

4) 対象患者

次の選択基準を満たし、除外基準にあてはまらない患者を対象とする。

4.1 選択基準

対象患者：以下の条件を全て満たす患者を対象とする。

- ①急性期脊髄損傷患者（受傷後 48 時間以内）。
- ②性別：不問
- ③年齢：16 歳— 70 歳（Step 3 では「年齢：16 歳- 85 歳」に変更）
- ④除外基準に抵触しない患者。
- ⑤本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。

4.2 除外基準

- ① 本剤の成分に過敏症の患者。
- ② 白血病など造血系悪性疾患の既往をもつ患者。
- ③ 過去 5 年以内の悪性疾患の既往をもつ患者。
- ④ 心筋梗塞・狭心症の既往をもつ患者（Step 3 では「心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者」に変更）。
- ⑤ 血栓・塞栓症の既往またはその傾向を持つ患者。
- ⑥ 脾腫のある患者。
- ⑦ 意識障害を有する患者。
- ⑧ 妊婦。
- ⑨ 脳梗塞など神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している・既往を持つ患者（Step 3 では「脳梗塞など神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している患者」に変更）。
- ⑩ その他、試験責任（分担）医師が被験者として不相当と判断した患者。

設定根拠；①-⑧：安全性への配慮のため、⑨：評価の正確性確保のため。

5) 被験者に説明し同意を得る方法

研究担当医師は研究を実施する前に、治験等審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて患者に研究の内容および患者の権利等を文書および口頭により十分な説明を行い、患者本人の自由意思による同意を文書（記名・捺印または署名し、同意年月日を記入する）にて得る。同意文書には説明を行った医師の記名・捺印し、その日付を記入する。研究担当医師は同意文書およびその他の説明文書の写しを研究に参加することに同意した患者に交付するとともに、原本は所定の場所に保存する。

また、患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、当試験に参加するか否かについての意思を予め確認するとともに、事前に治験等審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得ることとする。

6) 試験の方法

6.1 試験の種類・デザイン

探索的臨床試験

6.2 試験のアウトライン

試験スケジュール（観察・検査・調査項目・実施期間）

試験スケジュールの概要を以下にまとめる。

観察・検査項目	試験開始前	試験薬投与中	試験薬投与終了時	試験薬終了後1週	試験薬終了後1ヶ月	試験開始後6ヶ月	試験開始後1年
文書での同意取得	○	—	—	—	—	—	—
患者背景調査・登録	○	—	—	—	—	—	—
試験薬（フィルグラスチム）		←————→		—	—	—	—
有害事象の調査 ^a	←————→				●	←————→	
					安全性評価		
臨床症状観察	←————→						
臨床検査実施 ^b	○	←————→		○	○	○	○
MRI（脊髄）	○	—	○	—	○	○	○
脳脊髄液中タンパク・細胞	○	—	○	—	—	—	—
X線検査	○	—	—	○	○	○	○

○印：実施項目 —印：未実施項目 →印：随時実施項目

a：有害事象は、副作用等好ましくない全ての事象のことで、薬剤との因果関係は問わない。

b：臨床検査＝血算、Ret、白血球分画、CRP、T.P.、Alb、BUN、UA、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GPT

6.3 被験者の試験参加予定期間

有害事象の確認は、試験薬投与開始後1年まで行い、麻痺の改善程度など臨床症状の観察そのほかにも試験開始後1年時まで追跡する。

6.4 試験薬の用法・用量、投与期間

顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）投与方法：

Step 1（5例）：顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）として5 μ g/kg/日を点滴静注する。

投与終了後1ヵ月間の観察期間内に、試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象の発生がないことを全例で確認できたら、次のStep2へ進む。

Step 2（5例）：同10 μ g/kg/日を点滴静注する。

投与終了後1ヵ月間の観察期間内に、試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象の発生がないこと確認する。

Step 3（10例）：同10 μ g/kg/日を点滴静注する。ただし、選択基準および除外基準をStep 2から一部変更する。

投与終了後1ヵ月間の観察期間内に、試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象の発生がないことを確認する。

