

Fugl-Meyer Assessment(FMA)及び Fugl-Meyer Motor Scale(FMMS)の概要と特徴

～アクーゴ[®]臨床試験の主要評価項目 FMMS の理解のために～

監修:東北大学 名誉教授、医療法人社団 三喜会 鶴巻温泉病院 院長 出江 紳一 先生

承認番号 30600FZX00001000

ヒト体性幹細胞加工製品

薬価基準収載

 **アクーゴ[®]** 脳内移植用注

新発売

バンデフィテムセル

指定再生医療等製品

条件及び期限付承認品目 最適使用推進ガイドライン対象品目

再使用禁止

本品は、健康成人骨髄液を原料とし、原料となった骨髄液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程においてウイルス検査を実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、原料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

【警告】

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、外傷性脳損傷の治療及び定位脳手術手技に十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者が実施する講習会を修了し本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した医師が、本品の移植が適切と判断される症例についてのみ本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
2. 本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であること並びに本品移植のために定位脳手術が行われることのリスクを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者へ説明し、文書同意を得た上で投与すること。[患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため]

【禁忌・禁止】

1. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 再使用禁止
3. 再滅菌禁止(専用投与機器)

【承認条件及び期限】

本品は条件及び期限が付された品目である。

承認条件

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、外傷性脳損傷の診断・治療及び定位脳手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、本品が使用されるようにすること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。
3. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講じること。

期限

7年



サンバイオ株式会社

Fugl-Meyer Assessment (FMA) 及び Fugl-Meyer Motor Scale (FMMS) の概要と特徴

～アークゴ[®] 臨床試験の主要評価項目 FMMS の理解のために～

はじめに

Fugl-Meyer Assessment (FMA) は脳卒中後片麻痺の運動機能の障害の程度を評価するための指標として用いられており、また FMA の項目のうち上肢・下肢に限定して評価を行う Fugl-Meyer Motor Scale (FMMS) は外傷性脳損傷後片麻痺の運動機能の評価にも用いられている。FMA 及び FMMS は、海外では臨床試験における評価項目として広く使用されているものの、本邦での認知度は高いとは言えず、さらに国内の原著論文も限定的である。そこで本冊子では、FMA の概要や特徴、評価方法などについて紹介する。

Fugl-Meyer Assessment (FMA) とは

① FMA が開発された経緯

Fugl-Meyer Assessment (FMA) は 1975 年に Fugl-Meyer らにより開発された、脳卒中後片麻痺の運動機能障害の程度を評価するための評価尺度である^{1,2)}。FMA が開発される以前には、脳卒中患者における患側上肢の運動機能の回復過程について、随意運動の回復は促通や近位牽引反応の回復に次いで起こるということが 1951 年、Twitchell により報告された³⁾。その後 1966 年には、Brunnstrom がこの Twitchell の報告を受けて、脳卒中後片麻痺の回復過程を上肢、下肢、手指の随意運動検査により評価し、随意運動がみられない弛緩性麻痺である Stage I から随意運動が可能となる Stage VI の 6 段階に分類する Brunnstrom Recovery Stage (BRS) を考案した⁴⁾。各 Stage と歩行能力には関連性があり、神経学的症状の変化や予後予測を行う上で活用されている。この BRS と同様に脳卒中後片麻痺の回復過程を評価可能であり、かつ各評価項目を定量的に数値化して示すことが可能な評価尺度として開発されたのが FMA である。

定量的な評価尺度である FMA は、これまで脳卒中を対象とした臨床試験において広く用いられてきた。FMA は脳卒中後片麻痺における運動機能のさまざまな側面を評価するための 6 つの大項目 (上肢運動機能、下肢運動機能、バランス、感覚、関節可動域、関節痛)、計 113 の項目から構成されており、幅広いタスクを含んでいる。一方で数多くの項目の評価には時間を要するため、日常臨床に使用するには受け入れ難い評価方法である。このデメリットを補うために、2007 年に Hsieh らが FMA の短縮版を考案し、その信頼性と妥当性を報告したことで、この短縮版は臨床研究と日常臨床の双方において有用である可能性が示唆されている⁵⁾。近年になり、運動機能を効率的かつ確実に評価するためのツールとして、FMA の項目のうち上肢・下肢に限定して評価を行う FMMS のコンピュータ適応型も作成された⁶⁾。コンピュータ適応型では個々の患者の運動機能のレベルに合わせて評価項目を調整するため (例：患者が自立して立つ項目を完了できなかった場合には、次のテスト項目として、歩行に関する項目ではなく座位での運動に関する項目を選択する)、評価者と患者双方の負担を軽減できるといったメリットがある。その後、multi-task (例：上肢近位の評価にあたって、肩の後退、拳上、外転、外旋、内転、内旋を評価するための複数の運動テストを実施する) で評価を行う FMA とは異なり、single-task で簡便に評価を行うことができる Stroke Impairment Assessment Set (SIAS) が 1994 年に千野らにより開発された⁷⁾。

なお、FMA や BRS は慢性期における運動機能障害を評価するための尺度であり、急性期における神経学的重症度を評価する尺度としては、Brott らにより開発された NIH Stroke Scale (NIHSS) が用いられる⁸⁾。

