

1 **筋萎縮性側索硬化症に対する治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン(案)**

2

3 **目次**

4 I. 緒言

5 II. 臨床評価方法

6 1. 臨床試験のデザインに関する基本的考え方

7 2. 対象集団

8 3. 有効性評価

9 4. 統計的事項

10 5. バイオマーカー

11 6. 安全性評価及び有害事象

12 7. 併用薬及び併用療法の設定

13 8. 参加者情報の記録と既存データの利用

14 9. 試験実施医療機関

15 10. 家族性 ALS 等を対象とした臨床試験

16 III. 臨床試験

17 1. 臨床薬理試験

18 2. 探索的試験

19 3. 検証的試験

20 4. 長期投与試験

21 5. 製造販売後調査等

22

23 文献

24 本ガイドラインで引用した臨床試験に関する ICH ガイドライン

25 臨床試験及び製造販売後調査の実施にあたり参考とすべき通知

26

27 I. 緒言

28 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、進行性かつ致死性の神経変性
29 疾患である。これまでに治療薬の臨床開発が活発に行われその一部は実用化されているが、現
30 時点において根本的治療法は確立されていない。ALS は希少疾患であり、症状や経過の多様性
31 に加え、国・地域によって医薬品の開発・承認に関する規制や評価の枠組みが異なることなどか
32 ら、開発の円滑化や有効性及び安全性の適切な評価には特有の課題が存在する。加えて、海外
33 に比べて国内での承認が遅れる、国内のみで承認されているなど、薬剤によって承認が異なる状
34 況も生じている。

35 本ガイドラインは、ALS に対する治療薬の、日本を含む国際的な臨床開発において、適切な臨
36 床試験の実施、ならびに得られるデータの適切な評価に資することを目的とする。ALS 治療薬の
37 開発に関与する国内外の関係者が広く参照し得る基本的指針として位置づけられ、国際共同試
38 験を含む幅広い開発活動において実務上の参考として活用されることを期待する。

39 本ガイドラインは、海外のガイドラインやこれまでに得られた知見を踏まえ、国際的な調和を図
40 りつつ、日本国内の医療・開発環境を考慮し、アカデミア、規制当局、産業界、患者・市民を含む
41 ステークホルダーの参画を得ながら策定された。その一環として開催された患者・市民参画ワー
42 クショップでは、リアルワールドデータ (real-world data: RWD) 活用や分散型臨床試験
43 (decentralized clinical trial: DCT) 等への期待のほか、患者や介護者が ALS 臨床試験に関して得
44 られる情報の不十分さ、臨床試験の説明文書の解りにくさ等の課題が共有された。ALS 治療薬の
45 臨床開発をより効果的で意義あるものにしていくためには、患者や介護者を含む多様なステーク
46 ホルダーの参画を得て計画及び実施されることが重要と考えられる。

47 なお、本ガイドラインは作成時点における科学的知見に基づくものであり、今後の状況の変化、
48 知見の集積等に応じて随時見直され改訂されるべきものである。

49

50 II. 臨床評価方法

51 1. 臨床試験のデザインに関する基本的考え方

52 ALS の臨床開発では、進行性かつ致死性の神経変性疾患であるという疾患特性を踏まえ、科
53 学的妥当性と倫理性を両立した臨床試験デザインを計画することが重要である。ALS の症状や経
54 過は多様であることに加えて、リハビリテーションや日常生活動作を支援する各種ツールの使用
55 などの影響も大きいことから、有効性及び安全性を適切に評価するためには、盲検化とプラセボ
56 を用いた対照群の設定が重要であり、プラセボ対照無作為化二重盲検試験の実施が望ましい。
57 詳細は ICH-E10 ガイドライン「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」(平成

58 13年2月27日付 医薬審発第136号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)を参照されたい。

59 一方で、ALSは希少疾患であり、既存治療の効果が限定的でアンメットメディカルニーズが大きい疾患であるため、新薬開発の迅速化が期待されている。従来の固定的な試験デザインに加え、
60 柔軟で効率的な試験デザインを利用することが、有益な場合がある。例えば、試験中に蓄積される
61 中間データを利用して試験デザインの一部を適応的に変更又は修正することで試験の効率化
62 を図るアダプティブデザイン、単一の試験インフラストラクチャ及び試験実施計画書により複数の
63 被験薬を同時に評価できるマスタープロトコル試験(「医薬品開発等におけるマスタープロトコル
64 試験の活用に関する留意事項」(令和6年6月20日厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務
65 連絡)参照)などがある。

67 ALSの症状及び経過が多様であることへの対応として、臨床試験のデザインにおいて、エンリ
68 ッチメントデザインを利用することで有効性を評価しやすくなることが期待できる。例えば、疾患進
69 行の速度を予測し、異質性の高い患者集団を除外するなど非薬剤的変動に基づくエンリッチメン
70 トデザインの活用が有用な場合もあると考えられる。また、特定のバイオマーカーを有する患者を
71 選定することで、被験薬の有効性をより迅速かつ高い確度で評価できるかもしれない。ただし、エン
72 リッチメントデザインを用いることについて、特定の患者集団に限定して臨床試験を実施するこ
73 との妥当性は適切な根拠に基づき説明する必要がある。また、得られた臨床試験結果の一般化
74 可能性が損なわれる可能性があることに留意が必要である。