投与期間：Step1-3 いずれも5日間。

6.5 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

一般名： フィルグラスチム

剤形・含有量： 注射剤、300 μ g または150 μ g/ アンプル

性状： 無色澄明の液体

包装： ガラスアンプルまたはガラスシリンジ

表示： 指定医薬品 処方箋医薬品

貯法：10℃以下に保存

6.6 併用薬（療法）に関する規定

① 併用禁止薬・禁止療法：メチルプレドニゾン大量療法

※上記薬剤を併用した場合は評価対象から除く。

② 併用可能薬：上記以外

6.7 休薬の方法

投与中に末梢血中白血球数が50000/mm³を超えた場合フィルグラスチムの減量を、末梢血中白血球数が75000/mm³以上に増加したら休薬を要する。

6.8 試験薬の管理・交付手順

市販後の薬剤を使用するため、通常の院内取り扱い交付手順とする。

6.9 症例登録、割付方法

連続登録法：目標症例に達するまで連続登録する。

割付方法：①文書による同意を取得する。

②主治医（実施責任医師及び分担医師）は、試験薬を投与する。

③登録された患者は患者識別コードで特定する。原資料および患者識別コードの照合票は臨床研究実施責任者が厳重に保管することとする。

7) 試験の評価項目

7.1 主要評価項目

・急性期脊髄損傷患者を対象に試験薬を投与した時の安全性の評価を行う

7.2 副次的評価項目

・運動・感覚麻痺の推移：American Spinal Injury Association (ASIA) score

（運動・感覚麻痺の程度を評価）を用いる

・ASIA impairment scale (AIS)：麻痺による機能障害の程度を5段階に分けて評価

・脊髄MRI画像

8) 観察および検査項目

8.1 患者背景

カルテ番号、ID番号、患者イニシャル、性別、生年月日、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療

8.2 試験薬投与

患者の同意取得後に投与

8.3 試験薬および併用薬の服薬状況の確認

当該調査期間における試験薬投与状況および併用薬の服薬状況をカルテ記載より確認の上%で評価し、症例報告書に記載する。

8.4 有害事象と副作用の確認

有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書（case report form, CRF）に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については、副作用評価基準によるグレード1～4により評価する。

8.6 血液検査

血算（白血球数を含む）、末梢血白血球分画、網状赤血球数、CRP、T.P.、Alb、BUN、UA、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GPT

8.7 MRI 検査

脊髄 MRI 画像

8.8 脳脊髄液検査

脳脊髄液中細胞数・分画、タンパク濃度

8.9 血圧・脈拍数

適宜測定する。調査項目とはしない。

8.10 その他の特殊検査

実施しない。

9) 中止基準

以下のような場合には試験を中止する。試験を中止した場合は、その理由を明らかにして、記入用紙に記入する。

1. 重篤な随伴症状または偶発症が発現、投与継続が不可能と認められた場合
2. 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
3. 原疾患の悪化のため、試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
4. 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
5. 患者側の理由（同意の撤回、試験中止の申し入れ、多忙、転院、転居）
6. その他の研究計画書違反が判明した場合
7. その他、医師が試験を中止とすることが適当と判断した場合

10) 有害事象発生時の取り扱い

10.1 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

予想される有害事象（副作用）

顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）

主な有害事象：

承認時安全性評価・使用成績調査対象 6,391 例中 679 例（10.6%）に 1,139 件の副作用が認められた。主な症状は筋・骨格系障害 163 件（骨痛 96 件（1.5%），腰背部痛 52 件（0.8%）等）であった。また、臨床検査値異常変動は 6,391 例中 654 例（10.8%）に認められ、主なものは LDH 上昇（3.5%），ALP 上昇（3.2%）であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められていない。

重大な副作用：

1) ショック（頻度不明）

2) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎が発現または増悪することがある。徴候または症状として、発熱・咳嗽・呼吸困難および胸部レントゲン異常等がみられる。

3) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがある。徴候または症状として、急速に進行する呼吸困難・低酸素血症および両側びまん性浸潤影などの胸部レントゲン異常等がみられる。

4) 芽球の増加（頻度不明）：急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群患者において芽球の増加を促進することがある。

5) 脾破裂（頻度不明）：本剤の過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある。

10.2 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第 283 条に準じて定義）

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代における先天性の疾病または異常

○報告の対象となる有害事象：試験期間中の全ての重篤な有害事象、および試験終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。

○試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに病院長（臨床試験部）に報告するとともに、多施設で試験を実施している場合は、その実施機関の長および研究代表者に通知すること。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。