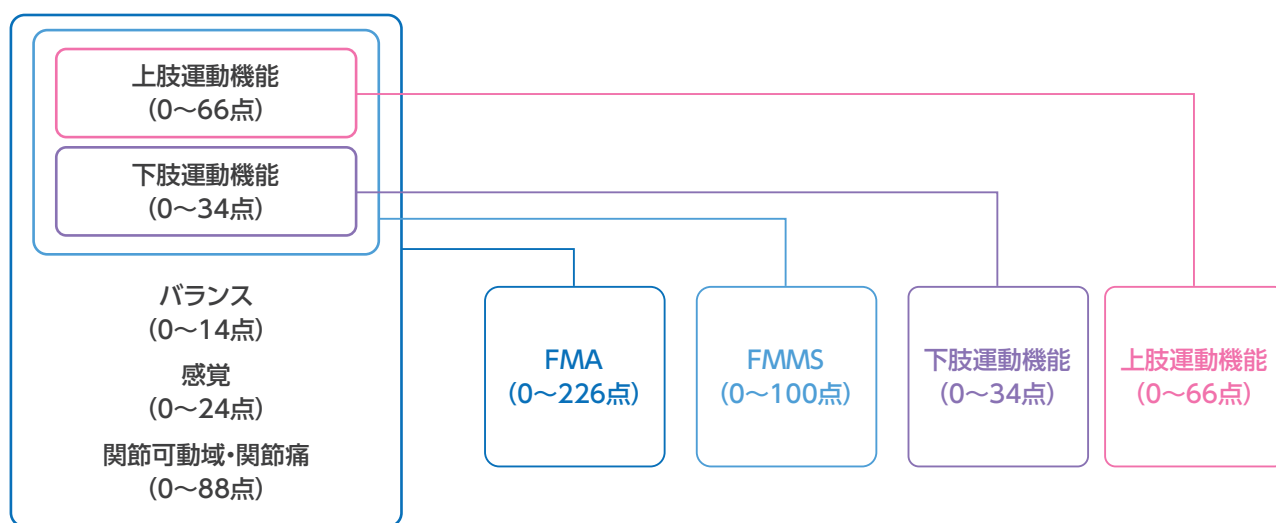
各評価尺度の概要

BRS ⁴⁾	FMA ¹⁾	SIAS ⁷⁾	NIHSS ⁸⁾
脳卒中後片麻痺の回復過程をステージ化した評価法。上肢・下肢・手指について、Stage I～VI の 6 段階で評価を行う。	脳卒中後片麻痺の運動機能の障害の程度を上肢運動機能、下肢運動機能、バランス、感覚、関節可動域、関節痛の 6 つの大項目における計 113 項目について評価し、全 226 点満点でスコア化する。	脳卒中後片麻痺の運動機能、筋緊張、感覚、可動域、疼痛、体幹制御、視空間認識、失語、健側機能について評価し、全 76 点満点でスコア化する。各項目のスコアをレーダーチャートに記載することで、障害の程度を視覚的に表現可能。	脳卒中の神経学的重症度を評価するスケールで、「意識」・「運動」・「感覚」・「発語」などの全 11 項目を判定表に従って評価し、点数化する。

② FMA を用いた評価の特徴

FMAは、上肢運動機能、下肢運動機能、バランス、感覚、関節可動域、関節痛の6つの大項目から構成される評価尺度である^{1,2)}。これまでに報告されている臨床研究においては、運動機能に注目した研究報告が多い。FMAの項目のうち上肢・下肢に限定して評価を行うFMMSも評価尺度として使用されており、外傷性脳損傷に起因する慢性期運動機能障害患者を対象としたアークゴ®の臨床試験(TBI-01試験)の主要評価項目とされた⁹⁾。また、上肢と下肢で分けて評価することも可能である。脳卒中、多発性硬化症又は外傷性脳損傷などに起因する麻痺を有する患者において、FMAの評価者間信頼性及び再検査信頼性が認められており¹⁰⁾、FMAは神経障害後の麻痺を対象とした臨床試験において有用な評価尺度であると考えられている。

FMAの項目と、各項目に限定した評価



- ・ FMAは上肢運動機能、下肢運動機能、バランス、感覚、関節可動域、関節痛の6項目から構成される
- ・ FMMSはFMAの項目のうち、上肢運動機能と下肢運動機能に限定した評価尺度である
- ・ さらに上肢運動機能と下肢運動機能に分けて評価することも可能
- ・ 得点が低いほど重度と評価される

Doctor's Comments



東北大学 名誉教授
医療法人社団 三喜会 鶴巻温泉病院
院長 出江 紳一 先生

① FMAの特徴と限界

臨床試験において、FMAはBRSに比べて評価項目数が多く、運動機能の回復の程度をより細かく評価できるといったメリットがある。定量的な測定を行うことが可能であるといった特徴も、臨床試験において広く用いられるようになった一因であろう。その一方で、FMAは評価項目数が多く煩雑であるために評価に時間がかかるといったデメリットがある。また、椅子座位又は立位といった姿勢、下肢伸展又は下肢屈曲といった姿勢などの動作の規定があり、さらに代償動作に影響されないように評価することが求められるため、評価者は十分なトレーニングを積む必要がある。

FMAを用いることの限界として、患者自身が各評価テストに積極的に取り組むという意志がなければ正確な評価はできないことが挙げられる(この点は他の評価尺度を含めた行動テスト全般の根本的なバイアスとして認識されている)。また、感覚の評価を行う際には、患者の意識がはっきりとしている状態でないと適切な評価が困難となるため、患者の意識状態に依存することにも留意する必要がある。

なお、FMAは脳卒中などによる脳神経損傷後の慢性期の運動機能を評価するための評価尺度であるため、急性期の運動機能の評価においては信頼性が低い。また、FMAのスコアと日常生活動作(ADL)には関係性が認められておらず、ADLの評価にあたっては別途、日常動作(例：コインがつかめるようになった、ボールが握れるようになった)や歩行機能などの評価を行う必要がある。

② FMAから重症度をどのように評価するか

FMAの上肢・下肢の項目は、BRSの運動機能評価と重複する部分があり、これらを比較することで、FMAにより運動機能の重症度を評価することも可能である。BRSでは、脳の指令とは無関係に生じるパターン化された運動(共同運動パターン)に支配されており、上肢・下肢ともに随意的な運動が不可能なStage I、II、及びIIIは重度と判定する。また、単関節の運動(分離運動)が部分的に可能となるStage IVは中等度、分離運動が進展したStage V及びVIは軽度と判定する。なお、下肢の評価について、BRSのStage IIとIIIはいずれも重度であるが、Stage IIは歩行不能な状態であるのに対してStage IIIは歩行可能な状態であることから、Stage IIからStage IIIへと移行することは臨床的には大きな意味があると言える。

FMAの上肢・下肢の項目とBRSの関係

	FMA		BRS
上肢	A. 肩/肘/前腕	I	—
		II	III
		III	IV
		IV	V
		V	—
	B. 手関節		—
	C. 手	集団屈曲	III
		集団伸展	V
		握りa	—
		握りb	IV
握りc		V	
握りd		V	
	握りe	VI	
D. 協調性/スピード		—	
下肢	E. 股/膝/足	I	—
		II	III
		III	IV
		IV	V
		V	—
	F. 協調性/スピード		—

