のうちの一部であり、常にそうあるべきである。

脊髄損傷のリハビリテーション戦略および実践について、発表されたエビデンスに関する詳細な内容については、 SCIRE (Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence) によるレポートをご参照いただきたい。ICORDのウェブサイト (www.icord.org) より無料でダウンロードができる。

効果が未だに明らかでない介入

脊髄損傷における主要な臨床試験のうち、完了したものは過去20年にわたり、少数だけである。それにはメチルプレドニゾロンやGM_{-1} (ガングリオシド)(Sygen社)、およびフェンシクリジン誘導体 (Gacyclidine) (GK_{-11})の神経保護作用を調べるための試験が含まれる。

こういった臨床試験は、どれも極めて正当かつ評価に値する方法で行われ、そのデータは現在もそして今後も臨床試験計画に有益なものと認められている。だが不運なことに、このような治療的介入のどれにも臨床応用として規制当局に承認されるのに有効な統計学的エビデンスが十分に見られず、世界で広く臨床業務に採用されてもいない。

以下の表は、脊髄損傷治療のために厳選された実験的方法の一部であり、試験が完了したものもあれば、前臨床の晩期段階もしくは臨床試験の早期段階にあって現在試験中であるものである。

本一覧は、長年にわたり提案されてきた実験的方法の完全もしくは総合的な一覧ではないが、続行されている試験の種類といったような知識を読者に提供する。上記のような治療的介入は、その主作用として示唆されているものにより分類されている。本表の全てのデータには変更することがある (いずれ確実に変更される)。

脊髄損傷治療における厳選された実験的方法

治療効果メカニズム	治 療 法 名	複数の試験から得られた前臨床エビデンス（脊髄損傷の動物モデルによる）	臨床的証明および販売承認の取得状況（ヒトを被験者とした適切な臨床試験手順を完了した上で）	臨床試験進捗状況	脊損患者への臨床応用
神経防護作用（修復/再生の項も参照を）	コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（MPSS）（抗炎症性コルチコステロイド）投与	脊髄損傷の動物モデルにほんのわずかな不一致が見られたが、良好	否。試験後の統計学的裏付けを除き、統計学的有意性が得られないため	完了	一部の国では応用されているが、全てではない
	GM-1（Sygen社）（神経細胞膜内のガングリオシド）投与	限定的	否。統計学的有意性が得られないため。	完了	稀に
	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン 投与	良好だが、脊髄損傷の動物モデルを用いた試験結果に幾分か不一致が見られた	否	小規模の臨床試験が1件完了。だが現在のところ再現されていない	
	GK-11（フェンシクリジン誘導体）（Gacyclidine）（グルタミン酸（興奮性）アミノ酸拮抗薬）投与	主に細胞培養試験においては良好だが、脊髄損傷の動物モデルにおいては限定的	否。試験後の統計学的裏付けを除き、統計学的有意性が得られないため	第Ⅱ相試験完了	否
	ミノサイクリン（ミノシン）（テトラサイクリン（抗生物質）および抗炎症性）投与	良好だが、脊髄損傷の動物モデルを用いた試験結果に幾分か不一致が見られた	他用途（にきび等）においては数カ国で規制当局により承認	カナダにて第Ⅱ相試験を現在実施中	否
	エリスロポエチン（EPO）（腎臓で生成されるホルモン、赤血球を増加させる、抗炎症性）	動物モデルにおいて幾分か不一致があるため、限定的	貧血など一部の血液疾患における使用は承認	前臨床；（現在のところ）脊髄損傷における臨床試験は行われていない	否
	成長（生存）因子を分泌する細胞移植	限定的だが、ニューロンが失われる中枢神経系変性疾患における潜在的利益を示唆するエビデンスが認められつつある	未	アルツハイマー型認知症患者を対象とした第Ⅰ相試験 を開始	否
修復 / 再生（神経保護作用および/または可塑性を促進する場合もある）	マクロファージの自己移植	活性化マクロファージ移植による功罪について賛否両論あるため、限定的	未	第Ⅰ相試験完了；第Ⅱ相試験は一部のみ完了（資金不足につき保留中）	否
	骨髄間質細胞（骨髄系幹細胞）移植	移植後の細胞について未だ賛否両論あるため、限定的	未	ブラジルにて第Ⅱ相試験を現在実施中	否
	イノシン、ヌクレオシドおよび筋プリンヌクレオチド	良好	未	多発性硬化症において第Ⅱ相試験を現在実施中。だが脊髄損傷においては（現在のところ）臨床試験は実施されていない	否
	セスリン（サブスタンスP拮抗薬；細胞内シグナル経路）	脊髄損傷の動物モデルを用いた試験結果に幾分か不一致が見られたが、良好	未	第Ⅰ相試験完了（毒性に関する報告なし）	否
	ロリプラム（抗うつ剤、cAMPと相互作用する細胞内シグナル経路）	良好	日本および欧州の一部で抗うつ剤としての使用は承認	他疾患においては第Ⅰ相試験および第Ⅱ相試験いずれも複数実施；（現在のところ）脊髄損傷に関しては実施されていない	否

Section 9　脊髄損傷の実験的治療法

治療効果 メカニズム	治 療 法 名	複数の試験から得られた前臨床エビデンス（脊髄損傷の動物モデルによる）	臨床的証明および販売承認の取得状況（ヒトを被験者とした適切な臨床試験手順を完了した上で）	臨床試験進捗状況	脊損患者への臨床応用
修復 / 再生（神経保護作用および/または可塑性を促進する場合もある）	中枢神経系ミエリンの抑制作用を阻害するATI-355（ノゴ）抗体	中枢神経系ミエリンが軸索成長を阻害するという強力なエビデンスがあり、良好	未	欧州にて第Ⅰ相試験を現在実施中	否
	コンドロイチナーゼ（細菌酵素、グリアにおける星状膠細胞のプロテオグリカンを分解）	中枢神経系損傷後の星状膠細胞は修復を抑制するという強力なエビデンスがあり、良好	未	前臨床；（現在のところ）脊髄損傷における臨床試験は行われていない	否
	胎児の嗅神経の皮層細胞移植	移植後の細胞について、および移植の有益性について未だ賛否両論あるため、限定的	未	無作為化比較試験などの適切な臨床試験は（現在のところ）実施されていない	否。だが中国では有料にて移植を受けられる
	鼻の嗅球のグリア細胞移植	移植の有益性について未だ賛否両論あるため、限定的	未	第Ⅰ相試験：ポルトガルにて完了；豪州にて現在実施中	否。だがポルトガルにて有料での移植例が数例あり
	シュワン細胞移植	良好	未	否	否
	ヒトの幹細胞もしくは前駆細胞移植（臍帯や神経組織などの胎児や成人の身体由来）（上記項目もご参照いただきたい）	限定的だが、前臨床試験が非常に積極的に行われる科学分野である；重要な科学的詳細の多くは未だ解明されていない（移植に適した細胞の種類、細胞の生存に関すること、細胞の分化に関すること、細胞の増殖に関すること、細胞機能制御に関すること）	未	無作為化比較試験などの適切な臨床試験は（現在のところ）未だ実施・発表されていない	否。だがロシアおよび中国にて有料での移植例が数例あり
	末梢神経梁移植	良好だが、主に機能回復があまり見られない場合の軸索の一部の解剖学的再生に限られている	否	適切な臨床試験はこれまで実施されていない。末梢神経梁のみでの脊髄再結合が治療として有益でない可能性があると、多くの研究者間で合意がなされている	否。だが台湾および南米にて有料での移植例が数例あり
中枢神経系可塑性増強（修復 / 再生の項も参照を）	積極的リハビリテーション	活動もしくは課題特殊的訓練により、中枢神経系の一部への新たな結合の促進も可能という、極めて良好なエビデンスがある	非侵襲性リハビリテーション戦略は規制当局に認められることが稀である	他の神経疾患（卒中など）の臨床試験は非常に多く実施されている	可。特に不完全脊髄損傷の場合
	体重免荷トレッドミルトレーニング	この形の課題特殊的リハビリテーションにより脊髄損傷後の（特に不完全脊髄損傷の場合）転帰が改善されるという極めて良好なエビデンスがある	未	第Ⅱ相多施設試験により、他の形の積極的リハビリテーションでは統計学的有益性が得られないことが判明；他試験を現在実施中	可。特に不完全脊髄損傷の場合
機能置換 / 機能支援（可塑性を促進することもある）	機能的電気刺激（FES）は幅広い用途で使用されており、様々な機能障害を支援している。様々な種類の特別装置がこれまでも、そして現在も開発されている。いかなる装置もその有効性は、その装置における技術の、個人特有の障害への合致度によって決まることが多い	こういった装置の使用について本レビューの中だけでは考察し切れないことが、発表されたデータにより裏付けられている。近々発表予定の総説[47,48] に、より詳細な情報が掲載される			