75

76 2. 対象集団

77 ALSの臨床試験においては、臨床開発の目的に沿った医学的に妥当な対象集団を選定できる
78 診断基準を用いるとともに、試験の目的や安全性確保の観点から適切な選択基準及び除外基準
79 を設定する必要がある。有効性評価の観点からは発症からの期間や疾患進行の速さなどを考慮
80 する。安全性評価の観点からは、呼吸機能や嚥下機能の著しい低下など、死亡や気管切開下人
81 工換気のリスクに影響する要因を考慮する。また、被験薬及び併用薬・併用治療の実施可能性に
82 影響しうる全身疾患なども考慮しておくことが望ましい。加えて、特定の遺伝子の病的バリエーション
83 (変異)に起因するALSの患者を対象集団とする場合には、被験薬の作用機序と有効性が期待
84 できる集団の定義に関する科学的な根拠に基づいた対象集団の設定が必要である。

85 a. 診断基準の適用

86 ALSの診断基準として、改訂El Escorial基準、Awaji/Updated Awaji基準、Gold Coast基準等
87 が使用されている。これらは筋電図基準、上位・下位運動ニューロン障害の要件、診断グレードの
88 有無などが異なり、診断可能な病期や亜型(例:進行性筋萎縮症)、感度及び特異度などに違い
89 がある。それらを踏まえ、各臨床試験の目的に合う診断基準を用いることが望ましい。なお、新た

90 な診断基準が作成された場合にはその適切性を評価した上での臨床試験における使用を妨げる
91 ものではない。

92 **b. 選択基準の選定**

93 ALS の臨床試験において、有効性及び安全性の評価に適した対象集団とは、被験薬の効果に
94 より疾患の進行の抑制や症状又は予後の改善が期待できる患者である。ALS は進行性に運動ニ
95 ューロンが減少し、また ALS の症状や経過は多様であることから、発症早期で運動ニューロンが
96 比較的残存していると想定される患者や、自然経過で疾患進行の速度が一定の範囲にあると想
97 定される患者は、臨床試験の評価期間における有効性評価に適していると考えられる。ただし、
98 臨床試験に組み入れられる時点の症状、所見、検査結果などからその後の進行速度を予測する
99 ことには限界があることから、年齢、病型、重症度、栄養状態、呼吸状態、遺伝学的背景などの臨
100 床的に予後に影響することが知られている要因とあわせて、総合的に選択基準を考慮していくこ
101 とが望ましい。特に、病的バリエーション(変異)を有する患者を対象とする試験で、病的バリエーション(変
102 異)の種類(例: *SOD1* 遺伝子における A5V、H47R、D91A など)によって進行速度が異なる可能性
103 がありながら選択基準に設定しない場合は、それをランダム化における層別因子とすることが望
104 ましい。

105 **c. 除外基準**

106 ALS は極めて急速に進行する場合もある致死的な神経変性疾患であることから、臨床試験の
107 評価期間において有効性及び安全性を適切に評価できる対象集団となるように除外基準を設定
108 することは重要である。例えば、呼吸機能や嚥下機能の著しい低下を認める患者では、呼吸不全
109 の進行や呼吸器合併症などによる死亡や人工換気のリスクが高くなる。また、被験薬及び併用
110 薬・併用治療の実施に影響するような疾患を有する場合や、有効性評価に影響するような重度の
111 認知機能障害や全身疾患を有する場合は、有効性及び安全性の評価が困難となりうる。過度な
112 除外基準は試験結果の一般化可能性を損なうことに注意しつつ、臨床試験デザインや有効性評
113 価項目との関係性も十分に考慮して除外基準を設定する。

114

115 **3. 有効性評価**

116 ALS に対する被験薬の有効性を評価する際には、疾患の進行特性を踏まえたうえで日常生活
117 動作、生存期間又は人工換気導入までの期間、患者自身の症状及び生活の質 (quality of life:
118 QOL) などに対する治療効果を検出できる指標又は評価尺度を用いることが必要である。有効性
119 の評価期間及び評価時点は、被験薬の作用機序等を踏まえて効果の発現が適切に確認できる
120 よう設定することが望ましく(例えば 4~6 カ月以上で複数の評価時点を設定)、探索的試験等に
121 おいて得られた情報を踏まえて検証的試験での設定を検討することも考えられる。主要な有効性

122 評価としては、国際的に普及した評価尺度を用いることが一般的であり、臨床的に意義のある最
123 小差に関する知見を踏まえ、得られた結果に基づき臨床的な意義を説明できることが重要である。