○市販後の薬剤等においては、厚生労働省の「医薬品・医療用具等安全性情報報告制度」により厚生労働省に報告する。

10.3 重篤な有害事象発生時の試験継続

Step1 (5 µg/kg/日)で試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象が発生した場合、試験を中止する。Step2 あるいは Step3 (10 µg/kg/日)で試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象が発生した場合は、引き続き症例に対してそれぞれ一つ前の Step に戻り（すなわち Step2→1 あるいは Step3→2）、試験を継続する。試験薬との関連性がないと考えられる重篤な有害事象が発生した場合には、同様の投与量で試験を継続する。

10.4 重要な有害事象の報告

重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

10.5 その他の有害事象

有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書（case report form, CRF）に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については、副作用評価基準に

よるグレード1～4により評価する。以上の手順により症例調査用紙に記入する。

11) 実施計画書からの逸脱の報告

GCPに準じ、以下の事項を遵守する。

- 試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および治験審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- 試験責任医師または試験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および治験審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および治験審査委員会に提出し、研究代表者、治験審査委員会および病院長の承認を得るものとする。
- 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

12) 試験の終了、中止、中断

12.1 試験の終了

試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。

12.2 試験の中止、中断

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- ①試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- ②被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- ③予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)試験の目的が達成されたとき。
- ④治験審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

治験審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

13) 試験実施期間

平成20年承認日から平成24年3月31日(登録締切23年3月31日)

14) データの集計および統計解析方法

14.1 主要評価項目

- ①有害事象(副作用)：試験期間中(試験薬投与開始から終了まで)副作用、有害事象をめた場合は、事象の種類、程度、発現日、転記日、重篤度、処置、経過、転帰及び試験薬との因果関係について症例調査用紙に記載する。
- ②試験薬投与開始後1ヵ月の時点で安全性評価を行う。

14.2 副次的評価項目

- ①運動・知覚麻痺の推移：ASIA scoreにて、投与開始前・投与終了時・投与終了1週間後・投与終了1ヵ月後・6ヶ月および1年後の麻痺の程度を評価する。
- ②麻痺による機能障害の程度：ASIA impairment scale (AIS)にて判定
- ③脊髄MRI画像：検査は、投与開始前・投与終了時・投与終了1週間後・試験開始後6ヶ月および1年時に実施する。

15) 目標症例数等

脊髄損傷患者：20例

16) 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護

16.1 人権への配慮（プライバシーの保護）

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

また、被験者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定する。

16.2 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時には、速やかに適切な診察と処置を行う。

16.3 個人情報保護

あらかじめ被験者の同意を得ないで、同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。

17) 患者の費用負担

- ・試験参加に伴って特別に費用負担が増加することは無い。
- ・原疾患、他の合併症に対する治療に準じ試験薬投与中の患者に対する検査・処置・治療は健康保険の範囲内で行なわれる。
- ・発生する薬剤、諸検査などの費用は健康保険制度に基づいて支払うことになる。
- ・臨床研究のために生じる費用（保険適応外となるフィルグラスチム）は研究費でそれを賄う。

18) 健康被害の補償および保険への加入

18.1 健康被害の補償

健康被害の治療費は「自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領」により取り扱うので、これに準拠する。

18.2 賠償保険への加入

賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入する。

19) GCPおよびヘルシンキ宣言への対応

本試験は臨床研究に関する倫理指針、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000年改訂）を遵守して実施する。

20) 記録の保存

- ①保存すべき資料（カルテ・CRFを含む）
- ②保存期間及び保存場所、保存責任者
保存期間：試験終了の後、5年が経過した日まで
保存場所：〔カルテ〕 千葉大学医学部附属病院

〔症例調査票〕 千葉大学大学院 医学研究院 整形外科学教室
保存責任者：山崎正志（千葉大学大学院 医学研究院 整形外科学）

21) 研究結果の公表

発表者：山崎正志
発表時期：試験終了後 1 年以内
発表方法：所属学会および海外雑誌への投稿

22) 研究組織

試験代表者

高橋和久 千葉大学医学部附属病院 整形外科 教授

試験責任医師、臨床試験事務局

○山崎正志 千葉大学医学部附属病院 整形外科 准教授
043-222-7171（内線：5303）

試験分担医師

大河昭彦 千葉大学医学部附属病院 整形外科 講師

村田 淳 千葉大学医学部附属病院 整形外科 准教授

試験協力医師

橋本光宏 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 研究生

林 浩一 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

佐久間毅 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

高橋 宏 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

加藤 啓 千葉大学大学院医学研究院 整形外科 大学院生

効果安全評価委員

西尾 豊 金沢病院 整形外科 医師

23) 研究資金および利益の衝突

本試験は、当該研究は、厚生労働科学研究費補助金と一部患者負担（保険診療内）にて行われる。

24) 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は、予め治験等審査委員会に「臨床研究等変更許可願い」を提出し、承認を得る。

25) 参考資料、文献リスト

英文

Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, et al., 2006. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. *Circulation*, 113, 701-710.