治療効果メカニズム	治 療 法 名	複数の試験から得られた前臨床エビデンス（脊髄損傷の動物モデルによる）	臨床的証明および販売承認の取得状況（ヒトを被験者とした適切な臨床試験手順を完了した上で）	臨床試験進捗状況	脊損患者への臨床応用
機能置換／機能支援（可塑性を促進することもある）	横隔神経の機能的電気刺激(FES)（呼吸補助のため）	良好	可。だが極めて限られた範囲での用途であることが多い	小規模の臨床試験が数件完了	少数の、重大な頸部損傷患者および無傷の横隔神経活動で可
	仙神経根の機能的電気刺激(FES)（膀胱および腸の機能促進のため）	良好	可	小規模の臨床試験で、完了しているものは非常に多い	少数の患者で可
	四肢筋の機能的電気刺激(FES)（腕や手および起立や歩行の機能改善のため）	良好	可。だが極めて限られた範囲での用途であることが多い	小規模の臨床試験が数件完了	本技術により有益となる、特定の条件において可
	ファムプリジン（4-アミノピリジン）（損傷を受けた（髄鞘を喪失した）軸索線維の伝導速度を改善させる）	良好。慢性脊髄損傷の動物モデル2種類を使用した前臨床試験によるエビデンスあり	否	無作為化比較試験(RCT) など実施された臨床試験は非常に多い。様々な臨床上のエンドポイントにより試験結果も入り混じっている。現在は多発性硬化症の試験を開発中。	承認されてはいないが、使用している個人もいる
鎮痛	ガバペンチン投与	良好	脊髄損傷による疼痛以外でも使用されている	ガバペンチンを用いて、慢性の完全脊髄損傷患者の神経障害性疼痛を減少させる試験が行われた；こういった試験には無作為化比較試験（RCT）も含まれる	承認されてはいないが、使用している個人もいる

Section 10

臨床試験への参加に同意する前に質問するべき事項

＜臨床試験参加前のチェックリスト＞

以下は、ヒト臨床試験の参加者を募集する研究者に確認するべき事項である。

このチェックリストは、臨床試験に参加するか否かの決断に際し役立つであろう。

◆1. 安全性	イエス	ノー	詳細な情報
a.今回の実験的治療によって危険なことが起こる可能性はあるか。			
b.今回の実験的治療を受けた後に、症状が悪化したり健康を害する可能性はあるか。			
c. 上記ａやｂの危険がある場合、今回の実験的治療に関連する潜在的リスクを説明してもらえるか。			
◆2. 有益性			
a.今回の実験的治療で具体的にどのような利益を受けるか説明してもらえるか。			
b.今回の実験的治療によって期待できる最大の治療効果について説明してもらえるか。			
c. 潜在的な治療効果は、どのようにして評価するか説明してもらえるか。			
d. 結果の測定方法は、評価手段として、正確かつ高感度か。			
◆ 3. 前臨床試験での証拠			
a. 今回の実験的治療が有益であることを証明する（脊髄損傷動物モデルでの）前臨床試験から得た証拠について説明可能か。			
b.これらの結果は第三者によって別個に再現されているか。			
c.もし再現されているなら、私の機能評価結果の改善方法として、研究者間で今回の治療が有効な治療標的に焦点をあてるものという意見の一致が得られているか。			
d. 異論はあるか。また､これらの議論にはこの治療 を受けないほうが良いとする何らかの正当性があるか。			
◆4. 臨床試験のプロトコル			
a. 今回のヒト臨床試験は、認定された規制当局により臨床試験として登録済みか。			
b. この臨床試験は、第何相試験にあてはまるか 。			
c. この試験に対照群は設定されているか。			
d. 私は対照群に無作為に割り当てられる可能性があるか。			
e. どれくらいの期間にわたり、結果の変化について評価されるか。			
f. 私が治療群と対照群のどちらに割りあてられたかは知らされないか。			
g. 治験責任者と試験担当者は私がどちらの治療を受けているか知ることがないか。			
◆5. 他の臨床試験への参加			
a.今回の臨床試験への参加によって脊髄損傷患者を対象とした他の臨床試験への参加が制限されるか。			
b. もし今回私が対照群に割りあてられ、今回の治療が私たち脊髄損傷症例に有効な治療法であることが後に明らかになった場合、この治療を将来受けることは可能か。			
◆6. 費用負担			
a. この治療を受けるのにお金の支払いは必要か。			
b. この研究参加によって他に生じる費用はあるか。			
c. 今回の研究参加のために生じる出費（例えば、追跡検査のための病院への交通費）は、支払われるか。			
◆7. 治療法および治験責任者に対する第三者機関の評価			
a. 今回の治療法と貴機関の評価に関して第三者のアドバイスを受けるため、（今回の臨床試験に関与 していない）何人かの研究者と臨床医の名前を教えてもらえるか。			

◆　それでは、どのような答えであるべきか

以上の質問に対して、筆者らの考える一般的な答について以下に示す。しかし、筆者らの意見にとらわれず、脊髄損傷者自身の決断として、各人がそれぞれ、潜在利益と潜在リスクを秤にかけ、十分に考えた上、参加・不参加を決めなければならない。