—:対応なし

河村廣幸 編. ここがポイント! 脳卒中の理学療法(金原出版)121頁より転載

FMAとFMAの上肢・下肢の項目*

各項目は、最低0点、部分的1点、最高2点の3段階で評価される。

FMA

項目	得点範囲
上肢運動機能	0～66点
下肢運動機能	0～34点
バランス	0～14点
感覚	0～24点
関節可動域・関節痛	0～88点
合計	0～226点

上肢運動機能

項目	得点範囲
A. 肩/肘/前腕	0～36点
I. 反射(上腕二頭筋・手指屈筋、 上腕三頭筋)	0～4点
II. 屈筋・伸筋共同運動	0～18点
III. 組合せ屈筋・伸筋共同運動	0～6点
IV. 非共同運動	0～6点
V. 正常反射	0～2点
B. 手関節	0～10点
C. 手(集団屈曲、集団伸展、握りa～e)	0～14点
D. 協調性/スピード	0～6点
合計	0～66点

下肢運動機能

項目	得点範囲
E. 股/膝/足	0～28点
I. 反射(膝屈筋、膝蓋腱・アキレス腱)	0～4点
II. 屈筋・伸筋共同運動	0～14点
III. 椅子座位で膝屈曲、足関節背屈	0～4点
IV. 立位で股関節伸展0度以上で 膝屈曲、立位で足関節背屈	0～4点
V. 正常反射	0～2点
F. 協調性/スピード	0～6点
合計	0～34点

*原著の和訳であり、日本語版は存在しない

Fugl-Meyer AR, et al. Scand J Rehabil Med 1975; 7(1): 13-31.より作表(一部改変)

上肢運動機能(詳細)

項目	得点範囲
A. 肩/肘/前腕	0~36点
I. 反射(上腕二頭筋・手指屈筋、上腕三頭筋)	0~4点
IIa. 屈筋共同運動	0~12点
IIb. 伸筋共同運動	0~6点
III. 組合せ屈筋・伸筋共同運動	0~6点
(i) 手を腰へ	0~2点
(ii) 肩屈曲0~90°	0~2点
(iii) 肘屈曲90°での前腕回内外	0~2点
IV. 非共同運動	0~6点
(i) 肩外転0~90°	0~2点
(ii) 肩屈曲90°~180°	0~2点
(iii) 肘最大伸展位での前腕回内外	0~2点
V. 正常反射	0~2点
B. 手関節	0~10点
I. 肘屈曲90°での手関節背屈保持	0~2点
II. 肘屈曲90°での手関節背屈の繰り返し	0~2点
III. 肘最大伸展位での手関節背屈保持	0~2点
IV. 肘最大伸展位での手関節背屈の繰り返し	0~2点
V. 手関節分回し運動	0~2点

項目	得点範囲
C. 手	0~14点
集団屈曲	0~2点
集団伸展	0~2点
握りa	0~2点
握りb(紙つまみ)	0~2点
握りc(鉛筆つまみ)	0~2点
握りd(円筒つまみ)	0~2点
握りe(テニスボール)	0~2点
D. 協調性/スピード(指鼻試験)	0~6点
振戦	0~2点
測定障害	0~2点
時間	0~2点
合計	0~66点

下肢運動機能(詳細)

項目	得点範囲
E. 股/膝/足	0~28点
I. 反射(膝屈筋、膝蓋腱・アキレス腱)	0~4点
IIa. 屈筋共同運動	0~6点
IIb. 伸筋共同運動	0~8点
III. 椅子座位で膝屈曲、足関節背屈	0~4点
IV. 立位で股関節伸展0度以上で膝屈曲、立位で足関節背屈	0~4点
V. 正常反射	0~2点

項目	得点範囲
F. 協調性/スピード(踵膝試験)	0~6点
振戦	0~2点
測定障害	0~2点
時間	0~2点
合計	0~34点

BRS

内容	検査課題		
	上肢(腕) [ステージⅢ以降は座位で施行]	手指 [姿勢の指定なし]	体幹と下肢 [仰:臥位 座:座位 立:立位]
I. 随意運動がみられない	<input type="checkbox"/> 弛緩麻痺	<input type="checkbox"/> 弛緩麻痺	<input type="checkbox"/> 弛緩麻痺
II. 共同運動が一部出現 連合反応が誘発される	<input type="checkbox"/> わずかな屈筋共同運動 <input type="checkbox"/> わずかな伸筋共同運動	<input type="checkbox"/> 全指屈曲がわずかに出現	<input type="checkbox"/> (臥) わずかな屈筋共同運動 <input type="checkbox"/> (臥) わずかな伸筋共同運動 <input type="checkbox"/> (臥) 健側股内外転抵抗運動によるRaimiste現象
III. 十分な共同運動が出現	<input type="checkbox"/> 明らかな関節運動を伴う屈筋共同運動 <input type="checkbox"/> 明らかな関節運動を伴う伸筋共同運動	<input type="checkbox"/> 全指屈曲で握ることが可能だが、離すことができない	<input type="checkbox"/> (座) 明らかな関節運動を伴う屈筋共同運動
IV. 分離運動が一部出現	<input type="checkbox"/> 腰の後ろに手を持っていく <input type="checkbox"/> 肘伸展位で肩屈曲90° <input type="checkbox"/> 肘屈曲90°での回内外	<input type="checkbox"/> 不十分な全指伸展 <input type="checkbox"/> 横つまみが可能で母指の動きで離せる	<input type="checkbox"/> (座) 膝を90°以上屈曲して、足を床の後方にすべらす <input type="checkbox"/> (座) 踵接地での足背屈
V. 分離運動が全般的に出現	<input type="checkbox"/> 肘伸展回内位で肩外転90° <input type="checkbox"/> 肘伸展位で手を頭上まで前方挙上 <input type="checkbox"/> 肘伸展位肩屈曲90°での回内外	<input type="checkbox"/> 対向つまみ <input type="checkbox"/> 随意的指伸展に続く円柱又は球握り <input type="checkbox"/> 全可動域の全指伸展	<input type="checkbox"/> (立) 股伸展位での膝屈曲 <input type="checkbox"/> (立) 踵接地での足背屈
VI. 分離運動が自由にできる やや巧緻性に欠ける	<input type="checkbox"/> ステージVまでの課題すべて可能で健側と同程度にスムーズに動かせる	<input type="checkbox"/> ステージVまでの課題すべてと個別の手指運動が可能	<input type="checkbox"/> (座) 下腿内外旋が、足の内外がえしを伴って可能 <input type="checkbox"/> (立) 股外転