Koda M, Nishio Y, Kamada T, et al., 2007. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced

spinal cord injury in mice. *Brain Res*, 1149:223-231.

Nishio Y, Koda M, Kamada T, et al., 2007. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 66:724-731.

Schneider A, Krüger C, Steigleder T, et al., 2005. The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. *J Clin Invest* 115, 2083-2098.

Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al., 2006. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ*; 174: 927-33.

和文

國府田正雄、西尾 豊、門田 領、川辺純子、山崎正志, 2007. 脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の治療効果およびその作用メカニズムの解析. *整形外科*;58:1464.

圧迫性脊髄症急性増悪例に対する 顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法

実施計画書

臨床試験代表者

千葉大学医学部附属病院整形外科 教授 高橋 和久

臨床試験責任医師

千葉大学医学部附属病院整形外科 准教授 山崎 正志

臨床試験分担医師

千葉大学医学部附属病院整形外科 講師 大河 昭彦

千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部 准教授 村田 淳

平成 22 年 2 月 7 日

目 次

1) 試験の背景	4
2) 試験の目的と必要性	4
3) 試験薬の概要	4
4) 対象患者	4
4.1 選択基準	4
4.2 除外基準	4
5) 被験者に説明し同意を得る方法	5
6) 試験の方法	5
6.1 試験の種類・デザイン	5
6.2 試験のアウトライン	5
6.3 被験者の試験参加予定期間	5
6.4 試験薬の用法・用量、投与期間	5
6.5 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法	6
6.6 併用薬（療法）に関する規定	6
6.7 休薬の方法	6
6.8 試験薬の管理・交付手順	6
6.9 服薬指導情報	6
6.10 症例登録、割付方法	6
7) 試験の評価項目	7
7.1 主要評価項目	7
7.2 副次的評価項目	7
8) 観察および検査項目	7
8.1 患者背景	7
8.2 試験薬投与	7
8.3 試験薬および併用薬の服薬状況の確認	7
8.4 自他覚症状の確認	7
8.5 有害事象と副作用の確認	7
8.6 血圧・脈拍数	7
8.7 血液検査	7
8.8 血液生化学検査	7
8.9 尿検査	7
8.10 その他の特殊検査	7
9) 中止基準	7
10) 有害事象発生時の取り扱い	8
10.1 有害事象発生時の被験者への対応	8
10.2 重篤な有害事象の報告	8
10.3 重篤な有害事象発生時の試験継続	

10.4	重要な有害事象の報告	9
10.5	その他の有害事象	9
11)	実施計画書からの逸脱の報告	9
12)	試験の終了、中止、中断	9
12.1	試験の終了	9
12.2	試験の中止、中断	9
13)	試験実施期間	9
14)	データの集計および統計解析方法	10
14.1	主要評価項目	10
14.2	副次的評価項目	10
15)	目標症例数	10
16)	被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護	10
16.1	人権への配慮（プライバシーの保護）	10
16.2	安全性・不利益への配慮	10
16.3	個人情報保護	10
17)	患者の費用負担	10
18)	健康被害の補償および保険への加入	10
18.1	健康被害の補償	10
18.2	賠償保険への加入	11
19)	GCPおよびヘルシンキ宣言への対応	11
20)	記録の保存	11
21)	研究結果の公表	11
22)	研究組織	11
23)	研究資金および利益の衝突	11
24)	実施計画書等の変更	11
25)	参考資料、文献リスト	11

1) 試験の背景

圧迫性脊髄症はヘルニア・骨棘・靭帯骨化などによる慢性的な脊髄圧迫により緩徐進行性の脊髄障害をきたす疾患群である。その病態形成の詳細なメカニズムは現在のところ不明であるが、慢性的な圧迫によっても急性脊髄損傷と同様に神経細胞・グリア細胞の細胞死が惹起されこれによって脊髄の機能障害が起こると考えられている。