＊ 安全性

a. 今回の実験治療によって危険なことが起こる可能性はありますか。

【答】：イエスであるべき。100%安全であるとは誰も保証できない。しかし、前臨床試験や臨床試験の早期の相試験から、危険性に関する情報が得られるはずである。

b. 今回の実験治療後に、症状が悪化したり、健康を害する可能性はありますか。

【答】：ここもイエスであるべき。もし「リスクはほとんどない」または「皆無」と断言する答えなら疑うべきである。

c. 上記ａやｂの危険がある場合、今回の実験治療に関連する潜在的リスクを説明してもらえますか。

【答】：治験責任者は、このヒト臨床試験に伴う潜在リスクについて詳細に説明できるはずである。

＊ 有益性

a. 今回の実験治療によって具体的にどのような利益を受ける可能性があるかを説明してもらえますか。

【答】：治験責任者は、潜在的な有益性として、機能改善の軽微のものから中等度のものに至るまで説明するべきである。

b. 今回の実験治療によって期待できる最大の治療効果について説明してもらえますか。

【答】：ほぼ100%機能が戻るような劇的な回復が期待できると答えるようであれば敬遠するべきである。いかなる治療でもそのような素晴らしい結果をもたらしたという証拠はない。動物を用いた前臨床試験でも証拠が得られていない。

c. 潜在的な治療効果は、どのようにして評価するか説明してもらえますか。

【答】：治験責任者は、治療後の回復の評価で使用する多くの測定方法を説明できるはずである。

d. 結果の測定方法は、評価手段として、正確かつ高感度ですか。

【答】：治験責任者は、評価の手順の長所や限界を説明できるはずである。再度言うが、完璧というものは有り得ない。

＊ 前臨床試験での証拠

a. 今回の実験治療が有益であることを実証する（脊髄損傷動物モデルでの）前臨床試験から得られた証拠について説明してもらえますか。

【答】：治験責任者は、証拠について概要を示すことができるはずであるし、その治療法の長所や限界などを説明するべきである。

b. これらの結果は第三者によって別個に再現されていますか。

【答】：再現されたか否かはいずれもあり得る。しかし、他の複数の研究者が、この治療標的やこの治療方法の研究から類似の結果を得ているという証拠があるべきである。

c. もし再現されているなら、私の機能評価結果を改善する方法として、研究者間で、今回の治療は、有効な治療標的を取り扱っているものであるというコンセンサスが得られていますか。

【答】：コンセンサスについてはいずれもあり得る。しかし、あなたが検討している実験治療が脊髄損傷後の機能回復のための有効標的に作用し得ることを示唆する議論（例えばレビューなど）が発表されているべきである。

d. 反対意見はありますか。また､反論にはこの治療を受けないほうが良いとするなんらかの妥当性がありますか。

【答】：治験責任者は、この治療法についての賛否両論の要約を説明できるはずである。もし説明できず、治療の限界はないと主張する場合は警戒しなければならない。通常、科学者はお互いに批判的である。インターネットを使い、検討中の治療法について最近の発表を見つけて調べていただきたい（初めにwww.pubmed.govを調べてみると良い。）もしわからない生物学用語や医学用語があったら、医療介護提供者に聞いてみよう。

＊ 臨床試験のプロトコル

a. 今回のヒトでの臨床試験は、認定された然るべき規制機関により臨床試験として登録されていますか。

【答】：イエスであるべきで、治験責任者は、即座に詳細について説明できるはずである。この質問に対する答えが曖昧なら、注意しなければならない。

b. この臨床試験は、第何相試験ですか

【答】：即座に、あなたが望むだけ詳しい情報が提供されるべきである。

c. この試験に対照群は設定されていますか。

【答】：イエスであるべき。イエス以外の答えの場合、その試験は、第Ｉ相試験（安全性のみの試験）の非盲検試験のはずである。さらに、もし、第Ｉ相試験でない場合は、このヒトでの試験は、臨床試験ではない可能性があるので警戒するべきである。

d. 私は対照群に無作為割り当てをされる可能性が

ありますか。

【答】：答は第Ⅲ相試験の場合、イエスである。もし、イエスでなかったら、有効な臨床試験ではない可能性がある。

e. どれくらいの期間にわたり、結果としての変化について評価されますか。

【答】：治療の後、最低６ヶ月から１年ぐらいのはずである。最初の数週間は拘束される可能性があり、このため入院を伴うことがある。それ以降何ヶ月間かは評価を受けるために指定された時期に通院が要求されるであろう。いったん治験の参加に同意をしたら、たとえ利益がないと感じても、進んで臨床試験のすべてのプロトコルに従うべきである。中止する参加者は、時宜を得た臨床試験の完了の障害となってしまう。

f. 私が治療群と対照群のどちらに割り付けられたかは知らされないことになっていますか。

【答】：身体的に可能なら、イエスのはずである。もしイエスでない場合は、第Ｉ相試験のはずである。さらに、もし第Ｉ相試験でないのなら、有効な臨床試験ではないので慎重になるべきである。時に止むを得ずどちらの群に入っているか知ってしまう場合があるが、データ解析が完了するまで、治療群と対照群のいずれに入っているかについて検査担当者に明かさないことが求められるはずである。

g. 私がどちらの治療を受けているかは、治験責任者と検査担当者に知らされないことになっていますか。

【答】：第Ｉ相試験でない限り、答えは、はっきりイエスでなければならない。もしイエスでなかったら、有効な臨床試験とは言えないので、慎重になるべきである。

＊ 他の臨床試験への参加

a. 今回の臨床試験への参加によってSCI患者を対象とした他の臨床試験への参加が制限されますか。

【答】：イエスの可能性がある。治験責任者は、将来どのような臨床試験に参加できないか概略を示すことができるはずである。

b. もし今回私が対照群に組み入れられ、今回の実験治療が私の脊髄損傷症例に有効な治療法であるということが最終的に明らかになった場合、この治療を将来受けることは可能ですか。

【答】：イエスのはずである。ただし、あなたの脊髄損傷の状態が変わらない場合に限りである。または、現時点ですでに損傷後のある一定期間を超過してしまっているため、治療の期間に制限が無い場合に限りである。一般的に、監督官庁によって、ある実験治療法が臨床使用のものとして認可された後、あなたはその治療を受けることが可能となる。

費用負担

a. この治療を受けるのにお金の支払いは必要ですか。

【答】：この答えはノーである。もし、イエスだったら、有効な臨床試験ではないので、慎重になるべきである。

b. この研究参加によって生じる費用は他にありますか。

【答】：臨床試験のプログラム関連の費用を負担する必要はない。しかし、現在の標準的な治療については、あなた自身または健康保険が負担しなければならない場合がある。

c. 今回の研究参加のために生じる出費（例えば、追跡検査のための病院への交通費）は、支払われますか。

【答】：イエスである。

＊ 治療法および治験責任者に対する第三者機関による評価

a. 今回の治療法と貴機関の評価に関して第三者のアドバイスを受けるため、（今回の臨床試験に関与していない）何人かの研究者と臨床医の名前を教えてもらえますか。

【答】：イエスのはずである。インターネットで今回の研究や治験責任者の信頼性を簡単に確認することができる。

Section 11

主要専門用語の解説

ASIA(アメリカ脊髄損傷協会)：SCI（脊髄損傷）の治療を行なう医師およびその他医療専門家の集団。詳細についてはASIAのウェブサイトを参照のことのこと（www.asia-spinalinjury.org）。