124 a. 臨床評価尺度

125 ALSの症状が日常生活における身体機能に与える影響を評価する指標として、改訂 ALS 機能
126 評価尺度 (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised: ALSFRS-R) が広く用
127 いられている。ALSFRS-R 合計スコアは近年の大多数の ALS 治療薬の臨床試験において、単独
128 で、又は生存期間と組み合わせて用いられてきた実績があり、被験薬の臨床的意義を評価しうる
129 尺度である。一方で、ALSFRS-R の各項目の記述は簡素であり、また、評価される身体機能には
130 食事用具の取扱いや補助呼吸装置の使用という文化的要素や医療環境などに影響を受ける項
131 目が含まれている。それらを踏まえ、各臨床試験において ALSFRS-R の運用を標準化することが
132 望ましく、また可能な場合は異なる国・地域で同等に評価できるよう調和された標準業務手順を用
133 いることを検討する。また、ALSFRS-R のデータ収集方法に関して、電話やオンラインツールを用
134 いた遠隔での評価を活用することも可能であるが、主要評価項目とする場合は対面と同等の評
135 価が可能であることを説明できる必要があり、副次又は探索的評価項目とする場合はその点を説
136 明できることが望ましい。また、自己記入式の評価方法の検討も進んでおり、今後の知見の蓄積
137 が期待される。ALSFRS-R 合計スコア以外の臨床評価尺度を主要評価項目として用いる場合は、
138 臨床研究及び臨床試験等に基づき、ALS の重症度や進行などの臨床的要素を評価できる根拠を、
139 バリデーションの実施も考慮の上で説明できることが必要である。

140 b. 生存期間又は人工換気導入までの期間に関する評価

141 ALS は呼吸筋を含む全身の筋力低下が進行し生命予後不良の疾患であるため、生存期間も
142 被験薬の有効性評価において重要な情報である。一方で、医療技術の発展により非侵襲的人工
143 換気又は気管切開下人工換気を導入することにより生存期間の延長が期待できるようになってき
144 た。したがって、生存期間に関する評価をする場合には、非侵襲的人工換気又は気管切開下人
145 工換気の導入により呼吸不全による死亡を回避又は先延ばしにできた場合の解析における取扱
146 い(死亡と同等のイベントとして取り扱う等)を事前に規定しておく必要がある。特に、非侵襲的人
147 工換気又は気管切開下人工換気の導入割合が異なる国・地域を含む国際共同臨床試験を実施
148 する場合には、各地域の医療実態を踏まえた対応が望ましい。

149 c. 症状及び身体機能評価 (ALSFRS-R を除く)

150 ALS の症状及び身体機能に対する障害を評価するために、肺活量等の呼吸機能検査、徒手筋
151 力検査や筋力測定装置による四肢・体幹の筋力評価などが用いられる場合がある。また、歩行
152 試験等により歩行機能を評価する場合もある。これらの評価方法は、生存期間や日常生活動作

153 に与える影響が大きい評価項目も含まれるが、ALSの症状又は身体機能の障害の一部のみを評
154 価しているという限界がある。したがって、これらの方法を主要評価項目として用いる場合には、
155 評価項目としての位置付けを明確にした上で、その必要性や意義を説明できるようにすべきであ
156 る。

157 d. 患者報告アウトカム又は介護者による評価

158 患者報告アウトカム（patient reported outcome: PRO）は、医師をはじめとした他者の介入を受
159 けずに患者自身が評価することから、被験薬の有効性及び安全性を評価するための重要な補完
160 的指標である。ALSの臨床試験で使用される頻度が高いものとしてALS特異的QOL尺度（The
161 Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire [ALSAQ-40] など）や包括的QOL尺
162 度（MOS 36-Item Short-Form Health Survey [SF-36]、EuroQol-5-dimensions [EQ-5D] など）が
163 挙げられるが、試験の目的と他の評価項目との関係を踏まえて、適切なPRO尺度を選択する必
164 要がある。ALSでは、症状の進行に伴い患者自身が評価結果を報告することが困難となってくる
165 場合があり、報告媒体や報告頻度に配慮し、対策を講じることが望ましい。適切にPROを導入す
166 ることで、患者の視点による治療効果の評価が可能となり、従来の機能指標や生存期間等では
167 捉えきれない効果や、患者が重視する効果を反映しうる点で意義がある。患者のほか、介護者
168 による患者のQOL等の評価も有意義である。

169 e. デジタル技術を用いた評価の可能性

170 情報通信技術やセンシング技術の発達により、ウェアラブルデバイスやスマートフォンアプリを
171 使用した症状や所見の測定が医療現場に浸透してきている。ALSにおいても、患者の日常生活
172 での移動能力や活動レベルを詳細に追跡し、音声分析やハンドヘルドダイナモメーターなどを含
173 めて客観的なデータとして使用することについて検討が進んでいる。これらの技術を臨床評価尺
174 度やPROと組み合わせることで、より包括的に有効性を評価できる可能性がある。有効性及び安
175 全性評価における留意点は「治験及び製造販売後臨床試験における情報通信機器等により電磁
176 的記録として収集された情報を用いた有効性及び安全性の評価に関する留意点について」（2024
177 年（令和6年）9月20日 医薬薬審発0920第1号・医薬機審発0920第1号）も参照されたい。