回復段階の判定：一つ以上の課題が可能なら最も高いステージ

細田多穂+柳澤 健 編. 理学療法ハンドブック(改訂第4版) 第1巻 理学療法の基礎と評価(協同医書出版) 800頁より転載
(参考文献: Signe Brunnstrom(佐久間穰爾 松村秩 訳). 片麻痺の運動療法 第2章 回復段階と評価方法(医歯薬出版) 38-62頁)

FMAの上肢・下肢の項目とBRSの関係

	FMA	BRS	
上肢	A. 肩/肘/前腕	I	—
		II	III
		III	IV
		IV	V
		V	—
	B. 手関節		—
	C. 手	集団屈曲	III
		集団伸展	V
		握りa	—
		握りb	IV
		握りc	V
握りd		V	
	握りe	VI	
D. 協調性/スピード		—	
下肢	E. 股/膝/足	I	—
		II	III
		III	IV
		IV	V
		V	—
	F. 協調性/スピード		—

—:対応なし

河村廣幸 編. ここがポイント! 脳卒中の理学療法(金原出版) 121頁より転載

FMMSにおけるMCIDの設定について

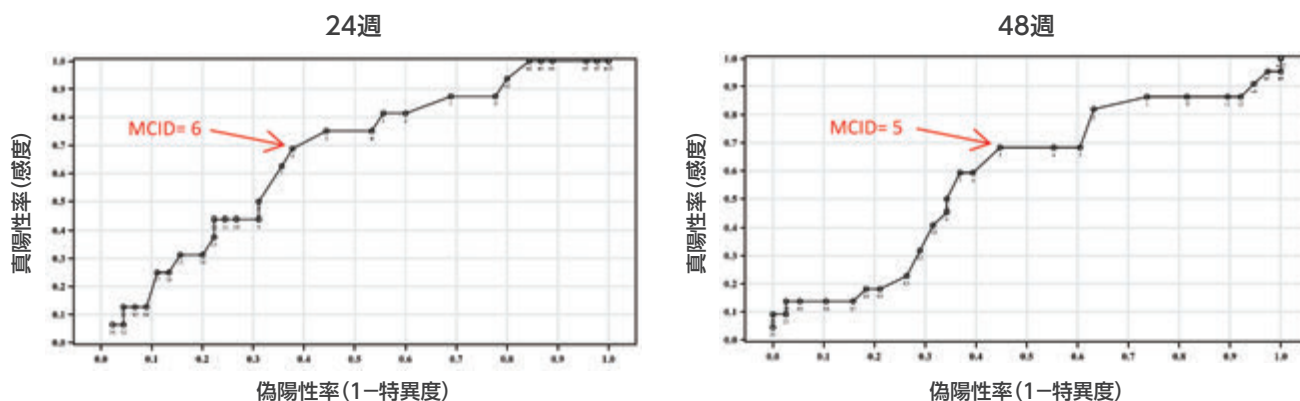
外傷性脳損傷に起因する慢性期運動機能障害患者を対象としたアクーゴ[®]の臨床試験(TBI-01試験)に組み入れられた患者を対象に、FMMSのMinimal Clinically Important Difference (MCID)について検討されている¹¹⁾。MCIDは、患者における評価尺度の変化量が臨床学的に有益であると解釈できる最小の変化量という概念である。すなわち、治療前後の評価尺度のスコアの差を統計学的に差があるかどうか検討するだけでなく、個々の患者におけるMCIDの達成有無を評価することによって臨床に即した解釈が可能となる。FMMSのMCIDの検討にあたっては、アンカー法、ディストリビューション法、及びデルファイ法を用いて行い、さらにこれら異なる手法の結果を統合したtriangulation calculationも用いた。アンカー法に基づいたMCIDは移植後24週時で6ポイント、移植後48週時で5ポイントと算出された。ディストリビューション法に基づいたMCIDはそれぞれ9.1ポイント及び9.2ポイント、デルファイ法に基づいたMCIDはそれぞれ10ポイント及び10ポイントであった。triangulation calculationにより算出したMCIDはそれぞれ8.4ポイント及び8.1ポイントであった。

FMMSのMCID(ディストリビューション法、アンカー法及びデルファイ法)

週	ディストリビューション法		アンカー法				MCID	デルファイ法 MCIDs	Triangulated MCIDs
	N	MCID(0.5×SD)	Youden指数	AUC(95%CI)	感度	特異度			
24	61	9.1	0.31	0.66(0.51, 0.81)	0.69	0.62	6	10	8.4
48	60	9.2	0.23	0.58(0.43, 0.73)	0.68	0.55	5	10	8.1

McCrea MA, et al. Expert Rev Neurother 2021;21(9):1051-8.より転載(一部改変)

FMMSのアンカー法によるMCID



McCrea MA, et al. Expert Rev Neurother 2021;21(9):1051-8.より転載

アンカー法はGlobal Perceived of Change assessed by Clinician and Subject(GPOC-C&S)を用いて検討した。精度、感度、特異度、及びYouden指数を算出し、Youden指数が最大化するカットオフ値をMCIDとした。

～用語解説～

Minimal Clinically Important Difference (MCID) : 臨床的意義のある最小変化量

- ・がんや生活習慣病、慢性疾患の増加により、延命や治療成績だけでなく、患者のQOLを考慮した医療が重要視されるようになった。それにより多くの無作為化臨床試験において、QOLの評価尺度が主要アウトカムとして検討されるようになったが、サンプル数により結果が影響される統計解析(仮説検定)だけでなく、患者ごとに対応でき、臨床的に意義のある変化(治療において、ある評価スケールがどの程度変化すると臨床的に意義があるとされるか)を提示できる方法が必要とされた。MCIDは、その臨床的に意義のある変化量の最小値を示す方法の一つである¹²⁾。
- ・MCIDの算定方法は大きく分けて、得られた差と外部基準(アンカー)との関連性を検討するアンカー法、統計学的分布によるディストリビューション法、そして専門家の意見を集約してコンセンサスを得るデルファイ法の3つがある^{11,13)}。

①アンカー法(Anchor-based method)