ASIA 分類（AIS)：完全・不（完）全、および脊髄損傷の重症度について明記している。ブックレットと研修マニュアルはASIAから入手できる。このブックレットと研修マニュアルには、AISおよび臨床評価のプロトコルがまとめられている。

（www.asia-spinalinjury.org/publications/index.html）

ASIA-A：仙髄S４－５レベルに運動・知覚機能が全くないもの。AIS-Aとしても知られる。

ASIA-B：S４－５を含む神経学的損傷レベルより下位に何らかの知覚機能を残しているが運動機能がない。AIS-Bとしても知られる。

ASIA-C：神経学的損傷レベルより下位に何らかの運動機能は残っているものの、主要筋群の半分以上が筋力３未満であるもの。これは非機能と分類(図１)される。AIS-Cとしても知られる。

ASIA-D：神経学的損傷レベルより下位に何らかの運動機能を残しており、主要筋群の半分以上が筋力３以上であるもの。これは機能と分類(図１)される。AIS-Dとしても知られる。

ASIA-E：運動・知覚機能ともに正常なもの。AIS-Eとしても知られる。

ASIA評価は、International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury（ASIA International Standards）の基礎となるものである。

この評価を行なうには、患者を仰向けに寝かせ、知覚については、身体の両側それぞれ28の皮膚分節でライトタッチとピンプリックに対する反応を数値化して程度を表し、運動については、身体の両側それぞれで代表的な10の（主要）筋群での収縮力を数値化して程度を表すことになる。

代表的な筋群とは、特定の脊髄レベルにより主に指定されるもので、この特定の脊髄レベルは、両側の上肢で各５つのレベル（C5－T1）と両側の下肢で各５つのレベル（L2－S1）である。

ASIA運動スコア：各脊髄レベルが支配する特定の筋群を指定して計算するもので、０（検出可能な収縮が無し）から５（能動運動を有しかつ最大抵抗に抗して全可動域を有す）までのスコアで評価する。C５－T１およびL２－S１に対してテストし、左右それぞれ10段階で評価し、満点の場合は合計100点になる。

下肢運動スコア(LEMS)は、脚部と足部の筋肉について、50点満点中の運動スコアを示すものである。上肢運動スコア(UEMS)は、腕部と手部の筋肉について、50点満点中の運動スコアを示すものである。

運動レベルを決定するには、主要筋群(key muscle group)に３以上の筋力があり、ひとつ上位の髄節の主要筋群が正常（＝５）という髄節を指標に、最も尾側（最下位）のレベルとする。

ASIA知覚スコア：各脊髄レベルの皮膚文節上の箇所をテストして計算するもので、C２－S４－５について、表在触覚（light touch sensation）とピン痛覚（pinprick sensation）の両方をテストする。各箇所を０（消失）、１（異常）、２（正常）により評価する。

このテストにより、最大点の場合、表在触覚（light touch sensation）とピン痛覚（pinprick sensation）の合計は、左右それぞれ計56点、総得点が112点となる。

知覚レベルを決定するには、表在触覚（light touch sensation）とピン痛覚（pinprick sensation）の双方ともに２／２の正常値を有す、最も尾側の皮膚分節に相当する髄節レベルとする。

◆ア　行

アストロサイト(星状神経膠細胞)：グリアを参照。

医薬品製造管理および品質管理基準(GMP)：製剤原料（医薬品の活性成分、APIsとしても知られる）、製剤（ヨーロッパでは、メディシナル製品として知られている）、体内診断薬、体外診断薬、および食品について、製造に関わる規制、規約、ガイドラインの規定。アメリカでは、GMPは、「cGMPs」と呼ばれ、医薬品の製造と品質管理の運営管理するためのGMPは世界中で認められている用語である。

運動学的(な)：ヒトの体の一部または全体の可能な動作に関係している。動作の運動学的な分析は、かなり専門的な評価法であり、コンピューターの作図（CGI）の進歩によりより簡単で、より速い評価が可能になるだろう。

運動・知覚機能の一部残存領域(ZPP)：完全SCIの場合のみに使い、障害のある運動機能または知覚機能が一部残存している神経学的損傷レベルより下の髄節をいう（必ずしもすべてではないが、多くの場合、神経学的レベルの２～３髄節以内）。

運動誘発電位：誘発電位を参照。

栄養補助食品：精製あるいは抽出によって作られた非医薬品物質で、健康改善のための化合物を補給するために経口摂取される。栄養補助食品は、市販前や市販後に政府の健康担当省の規制や承認を受けないものもある。栄養補助食品は食品の特定の成分であり、例えば魚由来のオイルであるオメガ-３は、サケやその他の冷水魚から得られる。

オリゴデンドログリア：グリアを参照。

◆カ　行

可塑性：中枢神経の機構の中で起きる変化のこと。例えば、中枢神経の損傷後にニューロンとグリアに起こる構造の変化や、接続（例えば神経回路）の変化、学習やトレーニングの効果で特定の機能をコントロールしている中枢神経領域に対する変化。

中枢神経の可塑性の一般的で驚くべき効果は、外傷の後で繰り返しトレーニングすることで元々あった機能が、ある位置から別の位置に「移動」できることである。

可塑性の概念は、分子的・機能的事象に応用することができる。それ自体の現象は、複雑で、組織化のレベルに多く関与している。例えば、新たに成長した神経回路の出現を介し、適応戦略または代替戦略が発現する。

肝心なことは、成人の中枢神経は、固定された不変の神経結合をもつ「頑丈な配線」ではないことである。無傷あるいは損傷を受けた脳や脊髄における神経可塑性を促進する条件について必ずしも全てが明らかになってはいない。成人の脳や脊髄で起こっている神経発生、すなわち新しい神経細胞の形成は、高齢になるまで長く続いているという証拠がある。

偏り：臨床試験の結果から、治療効果（治療的利益）を推定する際の、計画、実施、分析、解釈に関連する要因の傾きのことであり、この傾きにより、真値が異なってしまうこと（例えば、正当な証拠が存在しないのに、ある利益を主張すること）。

可動域：腕や足で、動かすことのできる関節または一連の関節を空間、距離、角度で表す。

偽手術処置：被験者は外科的処置を受けるが、実験的介入を受けない。

機能的電気刺激(FES)：脊髄から生じている末梢神経に対する電気刺激を応用した治療法。１つの応用法として、弱って麻痺した筋肉が機能的に目的を持って動けるように特定の末梢神経に対しFES刺激を行う方法がある。（例、呼吸のための横隔神経のFES）

機能的自立度評価法(FIM)：受傷後の障害の重症度の記録。18項目のFIMが統計的・臨床的に異なった２つの指標を定義する。13の項目が運動機能の障害を定義する。５つの項目が認知機能を定義する。FIMは、脊髄損傷など特定の障害のために特別に考案されたものではない。

機能回復：日常的に普通に行われる動作、活動あるいは、仕事を行うのに改善された変化。

筋電図検査(法)（EMG）：筋の活動（例:収縮）に伴う電気信号を記録する。

グリア：中枢神経系のインパルス非伝導性の細胞。グリア細胞の基本的な機能は、ニューロンを物理的に支えること。他の機能は、脳の内部の環境を制御し、ニューロンやシナプスの周りの液体を制御し、神経細胞に栄養を与えることである。