178 以上のように、従来の評価指標に加え、PROやデジタル技術を活用することで、ALS治療の有
179 効性を多角的に評価できる体制を構築できる可能性がある。このアプローチにより、患者にとって
180 意味のある治療効果の実証が促進されうる。

181

182 4. 統計的事項

183 a. 統計的観点からの評価方法の設定

184 ALS の臨床試験では、ALS が日常生活動作や呼吸機能に大きな影響を及ぼす進行の速い疾
185 患であることから、試験中の死亡や疾患進行に伴う脱落等、(ALSFRS-R 等の測定値として評価
186 することは困難であるものの)その事象自体が有効性評価に対して意味を持つ中間事象が発生
187 することがある。このようなことが想定される場合は、有効性の評価に影響を与える可能性を考慮
188 する必要がある。このようなことが想定される場合は、ALSFRS-R 合計スコア及び生存期間等の
189 確立した評価指標を統合した有効性の評価方法を検討することがある。例えば、FDA の
190 *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry* で紹介され
191 ている joint rank test のように、生存期間と疾患進行状態を複合した単一の評価項目とすることを
192 考慮できる。また、症状の悪化や臨床的に意味のある進行までの時間(時間イベント型データ)を
193 主要評価項目とすることもできる。

194 b. サンプルサイズ設計

195 ALS は疾患進行の個人差が大きく、希少疾患であることから、臨床試験の実施可能性を考慮し
196 た適切なサンプルサイズ設計を行うために、次に示す点を考慮することが重要である。患者レジ
197 ストリーや過去の臨床試験データを活用して、薬剤投与時及びプラセボ投与時の主要評価項目の
198 分布を推定し、自然経過の程度を把握すること等により、主要評価項目の分布やプラセボ効果の
199 大きさを推定し、試験計画段階での不確実性を軽減することが重要である。また、トライアルシミュ
200 レーション実験により、試験パラメータの不確実性を反映した複数のシナリオを用意し、各試験パ
201 ラメータが必要サンプルサイズや統計的検出力に与える影響を評価することで、試験デザインの
202 妥当性を定量的に評価できる。さらに、試験中の中間解析結果を基にサンプルサイズを調整する
203 アダプティブデザイン(サンプルサイズ再設計)の導入が有効である場合がある。

204

205 5. バイオマーカー

206 近年 ALS におけるバイオマーカーの研究開発や活用が進んでおり、治療薬開発において重要
207 な役割を果たすことが期待されている。ただし、バイオマーカーには複数のタイプがあり、目的に
208 応じて使い分けることが重要である。また、開発段階も、候補段階のものから診断基準に採用さ
209 れているものまで様々である。したがって、各バイオマーカーの目的と限界を理解したうえで、適
210 切な状況において使用及び解釈することが重要である。本項では、ALS に対する臨床試験におけ
211 るバイオマーカーの意義及び選定に関する考え方を整理する。

212 a. バイオマーカーの意義

213 ALS は、生物学的及び臨床的に不均一な疾患であり、すべての患者が同一の介入から等しく
214 利益を得るとは限らない。そのため、共通の病因や生物学的特徴を有する患者・個人を同定する

215 ことは、上流の生物学的機序に作用する介入において特に有用と考えられる。また、ALS は臨床
216 的にも不均一な疾患であり、その自然歴の多様性は介入効果の検出のしやすさに影響を及ぼす。
217 こうした背景から、介入の効果が期待される対象者の選定やエンリッチメントのために、診断、予
218 測（介入によって効果を受けやすい個人の識別）、予後（一定期間におけるイベントの発生可能性
219 や疾患進行の予測）、感受性/リスク（明らかな臨床症状を示さない個人における発症リスク）に関
220 するバイオマーカーなどの活用が考えられる。

221 一方、有効性及び安全性の評価において使用される臨床指標では、介入の効果や有害事象
222 の検出に長期間及び多数例を要することが多い。これにより、第Ⅱ相試験における複数用量の評
223 価や用量選定、第Ⅲ相試験への移行判断が制限されうる。また、有効性評価項目が未達成であ
224 った場合に、被験薬が標的に到達していたか、あるいは期待される生物学的効果を発揮していた
225 かを評価することが困難となる。このため、第Ⅱ相試験を中心に、薬剤送達、標的結合、生物学
226 的活性（例：神経変性抑制）の確認に寄与するレスポンス/薬力学的バイオマーカーのほか、安全
227 性バイオマーカーやモニタリングバイオマーカー等の活用が想定される。これらの目的で使用さ
228 れるバイオマーカーは、ニューロン一般の障害、運動ニューロン（上位又は下位）の障害、薬剤の
229 作用機序との関連などのうち、どの因子に対応するかという観点が必要である。