MCIDを算出したい評価尺度とは異なる外部基準(アンカー)を用い、MCIDを算出したい評価尺度との関連性を検討することでMCIDを導き出す方法である¹³⁾。

上記FMMSのMCIDの算出においては、外部基準にGlobal Perceived of Change(GPOC)を用いて、ROC曲線において感度と特異度の和が最大値となる点(Youden指数)を算出し、MCIDを算出している¹¹⁾。

②ディストリビューション法(Distribution-based method)

得られた評価尺度の変化の分布(ディストリビューション)の統計学的特性(エフェクトサイズ、標準偏差、標準誤差、前後差の検定など)に基づいてMCIDを算出する方法である¹²⁾。上記FMMSのMCIDの算出においては、MCIDを「 $0.5 \times SD$ 」と定めている¹¹⁾。

③デルファイ法(Delphi panel method)

専門家の意見や知見を集約して統一的な見解を得ることで、MCIDを設定する方法である。具体的な方法は、専門家により構成されたパネルが個々に意見を出し、その意見を集約して全員にフィードバックした後に、さらに同内容について個々に意見を出す。この過程を複数回繰り返すことにより最終的に概ねの合意に達した意見をMCIDと設定する。この手法は、回答～集約～修正を繰り返すことで合意形成を行う1つの手法として、診療ガイドラインやコンセンサスステートメントの作成にも応用されている^{11,14,15)}。

おわりに

以上、脳卒中後片麻痺の運動機能の障害の程度を評価するための指標としてFugl-Meyerらにより開発されたFMA、ならびに上肢・下肢の運動機能の評価を行うFMMSの概要を述べた。FMAは海外では臨床試験における評価項目として広く使用されており、FMMSは外傷性脳損傷に起因する慢性期運動機能障害患者を対象としたアクーゴ®の臨床試験(TBI-01試験)でも用いられた。本稿が、FMAやFMMSが用いられた臨床試験の理解を深める一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) Fugl-Meyer AR, et al. Scand J Rehabil Med 1975;7(1):13-31.
- 2) Gladstone DJ, et al. Neurorehabil Neural Repair 2002;16(3):232-40.
- 3) Twitchell TE. Brain 1951;74(4):443-80.
- 4) Brunnstrom S. Phys Ther 1966;46(4):357-75.
- 5) Hsieh YW, et al. Stroke 2007;38(11):3052-4.
- 6) Hou WH, et al. Arch Phys Med Rehabil 2012;93(6):1014-20.
- 7) Chino N, et al. Jpn J Rehabil Med 1994;31(2):119-25.
- 8) Brott T, et al. Stroke 1989;20(7):864-70.
- 9) 社内資料：国際共同第II相臨床試験(TBI-01試験)(承認時評価資料)
- 10) Platz T, et al. Clin Rehabil 2005;19(4):404-11.
- 11) McCrea MA, et al. Expert Rev Neurother 2021;21(9):1051-8.
- 12) 宮崎貴久子. 行動医学研究 2015;21(1): 8-11.
- 13) Malec JF, et al. J Head Trauma Rehabil 2017;32(4):E47-E54.
- 14) Dalkey N, et al. Management Science 1963;9(3):458-467.
- 15) 吉田雅博. 東京女子医科大学雑誌 2018;88:E35-E37.

外傷性脳損傷(TBI)に起因する慢性期運動機能障害患者を対象とした国際共同第II相試験

社内資料：国際共同第II相臨床試験(TBI-01試験)(承認時評価資料)

試験概要

目的	外傷性脳損傷(TBI)に起因する慢性期運動機能障害患者を対象に、アクーゴ®脳内移植用注(以下アクーゴ®)の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、偽手術対照、国際共同第II相試験
対象	安定期(TBI受傷後12ヵ月以上)の慢性期運動機能障害を有する、Glasgow Outcome Scale-Extended(GOS-E)スコア3~6の中等度又は重度TBI患者(18~75歳) 61例(日本人 17例) アクーゴ®群：46例(日本人 13例) [2.5×10 ⁶ 個：15例(日本人 4例)、5.0×10 ⁶ 個：15例(日本人 4例)、10.0×10 ⁶ 個：16例(日本人 5例)] 対照群：15例(日本人 4例)
方法	アクーゴ®群又は対照群の2群に3:1の比で患者を無作為割付けした。アクーゴ®群は更に1:1:1の比で2.5×10 ⁶ 個、5.0×10 ⁶ 個又は10.0×10 ⁶ 個の3つの細胞数群に患者を無作為割付けした。 アクーゴ®群では定位脳手術により、1ヵ所の頭蓋骨孔から3つの刺入経路を設定し、刺入経路ごとに深さの異なる5ヵ所に細胞移植が実施された。偽手術では局所麻酔及び鎮静下で定位脳手術の位置を決め、頭蓋外板の表層に穿頭孔の作成(頭蓋内板又は硬膜に貫通させない)が実施された。 また、アクーゴ®移植後又は偽手術実施後には自宅で運動プログラム*を実施するよう指示された。 *毎日午前及び午後に一連の運動(円筒を握る、親指を立てる、立ち上がりスクワットをする、歩く)を行う。
評価項目	主要評価項目：24週時におけるFugl-Meyer Motor Scale (FMMS)スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目：24週時における以下項目のベースラインからの変化量 ● Disability Rating Scale(DRS)スコア ● 上肢障害を有する患者におけるAction Research Arm Test (ARAT)合計スコア ● 下肢障害を有する患者における歩行速度(10m歩行の所要時間) ● Quality of Life in Neurological Disorders (NeuroQOL)の下記機能のTスコア ・ 上肢障害を有する患者における上肢機能(微細運動日常生活動作) ・ 下肢障害を有する患者における下肢機能(可動性) ● 自他覚的变化の全般的評価スコア(患者による評価(介護者が記入する場合もある)及び治験責任/分担医師による評価)
	安全性評価項目：有害事象 など
解析計画	無作為割付けされた全患者(intent-to-treat [ITT]集団)のうち、外科的手技を受けた患者を有効性の解析対象集団(modified intent-to-treat [mITT]集団)として定義した。 主要評価項目の解析手法として、24週時におけるFMMSスコアのベースラインからの変化量をアクーゴ®群(アクーゴ®の全細胞数群を統合)と対照群で比較した。割付群(アクーゴ®群又は対照群)、時点、割付群と時点の交互作用、ベースライン時のFMMSスコア、ベースライン時のFMMSスコアと時点の交互作用、スクリーニング時のGOS-Eスコア、スクリーニング時のGOS-Eスコアと時点の交互作用を共変量として、無構造の共分散構造を仮定したMixed effect Models for Repeated Measures (MMRM)法を用いて各群でFMMSスコアの変化量の群間差の最小二乗平均を計算した。 左上肢を測定しなければならないところを誤って右上肢に対してベースライン値が測定された1例では、ベースラインのFMMSスコアを構成するすべてのスコアが欠測であった。このような場合の欠測の取扱いについて、事前に規定していなかったため、事後に当該患者のベースライン値を、当該症例を除くすべての組入れ症例のベースラインのデータを用いた線形回帰モデルによって推定した値で補完した。