グリアは、発育にとって重要な役割をもち、発達の初期の段階でニューロンの走行を導き、軸索と樹状突起の成長を調整する分子を生成する。これらの同機能は脊髄や脳の障害修復のために重要だろう。

中枢神経の中には主に３つのタイプのグリアがある。アストロサイト、マイクログリア、オリゴデンドロサイトである。

アストロサイトは、脊髄損傷の後で興奮型（活性型）に変化でき、さらにダメージを受けるのを制御することで保護的な役割を持つだろう。しかしこの活性型のアストログリオシスは修復も阻害してしまうと思われる。

マイクログリアは中枢神経内で、血流中のマクロファージと同様の機能を持つ。それらは、脊髄や脳を外からの物質や細胞から守り、死んだ細胞や死にかけた細胞を中枢神経系から取り除く。

オリゴデンドロサイトは、軸索の周りのミエリン鞘を形成する。ミエリンは、軸索に沿ったインパルスの電気伝導性を増すが、成人期の軸索の自発的な成長も制限する（一般的には良い考え）。脊髄損傷の後ではミエリンの存在は、機能的な修復を阻害するだろう。末梢の運動軸索または感覚軸索を取り囲むミエリンは、損傷の後の軸索の修復を阻害しないシュワン細胞によって形成されている。

痙性：脳や脊髄の損傷後に起き、不随意に筋緊張が増加し、筋肉の強直が起きる。特徴には、腱反射の増加、受動的伸展に対する抵抗、折りたたみナイフ現象、間代性痙攣（クローヌス、筋肉の収縮と弛緩を非常に早く交互に繰り返すことが特徴の手足の動き）などがある。間代性痙攣（クローヌス）は脊髄損傷後に痙性がある患者でしばしば観察される。

さらに科学的に定義すると、痙性とは、速度依存性で筋肉が受動的伸展に対して増大する抵抗性である。言い換えれば、痙性の筋肉が伸ばされると、筋肉を動かすのは通常に比べ困難で、筋肉の伸展が速くなればなるほど、筋肉を動かすのが困難になる。

◆サ　行

四肢マヒ（quadriplegia、tetraplegia)**：**脊髄損傷によって、上肢、胴体、下肢、および骨盤内臓器の障害を伴い、運動機能と知覚機能またはいずれか一方が消失している状態を示す用語。C８以上のレベルで損傷を受けていることになる。

シュワン細胞：グリアを参照。

小グリア（マイクログリア）**：**グリアを参照

自律反射不全：通常、マヒレベルより下位で生じ、疼痛や不快に反応して自律神経反射が起こり、突然、重度の血圧上昇を引き起こす。自律反射不全は、継続する内科的合併症であり、この合併症はT６以上で損傷を受けている脊髄損傷者に起こることがきわめて多く、通常、損傷後４～６ヶ月経過してから生じる。

一般的に、膀胱や腸の過度の拡張により起こり、多量の発汗や顔面紅潮として現れ、目を開けていられないほどの頭痛を伴うこともある。自律反射不全は、医学的な緊急事態であり、治療を行なわないと死亡することがある。

伸延：重なった椎体を引っ張って離す行為。

神経障害性疼痛：大抵は、灼熱痛、刺すような刺激痛、電気ショックのような感覚を慢性的に感じ、あるときにはそれらを同時に感じる。「普通の」痛みは、痛覚神経のみが刺激されるが、神経障害性疼痛では、

痛覚神経と同じ場所にある非痛覚神経（触覚、温度覚）の両方が刺激され、通常では脊髄や脳が受けないと考えられる信号が発生している。

脊髄損傷の後では、神経障害性疼痛の生じる位置は、損傷レベルより上で残存知覚がある領域内、すなわち「損傷レベルより上位」、神経根あるいは脊髄内で発生すると考えられる位置、すなわち損傷レベルと同位の「損傷レベル」、または中枢性疼痛として知られるもので明らかに脊髄内や脳内から由来する「損傷レベルより下位」である。

神経障害性疼痛の特徴は、軽く触れたような通常の弱い刺激に反応してしまう疼痛の認識であり、異痛（アロディニア）と呼ばれる。

診断：徴候・症状の一群、症候群、またはカテゴリーに分類すること。診断のプロセスの結果として到達する決定でもあり、患者を検査して得られた情報を評価し、徴候・症状の一群、症候群、またはカテゴリーに分ける。

脊髄円錐：脊髄の末端。脊髄円錐は第一腰椎(Ｌ１)の付近から始まる。脊髄が終わったのち、腰髄と仙髄の神経は脊髄神経として脊柱管内で垂れ下がるように続いており、これを馬尾〔ﾊﾞﾋﾞ〕と呼ぶ。

脊髄損傷自立度評価法（SCIM）：日常生活動作や運動機能を評価する尺度で、脊髄損傷の評価に関しては、機能的自立度評価法（FIM）より敏感で正確であるように思われる。SCIMは、二度三度繰り返し検討されてきたが、さらに改良するために複数の国で研究が進められている。

SCIMは、脊髄損傷のために特別に開発されたもので、100点の障害尺度からなる。SCIMでは18種類の動作に注目しているが、以下の内容に関するものからなる。

セルフケア（食事、入浴、着替え、身づくろい）―　最大20点

呼吸および排泄管理（呼吸、膀胱、腸、トイレ使用）―　最大40点（臨床的に重視）

可動性（ベッドで、移動、屋内外、車椅子、歩行）―　最大40点

脊髄損傷(SCI)の完全と不(完)全：SCIの全体的重症度を述べる用語。専門的には、SCIは、仙髄（最も尾側）の運動と知覚の残存機能がみとめられない場合、完全SCIに分類される。したがって、不（完）全とは、最下位の仙髄のレベル（Ｓ４-５）に何らかの運動と知覚の残存機能がみとめられるものである。不完全SCIの場合、残存機能の程度は損傷後、大幅に変動する可能性がある。

脊髄損傷の神経レベル：一般的に体の両側で正常の知覚機能と運動機能を持った脊髄の最も低い髄節。しかし、脊髄レベルでは、正常の機能だけでなく、残存した知覚・運動機能についても体のそれぞれの側で違いがしばしば見られる。４つ以上の異なった髄節が神経レベルの決定から同定され、これらの髄節のそれぞれは、別々に記録されシングルレベルの記述子は用いられていない。注意：脊柱損傷のレベルは脊髄損傷の神経的レベルと対応しない場合がある。

前臨床：ヒト臨床試験に入る前に行われる科学的な実験について使われる用語。病態（例えば脊髄損傷）の動物モデルを使ったin vivo〔生体内〕の研究や、適当な標的細胞を培養した系で行なうin vitro〔生体外〕の研究のこと。

◆タ　行

体感覚性誘発電位：誘発電位を参照。

対照群：比較するための群であり、この群は試験用の実験的治療を受けない。対照群は、プラセボ投与または別の治療を受ける、あるいはSCIに対する現在の標準治療やケア以外には何も受けない。実験的治療群と対照群とで被験者の結果を比較する。対照群を設けることで、研究者は、SCIの治療にとって、新しい実験的治療が臨床的（機能的）利益を供するものであるか否かを統計的に判断することができる。