230 **b. バイオマーカーの選定**

231 ALS に対する臨床試験でバイオマーカーを取得する手段として、神経生理検査、血液検査、脳
232 脊髄液検査、神経画像検査、デジタルデバイスなど多様な方法が想定される。したがって、前述
233 の目的及び方法の特性を踏まえて、適切なバイオマーカーを選定することが重要である。

234 バイオマーカーを臨床試験で活用する際、分析的検証、臨床的検証、臨床的有用性を踏まえ、
235 使用目的に照らして妥当であることが重要である。針筋電図は活動性及び慢性脱神経所見の両
236 者によって下位運動ニューロン障害を検出する。活動性脱神経所見として、線維自発電位・陽性
237 鋭波のほか線維束自発電位を加えることで、その検出感度が向上し早期診断に寄与することが
238 想定される。また、ALS 関連遺伝子の病的バリエーション（変異）は、対象者選定やエンリッチメントに
239 関するバイオマーカーとみなすことができる。

240 なお、バイオマーカーを開発・検証する際、その候補を臨床試験の副次評価項目などとして設
241 定することを検討してもよい。例えば、血漿又は脳脊髄液中のニューロフィラメント軽鎖濃度、ALS
242 関連遺伝子を標的とする薬剤における関連タンパク質（例：SOD1 タンパク質）濃度などを測定し、
243 ALSFRS-R 合計スコアや生存期間等との関連を評価することも想定される。一方で、バイオマー
244 カーの選定にあたっては、検査の侵襲性、実施頻度、代替手段の有無といった観点から、参加者
245 の負担を最小限に抑えることが望ましい。

246

247 6. 安全性評価及び有害事象

248 ALS は四肢の筋力低下に加えて、呼吸機能及び嚥下機能が進行性に障害される神経変性疾
249 患であり、治療薬の開発においては、有効性の評価だけでなく、安全性の確保及び評価が極めて
250 重要である。ALS 特有の症状や進行状況を踏まえたリスク要因の検討及び対策並びに有害事象
251 のモニタリングが求められる。

252 a. 安全性評価の基本方針

253 ALS 治療薬の安全性評価では、臨床試験参加者の全身状態を考慮し、早期発見と迅速な対応
254 を可能にする評価項目を設ける必要がある。一般的な安全性評価として、バイタルサイン、血液
255 検査、心電図を評価し有害事象について報告を行う必要がある。また、ALS は心理的苦痛を伴う
256 疾患であることや医薬品の中枢神経系への影響等を踏まえると、うつや希死念慮に関する評価
257 により安全性を確保することが必要であり、治験薬の特性や参加者への侵襲・負担等を考慮した
258 上で評価方法や頻度等を検討すること。

259 b. ALS に特有のリスクのモニタリング

260 ALS の患者では、呼吸機能低下や嚥下障害が進行するにつれて、これらの症状に起因するリ
261 スクが増加するため、当該リスクをモニタリングすることが重要である。具体的には、呼吸不全の
262 リスクを評価するために呼吸機能検査を定期的実施することなどが考えられる。

263 c. 長期安全性の評価

264 ALS 治療薬の多くは長期的な投与が想定されるため、長期的な安全性データの収集が重要で
265 ある。主要評価期間終了後のオープンラベル期間等を活用し、被験薬の長期的な安全性及び忍
266 容性に関する情報を収集することが重要である。

267

268 7. 併用薬及び併用療法の設定

269 ALS に対する既存治療の効果は限定的であるため、臨床試験では被験薬とともに既存治療薬
270 や補助的治療法が併用薬及び併用療法として実施されることが想定される。被験薬の有効性及
271 び安全性の評価において、併用薬及び併用療法の影響を最小限にするためには、臨床試験参加
272 後の主要評価期間を完了するまでは新たな開始や用量変更を制限するなどの臨床試験デザイン
273 とすることに加えて、解析時に影響を評価できるようにするための情報収集を行うことが必要であ
274 る。併せて、併用薬及び併用療法の変更などが想定又は許容される場合には、中間事象として
275 有効性評価においてどのように取り扱うかを規定しておく必要がある。

276 a. 既存治療薬を併用薬として用いる場合

277 ALS 治療において現在承認されている医薬品は生存期間の延長、症状進行の抑制などを目的
278 として使用されており、その使用を制限することは臨床試験参加者が治療機会を失うことにつな
279 がる。したがって、被験薬の有効性評価に著しい影響を及ぼす場合や既存治療薬と被験薬との
280 間で問題となるような薬物動態的あるいは薬力学的な相互作用が発生することが想定される場
281 合などを除き、既存治療薬を併用薬として用いることは許容されることが望ましい。