主な組入れ基準

- 18~75歳の患者
- 受傷から12ヵ月以上経過した安定期のTBI患者
- MRIで確認可能な局所病変を伴う脳損傷を有する患者(びまん性軸索損傷の合併の有無を問わない)
- TBIの重症度が中等度又は重度の患者
GOS-Eスコアが3~6である患者
- 運動障害を有する患者
Motricity IndexのUpper Extremity Scaleが10~81であり、3つのスコア(ピンチグリップ、肘の屈曲、肩の外転)のうち少なくとも2つが33未満で、更にそのうちの1つが25未満、かつ少なくとも1つのスコアが0より大きい患者。又は、Lower Extremity Scaleが10~78であり、3つのスコア(足首の背屈、膝関節伸展、股関節屈曲)のうち少なくとも2つが33未満で、更にそのうちの1つが25未満、かつ少なくとも1つのスコアが0より大きい患者
- 治験の運動プログラムに参加し、できる限り継続する意思がある患者

有効性

FMMSスコアのベースラインからの変化量

主要評価項目

24週時のFMMSスコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアークゴ®群で8.3±10.6、対照群で2.3±4.7であった。群間差(最小二乗平均)は6.0(95%信頼区間: 0.3, 11.8)であり、アークゴ®群では対照群に比べてFMMSスコアの有意な増加が認められた(p=0.0401, MMRM法^{※1, ※2, ※3})。

24週時のFMMSスコア変化量

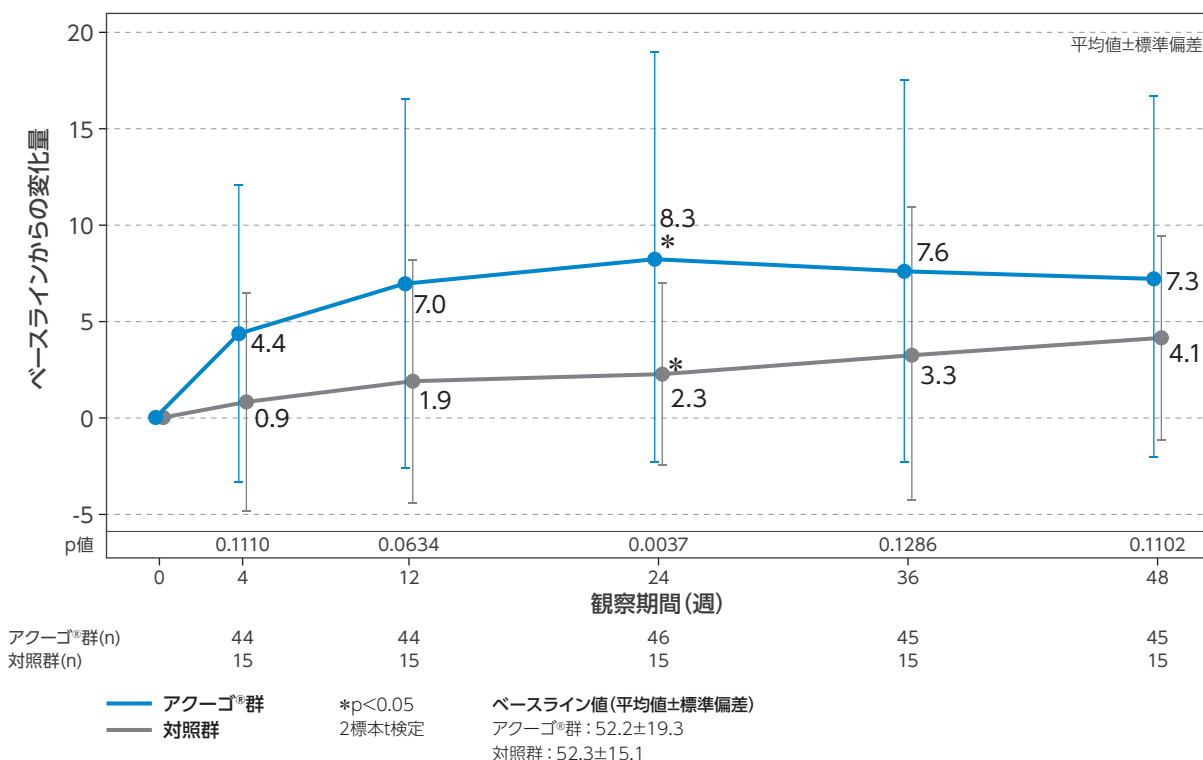
	2.5×10 ⁶ 個群 (n=15)	5.0×10 ⁶ 個群 (n=15)	10.0×10 ⁶ 個群 (n=16)	アークゴ®群 (n=46)	対照群 (n=15)
ベースライン ^{※1, ※2} (平均値±標準偏差)	54.5±18.1	51.3±22.0	50.9±18.7	52.2±19.3	52.3±15.1
24週目 ^{※1, ※2} におけるFMMSスコアの ベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)	6.0±10.1	11.0±8.4	8.1±12.8	8.3±10.6	2.3±4.7
対照群との群間差 (最小二乗平均(95%CI)) ^{※1, ※2}	3.7 (-2.4, 9.7)	8.5 (3.4, 13.7)	5.7 (-1.3, 12.7)	6.0 (0.3, 11.8)	
p値 ^{※1, ※2, ※3}				0.0401	

※1 左上肢を測定しなければならないところを誤って右上肢に対してベースライン値が測定された1例では、ベースラインのFMMSスコアを構成するすべてのスコアが欠測であった。このような場合の欠測の取扱いについて、事前に規定していなかったため、事後に当該患者のベースライン値を、当該症例を除くすべての組入れ症例のベースラインのデータを用いた線形回帰モデルによって推定した値で補完した。