脱臼：脊柱における椎骨同士の通常の関係が障害される、または乱れること。

代替エンドポイント：臨床的（機能的）エンドポイントにより、患者の臨床的最終結果を予測することができるが、この臨床的（機能的）エンドポイントの代用となるような薬物生物活性を指標とすること。代替の標識（指標）を使用することにより、臨床的エンドポイントに達するのを長期間待たずとも、薬物の有効性の有無が示されるだろう。正確な代替指標（標識）を特定することで、臨床試験で有益性を見出す時間を短縮することができる。代替エンドポイントは第Ⅱ相試験で用いられる。

中枢神経系(CNS)：脳と脊髄のこと。情報は末梢神経系(PNS)の神経を通ってCNSから伝導され、CNSに伝導される。

椎間板ヘルニア：椎体間に有る椎間板の一つが脊髄に突出すること。神経根の信号を圧迫するので、痺れ、痛み、筋肉の衰弱を起こす。

対マヒ：上肢より下の機能の消失に関する用語。胴体と下肢の両方または一方の運動機能や感覚機能の消失を含む。対マヒは、Ｃ８より下位の脊髄損傷で起こり、脊髄円錐や馬尾（脊柱枝内の神経組織）の損傷も含まれる。

電気生理学的検査：身体機能と電気的現象との関係を検査する方法。身体機能と電気的現象との関係には、末梢神経または中枢神経(CNS)の電気刺激の作用、器官と組織からの電流発生および電流の治療的利用などがある。

疼痛：神経障害性疼痛を参照。

◆　ナ　行

日常生活動作(ADL)：セルフケア、コミュニケーション、移動などに関する動作。例えば、着衣動作や食事、その他自立生活に必要なスキルなど。

日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議(ICH)：ICHは製品の認可に関する科学的、技術的な側面を議論するために、医薬品業界の専門家とヨーロッパ、日本、北米の政府の医薬品担当者が集まった会議である。その目的は、医薬品の認可のための技術的なガイドラインや必要条件の解釈や適用を一致したやり方で推進することである。そのようなハーモナイゼー

ションの目的は、ヒト、動物、物的資源の経済的で倫理にかなった利用、グローバルな開発に不必要な遅れを生じさせないため、品質の保証、安全性と有効性、公衆の健康を維持するために守らなければならない規制を保ちながら新薬の有用性を高めることである。www.ich.org.

ニューロン：脳、脊髄、末梢神経を形成するインパルス伝導性細胞（神経細胞とも呼ぶ）。感覚ニューロンは、感覚器官（例えば皮膚や筋肉で）からの情報を中枢神経に中継し、運動ニューロンは、中枢神経からの刺激を筋肉と分泌腺に運び、介在ニューロンは、中枢神経（脳と脊髄）内の感覚ニューロンと運動ニューロン間で刺激を伝達する。

典型的なニューロンは、樹状突起（刺激を受け取り内側に伝える繊維質）、細胞体（樹状突起からの入力を受け取る有核体）、軸索（細胞体からの神経刺激を軸索末端に送る繊維質）から成る。軸索と樹状突起は、神経線維と呼ばれることがある。

刺激は、シナプスを通って軸索端末から放出された神経伝達物質によって中継される（たとえば筋肉細胞のニューロン間あるいはニューロンと効果細胞間の接合部）。大きな軸索は、グリア細胞によって形成されたミエリン鞘によって隔離されている。（グリアを参照）

◆ハ　行

馬尾症候群：進行性の神経性症候群で、この特徴は、腰痛、便失禁、尿失禁であり、神経学的欠損がみられる場合もある。神経学的欠損は軟組織と硬組織の増殖が原因で、この増殖は腰仙椎骨や椎間板の損傷に伴うことが多い（脊髄円錐も参照のこと）。

バランス：重力に対して、静的（例：静止状態）・動的（例：歩行時）ともに身体の平衡を保つ能力。

ピアレビュー：原稿や交付申請などの学術的な仕事について、著者が科学的な基準に合致しているかどうか、同じ分野の専門家が読んで審査すること。

皮膚分節：知覚神経線維が支配する皮膚領域のこと。知覚神経線維は１本の脊髄神経を通って既知の脊髄レベル（髄節）で脊髄に入る。人体の皮膚分節地図（図２を参照）が作成されており、身体の各部で知覚の残存を評価するのに用いられる。

非盲検（オープンラベル）：臨床試験の参加者が受けている治療について研究者と参加者の両方が知っていること。盲検も参照。

浮腫：体液貯留のことで、外傷後に炎症過程の一部として起きることが多い。

不（完）全脊髄損傷：完全及び不完全脊髄損傷を参照。

プラセボ：効果を調べる薬物や処置法と外見上は全く同じであるが、被験障害に対して生理的（機能的）に有益な効果のな無いもの。

プラセボ効果は、実験的な処置の実施後、または薬物の投与後に起きる、身体的あるいは感情的な変化のことであり、生理学的な作用の結果ではない。この変化は、短期間の有益性があり、臨床試験の参加者の期待、または処置を行う研究者の期待、または両者の期待が一緒になってより正確に反映される。プラセボあるいは偽手術は、実験的治療による心理的効果と生理的効果とを区別するのに役立つ。

プロスペクティブ：臨床試験の用語。実験的治療の効果を「前向きに」研究することで、被験者群の結果について、時間を遡って研究するレトロスペクティブ研究とは反対の手法である。

プロスペクティブ研究においては、データを集めて解析する方法は、研究が始まる前に決められたプロトコルによって進められる（プロスペクティブ）。患者は次々に実験群あるいは、対照群に無作為に登録され、結果はプロスペクティブ（前向きに）に集められる。プラセボ、RCTを参照せよ。

ヘルシンキ宣言：ヘルシンキ宣言は、人体実験に関わる医療界に向けた一連の倫理的原則で、世界医師会によって作成された。1964年の6月に初めて採択され、それ以降何度も修正されてきた。医学研究を含む医師の手引きに関する勧告は、www.wma.net/e/policy/b3.htmで見ることができる。（ベルモントレポートも参照）

ベルモントレポート：前米国保健教育福祉省（United States Department of Health, Education, and Welfare、改名後に、 the Department of Health and Human Services）が作成した報告書であり、「研究対象者の保護のための倫理原則とガイドライン」という表題が付く。テキストは次のサイトで入手できる。www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm

ヘルシンキ宣言も参照のこと。

歩行：歩くこと。歩行器や松葉杖などの補助器具使用の有無は問わない。

補助器具、適応器具、支持器具、保護器具：作業や移動を行なうのを助ける様々な用具や装置。

◆マ　行

マイクロボルト、ミリボルト：マイクロボルトは、100万分の1ボルト。ミリボルトは、1000分の1ボルト。

ミエリン：グリアを参照。

無作為化比較試験：臨床試験で実験的治療群か対照（プラセボ）群に無作為に割り当てる臨床試験。重要な臨床試験（例：第Ⅲ相試験）の全相で用いられるプロトコルである。

盲検化評価：臨床試験において、評価者が特定の被験者が実験群と対照群のいずれに割り当てられているかを知ることなく、または尋ねることなく行なう評価。盲検化評価は、実験的治療の結果を分析する際に偏りを減らすために重要とされる。次のような異なるレベルの盲検化がある。