282 **b. 補助的治療法の併用**

283 ALS では、薬物療法以外にもリハビリテーションや栄養管理、非侵襲的人工換気、種々の運
284 動・非運動症状への対処が治療の一環として推奨されている。これらの補助療法を併用すること
285 で患者の症状管理や QOL の向上が期待されるため、その使用を制限することは臨床試験参加
286 者が治療機会を失うことにつながる。したがって、生存期間を評価する場合の非侵襲的人工換気
287 の導入に関する取扱い(有効性評価の項を参照)のような対応を行った上で、補助的治療法を併
288 用治療として用いることは許容されることが望ましい。

289

290 **8. 参加者情報の記録と既存データの利用**

291 ALS は多様な臨床経過を示すことから、臨床試験参加者の背景として、年齢、性別、体重など
292 の基本情報に加えて、最新の医学的知見に基づき経過及び予後に影響するような情報(発症年
293 齢、初期症状、遺伝子バリエーションなど)を収集しておくことは重要である。近年では、臨床開発にお
294 ける RWD の活用や臨床試験データの二次利用などの既存データの臨床試験における利活用が
295 注目されており、臨床試験参加者の背景情報及び臨床経過に関する情報を標準化された項目や
296 方法で収集する意義が増してきている。

297 既存データを活用することで、臨床試験デザインの最適化、適切な対象集団の選定、主要評価
298 項目や副次評価項目の設定、さらには試験期間やサンプルサイズの合理化など、多角的な検討
299 が可能となる。例えば、レジストリデータを解析することで、特定の患者サブグループにおける自
300 然歴を把握し、より精緻な適格基準を設計することができるかもしれない。また、日常診療におけ
301 る疾患進行や治療反応のパターンを事前に把握することで、臨床的に意味のある評価項目の設
302 定や追跡期間の設定が可能となる。

303 ALS の中でも特定の条件を満たす小集団を対象に臨床開発を行う場合など、患者集積の実現
304 可能性の観点から、対照群を設けたランダム化比較試験を適切な参加者数で実施することが困
305 難な場合がある。このような場合に、探索的試験等において RWD(例えば、レジストリデータ)を外
306 部対照として活用することで、限られた参加者数でより効果的に有効性を評価できる場合がある。
307 ただし、RWD を外部対照として用いた臨床試験は、品質のレベル及びバイアスの影響からエビデ

308 ンスの質に限界があることから、検証的試験での利用については慎重な検討を要する。国際的な
309 動向を踏まえ、各種規制やルールに基づいた情報収集を行うことが重要であり、レジストリデータ
310 等の RWD の活用については「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方につ
311 いて」(2021年(令和3年)3月23日 薬生薬審発 0323 第1号・薬生機審発 0323 第1号)等を
312 参照されたい。

313

314 9. 試験実施医療機関

315 ALS の臨床試験を効率的に実施するにあたり、患者の集積性を考慮した医療機関の選定は重
316 要となる。特に、国際共同臨床試験を行う場合には、参加国間で競合的に参加者の組入れが行
317 われる場合があり、臨床試験を実施する医療機関が近隣の医療機関と連携して患者集積を図る
318 ことが重要である。また、近年は DCT により患者の負担を軽減しつつ、患者集積性を高める手段
319 を考慮することが重要である。なお、ALS の臨床試験を実施する医療機関は、ALS の診断と治療
320 に関する専門知識を持つ脳神経内科医師とともに ALS 特有の評価を正確に実施できる設備・人
321 員が備わっている必要がある。

322

323 10. 家族性 ALS 等を対象とした臨床試験

324 ALS の大部分は既知の ALS 原因遺伝子の病的バリエーション(変異)を有さないが、特定の遺伝子
325 異常に関連する ALS に関する臨床試験も治療開発の観点から重要である。本邦では家族性 ALS
326 患者の約半数及び孤発性 ALS 患者の一部において特定の遺伝子の病的バリエーション(変異)(例:
327 *SOD1*、*FUS*)が原因とされる。特定の遺伝子異常を標的とした治療薬を開発する場合は、遺伝子
328 型に基づく参加者の選択が行われるため、遺伝学的検査の実施体制(測定方法等)を確立すると
329 ともに、病的バリエーション(変異)や病的意義が不明なバリエーション(variant of uncertain significance:
330 VUS)を含めバリエーションに関する科学的な知見を集積しておく必要がある。近年では、遺伝子異常
331 の有無に基づく疾患発症の可能性や発症時期の予測が行われている。先制医療として、高リスク
332 バリエーションを有する未発症者を対象に、発症抑制を目的とした臨床試験の実施を検討する場合に
333 は、未発症者に対して介入を行う意義や必要性も含めて検討されるべきである。また、遺伝学的
334 検査については遺伝カウンセリングを活用するなど、説明・同意取得においては倫理面に十分に
335 配慮すべきである。

336

337 III. 臨床試験

338 本章では、臨床開発の各段階で実施される臨床試験の目的や留意点を説明する。一般には、
339 臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験の順に進められる。臨床薬理試験では薬物動態、安全