※2 割付群(アークゴ®群又は対照群)、時点、割付群と時点の交互作用、ベースライン時のFMMSスコア、ベースライン時のFMMSスコアと時点の交互作用、スクリーニング時のGOS-Eスコア、スクリーニング時のGOS-Eスコアと時点の交互作用を共変量として、無構造の共分散構造を仮定したMMRM法

※3 有意水準両側5%

FMMSスコア変化量の推移



安全性

外科的手技施行後に発現した有害事象(TEAE)の発現率はアクーゴ[®]群、対照群のいずれも100.0%(アクーゴ[®]群:46/46例、対照群:15/15例)であった。主なTEAE(発現率10%以上)はアクーゴ[®]群で頭痛41.3%(19/46例)、創合併症26.1%(12/46例)、悪心、嘔吐 各17.4%(各8/46例)、発熱13.0%(6/46例)、無力症、浮動性めまい 各10.9%(各5/46例)であり、対照群で頭痛26.7%(4/15例)、創合併症、便秘 各20.0%(各3/15例)、インフルエンザ、挫傷、処置による疼痛、関節痛、背部痛、そう痒症 各13.3%(各2/15例)であった。

アクーゴ[®]との因果関係が完全には否定できないと治験責任医師が判断したTEAEの発現率はアクーゴ[®]群で60.9%(28/46例)、対照群で33.3%(5/15例)であった。主な事象(発現率5%以上)は、アクーゴ[®]群で頭痛17.4%(8/46例)、嘔吐8.7%(4/46例)、悪心6.5%(3/46例)であり、対照群で頭痛20.0%(3/15例)、便秘、悪心、無力症、疲労、挫傷、手骨折、処置による頭痛、関節痛、筋力低下、筋骨格系胸痛、四肢痛、よだれ、片頭痛、痙攣発作、そう痒症、顔面腫脹 各6.7%(各1/15例)であった。

重篤なTEAEの発現率はアクーゴ[®]群で8.7%(4/46例)、対照群で20.0%(3/15例)であり、アクーゴ[®]群における内訳は譫妄が2例2件(4.3%)、痙攣発作が1例2件(2.2%)、平衡障害、一過性脳虚血発作が各1例1件(各2.2%)であった。対照群における内訳は痙攣発作、創傷感染、交通事故が各1例1件(各6.7%)であった。

本試験において、試験中止に至ったTEAE及び死亡に至ったTEAEは認められなかった。

アクーゴ® 脳内移植用注

パンデフィテムセル

指定再生医療等製品

再使用禁止

条件及び期限付承認品目
最適使用推進ガイドライン対象品目

承認番号	30600FZX00001000
承認年月	2024年7月
薬価基準収載年月	2026年5月
販売開始年月	2026年5月

各構成体の貯蔵方法及び有効期間は下記のとおりである。

構成体名	貯蔵方法	有効期間
脳内移植用細胞剤	液体窒素気相下	36か月
専用投与機器セット	室温	2年
専用調製液	室温	3年

本品は、健康成人骨髄液を原料とし、原料となった骨髄液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程においてウイルス検査を実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、原料に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

【警告】

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、外傷性脳損傷の治療及び定位脳手術手技に十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者が実施する講習会を修了し、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した医師が、本品の移植が適切と判断される症例についてのみ本品を使用すること。【適正な使用により安全性を確保するため】
- 本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であること並びに本品移植のために定位脳手術が行われることのリスクを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者へ説明し、文書同意を得た上で投与すること。【患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため】

【禁忌・禁止】

- 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 再使用禁止
- 再滅菌禁止（専用投与機器）

【形状、構造、成分、分量及び本質】

1. 本品の構成体の概要

(1) 脳内移植用細胞剤

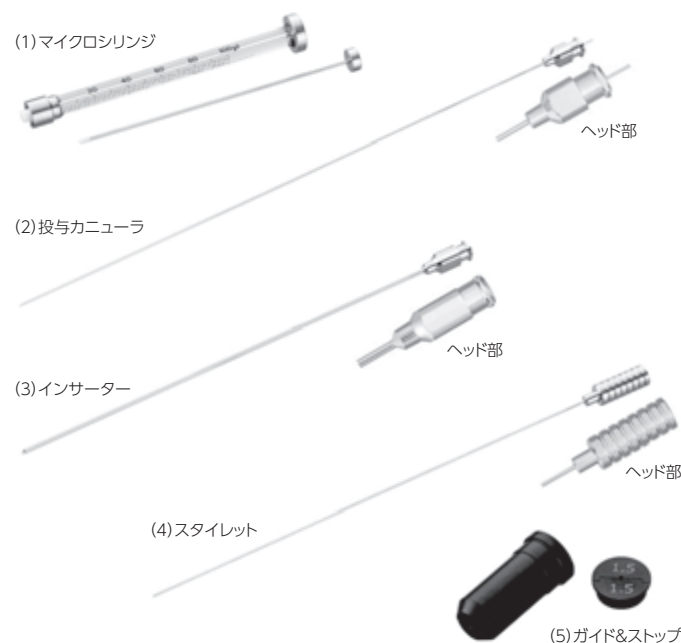
本品の主構成体であり、ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞（組織採取国：米国）に、Notch-1タンパク質の細胞内ドメインをコードする遺伝子を含むプラスミドを導入し、凍結保存したものである。4パイアルからなり、各パイアルには、 12.5×10^6 個の生細胞が、副成分である5%ジメチルスルホキシドを含む凍結保存液とともに充填されている（分量：1mL/パイアル）。骨髄液の採取時にブタ小腸粘膜由来ヘパリンナトリウムを、製造工程でウシ胎児血清、ウシ胸腺由来ヒストン及びブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

(2) 専用投与機器セット

本品の副構成体であり、主構成体を脳内に移植するために定位脳手術装置と組み合わせて用いるもの。

構成体	原材料名	分量
(1) マイクロシリンジ	ステンレス鋼、ポリテトラフルオロエチレン、フッ素ゴム、ソーダライムガラス	1本
(2) 投与カニューラ	ステンレス鋼	1本
(3) インサーター	ステンレス鋼	1本
(4) スタイルット	ステンレス鋼	1本
(5) ガイド&ストップ	ポリフェニルサルフォン樹脂	1組