単盲検試験：治験責任医師と被験者のいずれか一方が知らされない。

二重盲検試験：治験責任医師と被験者の双方とも知らされない。施設内スタッフまたはスポンサー企業は、各被験者が臨床試験中に受ける治療内容を知っている。理想的な盲検化は、個人の経験、見掛け、タイミングまたは投与方法によって、被験者、治験責任医師、研究スタッフ及び臨床スタッフのいずれにも見分けられないよう保証されていることであろう。

非盲検試験（オープンラベル）も参照のこと。

◆ヤ行・ラ行

薬物動態：薬物が体内でどう変化していくかの研究。吸収に必要な時間、組織内への分布、代謝の形式と範囲、分解と排泄の様式について詳細に研究する。

薬力学：薬物の生化学的・生理的効果、薬物の効くメカニズム、薬物濃度と効果の関係に関する研究。

誘発電位：無痛の電気的または磁気的な刺激を（頭皮上の表面電極を経て）脳や末梢神経に与えたときに反応して発する電気的信号を記録して得るもの。

例えば、体感覚性誘発電位(SEPまたはSEEP)は、末梢神経（例：脚の神経）への刺激に反応したものを、脳の感覚野の上を覆っている頭皮表面から得て記録する信号であり、体感覚性誘発電位によって、知覚刺激を伝導するCNS経路の機能的活動を調べる。

運動誘発電位（MEP）は、無痛の電気的または磁気的な刺激を（頭皮表面から）運動野に与え、反応した末梢神経または筋から得て記録する信号であり、運動（動作）コマンドを伝導するCNS経路の機能的活動を調べるものである。

臨床エンドポイント：臨床試験において、特定した帰結または目標とした帰結のことで、患者（被験者）の感情、機能または生存の評価に基づく。臨床試験の結果は一般に、臨床エンドポイントに達した被験者の人数を、実験的治療群と対照群とで比較し、統計的に有効な差をもって評価するものである。

臨床試験：ヒトを対象とした研究で、新しい治療法や新薬の有効性を決定するために行なう。第4部を参照のこと。

Section 12

参考文献

1 Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102007

2 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 advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102008

3 Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102009

4 Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP Panel: Clinical trial design. Spinal Cord advance online publication, 19 Dec 2006; doi:10.1038/sj.sc.3102010

5 for examples, see www.campaignforcure.org/globalsum.htm

6 Marino R, Barros T, Bioering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (6th ed). Journal of Spinal Cord Medicine 2003 26 (Suppl 1): S49-S56.

7 Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D, Ditunno J, Dudley G, Elashoff R, Fugate L, Harkema S, Saulino M, Scott M. Spinal Cord Injury Locomotor Trial Group. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. Neurology. 2006 Feb 28;66(4):484-93.

8 Segal JL, Hayes KC, Brunnemann SR, Hsieh JT, Potter PJ, Pathak MS, Tierney DS, Mason D. Absorption characteristics of sustained-release 4-aminopyridine (fampridine SR) in patients with chronic spinal cord injury. The Journal of Clinical Pharmacology 2000; 40:402-9.

9 Halter JA, Blight AR, Donovan WH, Calvillo O. Intrathecal administration of 4-aminopyridine in chronic spinal injured patients. Spinal Cord 2000; 38:728-32.

10 Shapiro S, Borgens R, Pascuzzi R, Roos K, et al. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a Phase 1 trial. Journal of Neurosurgery: Spine 2005; 2:3-10.

11 Clifton GL, Donovan WH, Dimitrijevic MM, Allen SJ, et al. Omental transposition in chronic spinal cord injury. Spinal Cord 1996; 34:193-203.

12 Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Zelig G, et al. Clinical experience using incubated macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: Phase I study results. Journal of Neurosurgery: Spine 2005; 3:173-181.

13 Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 2001; 344:710-719.

14 Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Annals of Neurology 2003; 54:403-414.

15 Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. Journal of the American Medical Association 1984; 251:45-52.

16 Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the second national acute spinal cord injury study. New England Journal of Medicine 1990; 322:1405-1411.

17 Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal injury randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association 1997; 277:1597-1604.

18 Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury: a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. New England Journal of Medicine 1991; 324:1829-1838.

19 Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, Poonian D. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. Spine 2001; 26: S87-S98.

20 Potter, P.J., K.C. Hayes, J.L. Segal, et al., Randomized double-blind crossover trial of Fampridine-SR (sustained release 4-aminopyridine) in patients with incomplete spinal cord injury. Journal of Neurotrauma 1998. 10: 837-849.

21 Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, Jackson AB, Lammertse D, Potter P, Sipski M, Cohen R, Blight A. Phase 2 trial of sustained-release Fampridine in chronic spinal cord injury. Spinal Cord, 2006 in press.

22 for example, the NASCIS 2 trial (see 16, above)

23 for example, the comparison of high and low dose methylprednisolone in the first NASCIS trial (see 15, above)

24 www.wma.net/e/policy/b3.htm

25 www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm

26 www.ich.org

27 www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

28 Freeman TB, Vawter DE, Leaverton PE, Godbold JH, Hauser RA, Goetz CG, Olanow CW. Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. New England Journal of Medicine 1999. 341: 988-992.

29 Rascol, O., Assessing the risk of a necessary harm: placebo surgery in Parkinson disease. Neurology 2005. 65: 982-983.

30 The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. New England Journal of Medicine 1985. 313: 1191-200.

31 Blaustein DM, Zafonte RD, Thomas D, Herbison GJ, Ditunno JF, Jr. 1991. Predicting recovery of motor complete quadriplegic patients: twenty-four-hour versus 72-hour motor index scores. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 72: 786.

32 Burns AS, Lee BS, Ditunno JF Jr, Tessler A. Patient Selection for Clinical Trials: The reliability of the early spinal cord injury page 39 examination. Journal of Neurotrauma 2003 20: 477-482

33 Curt A, and Dietz V. Electrophysiological recordings in patients with spinal cord injury: significance for predicting outcome. Spinal Cord 1999 37: 157-165.

34 Metz GA, Curt A, van de Meent H, Klusman I, Schwab ME, Dietz V. Validation of the weight-drop contusion model in rats: a comparative study of human spinal cord injury. Journal of Neurotrauma 2000 17: 1-17.

35 Fehlings MG, Rao SC, Tator CH, Skaf G, Arnold P, Benzel E, Dickman C, Cuddy B, Green B, Hitchon P, Northrup B, Sonntag V, Wagner F, Wilberger J. The optimal radiologic method for assessing spinal canal compromise and cord compression in patients with cervical spinal cord injury. Part II: Results of a multicenter study. Spine 1999 24: 605-613

36 Bono CM, Vaccaro AR, Fehlings M, Fisher C, Dvorak M, Ludwig S, Harrop J. Measurement techniques for lower cervical spine injuries: consensus statement of the Spine Trauma Study Group. Spine 2006 31: 603-9.

37 Miyanji F, Furlan JC, Aarabi B, Arnold PM, Fehlings MG. Correlation of MRI findings with neurological outcome in patients with acute cervical traumatic spinal cord injury: A prospective study in 100 consecutive patients. Radiology 2006 (in press).