340 性及び用法・用量の検討を行う。探索的試験では proof of concept (POC) の確立や複数の有効
341 性指標の評価を行う。検証的試験では代表的な指標を用いて有効性及び安全性を検証する。試
342 験デザインや臨床データパッケージの構成については、ICH ガイドラインを参照し、規制当局との
343 相談を積極的に行うことが望ましい。

344

345 1. 臨床薬理試験

346 臨床薬理試験は、薬物の安全性、薬物動態 (pharmacokinetics: PK)、及び薬力学
347 (pharmacodynamics: PD) を理解するための重要な段階である。臨床薬理試験では、薬物動態学
348 的プロファイルを明らかにし、治療効果を予測する基盤を構築する。健康な参加者を対象に行わ
349 れる試験では、後の臨床試験のために必要と想定される薬剤の用量範囲の忍容性を決定し、ま
350 た、予測される有害事象の性質が判断される。ALS 患者を対象とする試験では、ALSFRS-R など
351 の機能評価尺度、呼吸機能、筋力等を含む客観的指標やバイオマーカーを活用し、薬物が標的
352 に作用しているかを検討するとともに、用量又は曝露と薬物応答の関係の定量化に必要な情報
353 を収集する。また、ALS 全般を対象とする試験の参加者の多くは既知の ALS 原因遺伝子の病的
354 バリエーション(変異)を有さない ALS 患者と想定されるが、被験薬の有効性又は安全性に影響する
355 ALS に関連する遺伝子異常が判明している場合には、これらが薬物応答に及ぼす影響を解析す
356 ることが望ましい。さらに、近年、神経変性疾患に対して、核酸医薬、遺伝子治療の開発が進んで
357 いる。核酸医薬、遺伝子治療においても前臨床試験に基づいた用量設定と用量反応を検討し、投
358 与量の最適化を行うことが推奨される。

359

360 2. 探索的試験

361 探索的試験(主に第 II 相試験)は、被験薬の初期的な有効性、安全性、至適投与量を評価する
362 ための重要な段階である。この試験では、ALS の多様性や進行速度の差異を考慮し、適切な評
363 価指標と対象集団を選定する必要がある。評価指標には、限られた評価期間において変化を鋭
364 敏に捉えられる機能評価尺度、呼吸機能、筋力などが用いられる。また、適切なバイオマーカー
365 の活用が推奨される。これにより、薬物が標的に作用しているかを検討する。解析計画として、
366 患者集団の均質性を考慮し、罹病期間、遺伝学的背景、適切なバイオマーカーなどでの層別解
367 析を検討する。また、アダプティブ試験デザインを採用することで、得られたデータに基づき試験
368 の進行中に至適投与量や対象集団を変更可能とすることも検討される。ALS の探索的試験では、
369 限られた患者数から効率的にデータを収集し、治療薬の開発成功率を高めるための検討を行うこ
370 とが重要である。

371

372 3. 検証的試験

373 検証的試験は、有効性及び安全性を最終確認するための重要な段階であり、ALS 治療薬の臨
374 床的意義を確立し、患者に有益な治療法を届けるための決定的な役割を果たす。試験デザイン
375 は、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照とすることが推奨される。多くの場合、ALS 患
376 者の特性を考慮し、既存の標準的な治療を併用した上でプラセボを対照群に設定する試験デザ
377 インを検討すべきである。主要評価指標には、ALSFRS-R 合計スコアのスコア変化や生存期間が
378 使用されることが多い。また、患者集団の均質性を確保するための方策（例：罹病時間、組入れ
379 時の年齢、運動・認知機能、家族歴の有無などをランダム化における層別因子とすること）を試験
380 デザインに組み込むことが検討されてよい。

381

382 4. 長期投与試験

383 長期投与試験は薬剤の持続的な有効性及び安全性を評価する上で重要である。ALS は慢性
384 的に進行する疾患であり、治療薬の長期使用が患者の QOL や疾患進行に与える影響を明確に
385 する必要がある。長期試験では、有効性評価項目としてALSFRS-R 合計スコアの長期間の変化、
386 生存期間、呼吸機能、さらに健康関連 QOL を用いることが一般的である。また、有害事象の発現
387 や蓄積毒性の有無を慎重にモニタリングする。長期投与試験は、ALS 治療薬のベネフィットとリス
388 クの全体像を確立し、患者と医療従事者を含むステークホルダーに信頼性の高い情報を提供す
389 ることが期待される。承認申請する場合には、疾患の重篤性を踏まえ、人道的見地から実施され
390 る試験（拡大治験）も考慮することが望ましい。