1) 専用投与機器セットの形状・構造



(3) 専用調製液

本品の副構成体であり、主構成体の移植時の調製に用いるもの。

構成体	原材料名	分量
専用調製液	塩化ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム水和物、塩化カリウム、塩化マグネシウム六水和物、水酸化ナトリウム、注射用水	100mL

【効能、効果又は性能】

外傷性脳損傷に伴う慢性期の運動麻痺の改善

〈効能、効果又は性能に関連する使用上の注意〉

- 受傷後6か月以上が経過し運動機能障害が固定した患者で、GOS-E(Glasgow Outcome Scale Extended)スコアが3~6である中等度又は重度の患者に使用すること。
- 運動麻痺の責任病変としての局所病変をMRI等で確認できる脳損傷患者に使用すること。
- 細胞増殖を促す可能性があるため、脳腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者には、本品の使用機序、腫瘍部位等を考慮した上で、本品使用の可否を慎重に判断すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量又は使用方法】

通常、成人にはヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞として、生細胞 5×10^6 個（300 μ L）の細胞調製液を、専用投与機器セットを用いた定位脳手術により、損傷した組織の周辺部に移植する。頭蓋骨の小孔1箇所を通り損傷周辺部に至る3つの移植経路から、1移植経路あたり細胞懸濁液100 μ Lを最深部から5~6mm間隔で5箇所、1箇所あたり20 μ L移植する。注入速度は約10 μ L/minとする。移植に際しては、以下を行うこと。

- 手術開始前に脳神経外科用侵襲式頭部固定具に専用投与機器セットのガイド&ストップ、スタイルットを備えたインサーターを取り付ける。
- 脳内移植用細胞剤を溶解し、専用調製液を用いて洗浄した後、移植濃度 1.67×10^6 個/100 μ Lになるように専用調製液で調製し、細胞懸濁液とする。専用投与機器セットの投与カニューラを固定したマイクロシリンジを専用調製液により清浄化した後、細胞懸濁液を充填する。

〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉

- 本品の移植に関する一連の手順の詳細については、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。
- 細胞懸濁液は調製後約3時間以内に移植すること。
- 脳内移植用細胞剤は37 $^{\circ}$ Cの恒温水槽で融解すること。融解後速やかに細胞懸濁液を調製し、細胞懸濁液は凍結保存しないこと。
- 専用投与機器セットが汚染した場合は使用しないこと。
- 移植部位は脳損傷領域を取り囲む、皮質下の外傷近傍の組織とし、各患者の神経構造に基づき運動神経経路に最も近くなるように選択すること。脳血管系、脳溝及び脳室を避けること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

アレルギー素因のある患者【製造工程においてウシ及びブタ由来の原材料を用いて製造している。】

2. 重要な基本的注意

- 本品の使用にあたっては、次の事項について文書を用いて患者へ説明し、文書同意を得た上で本品を使用すること。
 - 本品に関する臨床試験成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であること
 - 本品移植のために定位脳手術が行われることのリスク
 - 疾病の治療における本品の必要性
 - 本品の有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項
 - 本品の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、健康成人骨髄液を原料としていること及び製造工程において生物由来原料を用いていることに起因する感染症伝播のリスク（ウシ胸腺由来成分を用いていることに起因するBSE伝播リスク含む）を完全に排除することができないこと
 - 本品の原料となるヒト骨髄液は、適格性が確認された健康成人ドナーより採取されたものであり、骨髄液採取時には、以下の適格性を確認している。
 - 病歴、生活歴、行動歴、クローンフェルト・ヤコブ病を含むヒト伝達性海綿状脳症（TSE）、異種移植に関連した伝染性疾患に係る問診。
 - ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1、HIV-2）、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、パルボウイルスB19、西ナイル熱ウイルス（WNV）、梅毒トレポネーマ、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1、HTLV-2）、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）に対する検査を実施し、陰性であること。
 - 製造工程において、ウイルス検査、無菌試験、マイコプラズマ否定試験及びエンドトキシン試験を実施し、適合していること。
 - 出血があらわれることがあるため、適宜頭部MRI又は頭部CTを実施するとともに、患者の状態を十分に観察すること。
- 不具合・副作用
外傷性脳損傷に起因する慢性運動機能障害患者を対象とした国際共同第II相試験において、本品が移植された46例中（日本人患者13例を含む）43例（93.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛（37.0%）、創合併症（26.1%）、嘔吐（10.9%）であった。（承認時までの集計）
次の不具合・副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な不具合・副作用

- 1) 痙攣発作 (2.2%) : 痙攣発作があらわれることがある。
- 2) 譫妄 (2.2%) : 譫妄があらわれることがある。
- 3) 平衡障害 (2.2%) : 平衡障害があらわれることがある。
- 4) 出血 (4.3%) : 頭蓋内出血があらわれることがある。
- 5) 感染症 (頻度不明) : 感染があらわれることがある。

(2) その他の不具合・副作用

	2%以上
神経系障害	頭痛 (37.0%)、頭部不快感 (6.5%)、脳浮腫 (4.3%)
胃腸障害	嘔吐 (10.9%)、悪心 (6.5%)
皮膚および皮下組織障害	顔面腫脹 (4.3%)
傷害、中毒および処置合併症	創合併症 (26.1%)、切開部位痛 (8.7%)、処置による頭痛 (8.7%)、処置による疼痛 (4.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症 (6.5%)、発熱 (4.3%)

4. 高齢者への適用

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に適用すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。
- (2) 授乳中の患者に使用する場合は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- (3) 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂に十分ご留意ください。

2025年12月作成 (第1版)

製造販売業者

サンバイオ株式会社

〒104-0044 東京都中央区明石町8番1号
電話: 03-6264-3481
www.sanbio.com

[文献請求先] メディカルアフェアーズ部
電話: 03-6773-5570

【取扱い上の注意】

本品は指定再生医療等製品に該当することから、本品を使用した場合は、再生医療等製品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名及び住所等を記載し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件及び期限】

本品は条件及び期限が付された品目である。

承認条件

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、外傷性脳損傷の診断・治療及び定位脳手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、本品が使用されるようにすること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。
3. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中、本品の作用機序を反映する生物学的特性に関する情報を収集し、品質管理戦略の改良等の必要な措置を講じること。

期限

7年



サンバイオ株式会社

〒104-0044 東京都中央区明石町8番1号
電話: 03-6264-3481
www.sanbio.com

P202605AKU03b
2026年5月作成