38 Schwartz ED, Duda J, Shumsky JS, Cooper ET, Gee J. Spinal cord diffusion tensor imaging and fiber tracking can identify white matter tract disruption and glial scar orientation following lateral funiculotomy. Journal of Neurotrauma 2005 22:1388-1398.

39 Catz A, Itzkovich M, Agranov E, Ring H, Tamir A. SCIM—spinal cord injury independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions. Spinal Cord 1997;35:850-856.

40 Catz A, Itzkovich M, Tesio L, Biering-Sorensen F, Weeks C, et al. A multi-center international study on the spinal cord independence measure, version III: Rasch psychometric validation. Spinal Cord 2006 44 (in press).

41 Itzkovich M, Tamir A, Philo O, Steinberg F, Ronen J, Spasser R, Gepstein R, Ring H, Catz A. 2003. Reliability of the Catz-Itzkovich Spinal Cord Independence Measure assessment by interview and comparison with observation. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2003 82: 267-272.

42 Morganti B, Scivoletto G, Ditunno P, Ditunno JF, and Molinari M. Walking Index for spinal cord injury (WISCI): criterion validation. Spinal Cord 2005 43: 43-71.

43 van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2005 86: 190-196.

44 Bracken MB et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second national acute spinal cord injury study. Journal of Neurosurgery 1992; 76: 23–31.

45 Bracken MB et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow-up. Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. Journal of Neurosurgery 1998; 89: 699–706.

46 Tadié M et al. Early care and treatment with a neuroprotective drug, gacyclidine, in patients with acute spinal cord injury. Rachis 2003; 15: 363–376.

47 Kirshblum, S. New rehabilitation interventions in spinal cord injury. 2004. J Spinal Cord Med. 27:342-50

48 Gaunt RA, Prochazka A. 2006. Control of urinary bladder function with devices: successes and failures. Prog Brain Res. 152:163-94

■ ICCP について

ICCP（脊髄損傷治療のための国際キャンペーン）は、下記の各国の脊髄損傷ファンドからなる活動団体である。次頁にある各国の専門家パネルにより「脊髄損傷の臨床試験に関するガイドライン」を2006年12月にNature社のSpinal Cord誌に発表した（同誌のホームページから全文を無料でダウンロードできる）。それに引き続き2007年３月に発表されたのが、当事者・家族向けのこのガイドブックである。

ガイドライン編集に当たっては日本せきずい基金も１万2000ドルを拠出した。

日本語版への翻訳には赤十字語学奉仕団の皆様に全面的にお世話になり、慶応大学の中村雅也先生にもご助力いただいたことを記して感謝したい。　〔2007年10月　日本せきずい基金事務局〕

ICCPメンバー ウェブサイト
〔2007年3月現在〕

Christopher Reeve Foundation: **www.christopherreeve.org**

Institut pour la Recherche sur la Moëlle épinière et l'Encéphale: **www.irme.org**

International Spinal Research Trust: **www.spinal-research.org**

Fondation internationale pour la recherche en paraplégie: **www.irp.ch**

Japan Spinal Cord Foundation: **www.jscf.org**

Miami Project to Cure Paralysis: **www.themiamiproject.org**

Neil Sachse Foundation: **www.nsf.org.au**

Paralyzed Veterans of America: **www.pva.org**

Rick Hansen Foundation: **www.rickhansen.com**

【ICCPパネルメンバー】

John D Steeves[a]
James W Fawcett[b]
Mark H Tuszynski[c]
Daniel Lammertse[d]
Armin EP Curt[a]
John F Ditunno[e]
Peter H Ellaway[f]
Michael G Fehlings[g]
James D Guest[h]
Naomi Kleitman[i]
Perry F Bartlett[j]
Andrew R Blight[k]
Volker Dietz[l]
Bruce H Dobkin[m]
Leif A Havton[m]
Robert Grossman[n]
Deborah J Short[o]
Masaya Nakamura[p]〔日本〕
Hiroyuki Katoh[p]〔日本〕
William P Coleman[q]
Manuel Gaviria[r]
Alain Privat[r]
Michael W Kalichman[s]
Cynthia Rask[t]

【著者の所属機関】

a. ICORD, University of British Columbia & Vancouver Coastal Health Research Inst., 2469-6270 University Blvd. Vancouver, BC, V6T1Z4, Canada
b. Cambridge University Centre for Brain Repair, Robinson Way, Cambridge CB2 2PY, UK
c. Center for Neural Repair, University of California at San Diego, La Jolla, CA 92093, USA
d. Craig Hospital, 3425 South Clarkson Street, Englewood, CO 80113-2811, USA
e. Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, 132 South 10th Street, Philadelphia, PA 19107 USA
f. Department of Movement & Balance, Div. of Neuroscience & Mental Health, Imperial College London, Charing Cross Campus, St Dunstan's Road, London W6 8RP, UK
g. University of Toronto, Krembil Neuroscience Center, Head Spine and Spinal Cord Injury Program, Toronto Western Hospital, 399 Bathurst St. Toronto Ontario M5T 2S8, Canada
h. Department of Neurological Surgery and the Miami Project to Cure Paralysis, Lois Pope LIFE Center, 1095 NW 14th, Miami, FL, 33136, USA
i. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, 6001 Executive Blvd, Bethesda MD 20892-9525, USA.
j. Queensland Brain Institute, Ritchie Bldg 64A, Univ of Queensland, St Lucia QLD 4072, Australia
k. Acorda Therapeutics, 15 Skyline Drive, Hawthorne, NY 10532, USA
l. Spinal Cord Injury Center, Balgrist University Hospital, Forchstrasse 340, CH-8008 Zurich, Switzerland
m. Department of Neurology, University of California Los Angeles, Geffen School of Medicine, Neurologic Rehabilitation and Research Program, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90095-1769, USA
n. Baylor College of Medicine, Department of Neurosurgery, One Baylor Plaza , Houston TX 77030, USA
o. Midlands Centre for Spinal Injuries, Robert Jones & Agnes Hunt Orthopaedic and District Hospital NHS Trust, Oswestry, Shropshire SY10 7AG, UK
p. Keio University, School of Medicine, Dept Orthopaedic Surgery, 35 Shinanomachi Shinjuku-Ku, Tokyo 160-8582, Japan
q. WPCMath 703 West Ferry St., C-20, Buffalo, NY, 14222, USA
r. Institut des Neurosciences - CHU St Eloi, INSERM U-583, 80 rue Augustin Fliche, 4295 Montpellier cedex 05, France
s. Research Ethics Program and Dept. of Pathology, University of California - San Diego, La Jolla, California, USA
t. Institute for OneWorld Health, San Francisco, California, USA

謝辞

草稿の段階で洞察深いご助言を下さったICCPメンバー組織の代表者の皆さんに感謝の意を表す。

本資料はカナダ・バンクーバーのICORD (International Collaboration On Repair Discoveries) によって 企画され出版された。(www.icord.org)

デザインおよびタイプセットは、Cheryl Niamathによる。

◆通信送付先

Dr. John Steeves, ICORD at UBC and VCH, 2469-6270 University Boulevard, Vancouver, BC, V6T 1Z4, Canada