391

392 5. 製造販売後調査等

393 臨床試験で得られるデータは、患者背景、投与期間など、限られた条件下におけるものであり、
394 その評価には限界がある。製造販売後調査やデータベース又は患者レジストリを用いた調査は、
395 治療薬の長期的な有効性及び安全性を評価し、臨床試験のみでは不足する情報を収集するため
396 に有用である。適切なりサーチクエスチョンを設定した上で、製造販売後調査等を実施し、臨床試
397 験において明らかにならなかった点について情報を収集することは、薬剤使用の最適化や新たな
398 治療薬の開発に向けた科学的基盤となりうる。製造販売後調査等では、薬剤のベネフィットとリス
399 クのバランスを評価するため、高齢者、重度進行患者、併用薬を使用している患者など幅広い患
400 者層を対象にデータを収集する。特に、臨床試験では対象外だった患者集団についての情報が
401 重要となる。また、希少な有害事象の発見や、治療効果が異なるサブグループの特定にも役立つ。

402 さらに、PRO や健康関連 QOL などの臨床試験時の評価をもとに、診療状況を反映し臨床試験の
403 データを補完する RWD を活用することにより、治療薬が患者の日常生活に与える影響を包括的
404 に解析することが可能となり、有効性 (effectiveness) を推定する一助ともなりえる。

405

406

407 本ガイドラインは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構からの委託により、令和 6～8 年
408 度「医薬品等規制調和・評価研究事業（医薬品等の品質、有効性、安全性等の評価、分析法等の
409 開発に資する研究）」の一環として、「筋萎縮性側索硬化症に対する治療薬の臨床評価ガイドライ
410 ン作成に関する研究」班において原案が検討・作成されたものである。その後、当該案について
411 各方面から寄せられた意見を踏まえて再検討・修正を行い、最終的なガイドラインとして取りまと
412 めた。

413 利益相反については、本ガイドラインの作成に関わった全員を対象とし、確認を行った。

414

415 文献

- 416 • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency.
417 *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic*
418 *lateral sclerosis (ALS)*. 2016. Available from:
419 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis_en.pdf)
420 [investigation-medicinal-products-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis_en.pdf)
- 421 • Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. *Amyotrophic*
422 *Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry*. 2019. Available
423 from: <https://www.fda.gov/media/130964/download>
- 424 • van den Berg LH, Sorenson E, Gronseth G, Macklin EA, Andrews J, Baloh RH, Benatar M,
425 Berry JD, Chio A, Gorcia P, Genge A, Gubitza AK, Lomen-Hoerth C, McDermott CJ, Pioro
426 EP, Rosenfeld J, Silani V, Turner MR, Weber M, Brooks BR, Miller RG, Mitsumoto H; Airlie
427 House ALS Clinical Trials Guidelines Group. Revised Airlie House consensus guidelines for
428 design and implementation of ALS clinical trials. *Neurology*. 2019;92:e1610–e1623.
- 429 • Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group
430 on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of
431 amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*.
432 2000;1:293–299. (改訂 El Escorial 基準)

- 433 • de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H,
434 Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin*
435 *Neurophysiol.* 2008;119:497–503. (Awaji 基準)
- 436 • Geevasinga N, Loy CT, Menon P, de Carvalho M, Swash M, Schrooten M, Van Damme P,
437 Gawel M, Sonoo M, Higashihara M, Noto Y, Kuwabara S, Kiernan MC, Macaskill P, Vucic S.
438 Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A
439 systematic review using individual patient data. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:2684–2691.
440 (Updated Awaji 基準)
- 441 • Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, Grosskreutz J,
442 Hardiman O, Henderson R, Matamala JM, Mitsumoto H, Paulus W, Simon N, Swash M, Talbot
443 K, Turner MR, Ugawa Y, van den Berg LH, Verdugo R, Vucic S, Kaji R, Burke D, Kiernan MC.
444 A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol.* 2020;131:1975–1978.
445 (Gold Coast 基準)
- 446 • FDA–NIH Biomarker Working Group. *BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools)*
447 *resource* [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD):
448 National Institutes of Health (US); 2016– [cited 2025 Jul 11]. Available from:
449 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
450
- 451 本ガイドラインで引用した臨床試験に関する ICH (International Council for Harmonisation of
452 Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: 医薬品規制調和国際会議) ガイド
453 ライン
- 454 • ICH-E10 ガイドライン「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」(平成 13
455 年 2 月 27 日付 医薬審発第 136 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
456
- 457 臨床試験及び製造販売後調査の実施にあたり参考とすべき通知
- 458 • 「医薬品開発等におけるマスタープロトコル試験の活用に関する留意事項」(令和 6 年 6 月
459 20 日厚生労働省医薬局医薬品審査管理課 事務連絡)
- 460 • 「治験及び製造販売後臨床試験における情報通信機器等により電磁的記録として収集され
461 た情報を用いた有効性及び安全性の評価に関する留意点」について(2024 年(令和 6 年)9
462 月 20 日 医薬審発 0920 第 1 号・医薬機審発 0920 第 1 号)
- 463 • 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について(2021 年(令和 3

ドラフト（2026年2月28日）

464 年)3月23日 薬生薬審発0323第1号・薬生機審発0323第1号)