圧迫性脊髄症の患者において、時に比較的軽い外傷を契機にまたは誘引なく急速な症状の増悪をみることがある。こうした脊髄症の急性増悪は脊髄内部での神経細胞・グリア細胞の細胞死が関与していると考えられており、放置すると難治性となりうる。

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF；フィルグラスチム)は血球系に作用する増殖因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する。白血球減少症に対して、また末梢血幹細胞移植ドナーに対して造血幹細胞の末梢血への動員のためなどの適応を有している。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員することや (Kawada, 2006)、脳卒中モデルに対する神経保護作用 (Schneider, 2005)などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床研究が報告されている (Shyu, 2006)。これらより脊髄損傷に対しても G-CSF が治療効果を発揮しうる可能性が想定されたため、われわれは G-CSF の脊髄損傷に対する有効性およびその作用メカニズムにつき報告してきた。現在までに得られたデータから (1) G-CSF により動員された骨髄由来細胞が脊髄損傷部に生着する (Koda, 2007)、(2)直接的に神経細胞死を抑制する (Nishio, 2007)、(3) Oligodendrocyte の細胞死を抑制し、髄鞘を保護する、(4) 炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)発現を抑制する、(5) 血管新生を促進する、などが G-CSF の脊髄損傷に対する作用機序として想定される (國府田, 2007)。これらのデータから G-CSF が慢性圧迫性脊髄症の急性増悪に対しても神経保護作用を持つ可能性が示唆される。

これらのデータに基づき、慢性圧迫性脊髄症の急性増悪治療薬としての G-CSF の安全性・有効性を証明するため臨床研究を計画するに至った。今回はまず安全性の評価を行い、今後引き続き臨床研究の第一歩とする予定である。

2) 試験の目的と必要性

圧迫性脊髄症急性増悪例に対する G-CSF (フィルグラスチム) による神経保護療法の安全性を確認することが本試験の主目的である。現在のところ圧迫性脊髄症急性増悪例に対する有効な治療薬はなく、神経保護作用を持つ薬剤の開発が急務であることから、本試験の意義は大きいといえる。

3) 試験薬の概要

添付文書を参照

4) 対象患者

次の選択基準を満たし、除外基準にあてはまらない患者を対象とする。

4.1 選択基準

対象患者：以下の条件を全て満たす患者を対象とする。

- ① 圧迫性脊髄症増悪患者 (直近の 1 ヶ月間に日本整形外科学会頸髄症治療判定基準にて 2 点以上の悪化を認めたもの)。
- ② 性別：不問
- ③ 年齢：20 歳- 75 歳 (Step 3 では「年齢：20 歳- 85 歳」に変更)
- ④ 除外基準に抵触しない患者。

- ⑤ 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者。

4.2 除外基準

- ① 本剤の成分に過敏症の患者。
- ② 白血病など造血系悪性疾患の既往をもつ患者。
- ③ 過去5年以内の悪性疾患の既往をもつ患者。
- ④ 心筋梗塞・狭心症の既往をもつ患者（Step 3では「心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者」に変更）。
- ⑤ 血栓・塞栓症の既往またはその傾向を持つ患者。
- ⑥ 脾腫のある患者。
- ⑦ 意識障害を有する患者。
- ⑧ 妊婦。
- ⑨ 脳梗塞など神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している・既往を持つ患者（Step 3では「脳梗塞など神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している患者」に変更）。
- ⑩ その他、試験責任（分担）医師が被験者として不適当と判断した患者。

設定根拠；①-⑧安全性への配慮のため、⑨評価の正確性確保のため。

5) 被験者に説明し同意を得る方法

研究担当医師は研究を実施する前に、治験等審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて患者に研究の内容および患者の権利等を文書および口頭により十分な説明を行い、患者本人の自由意思による同意を文書（記名・捺印または署名し、同意年月日を記入する）にて得る。同意文書には説明を行った医師の記名・捺印し、その日付を記入する。研究担当医師は同意文書およびその他の説明文書の写しを研究に参加することに同意した患者に交付するとともに、原本は所定の場所に保存する。

また、患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、当試験に参加するか否かについての意思を予め確認するとともに、事前に治験等審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得ることとする。

6) 試験の方法

6.1 試験の種類・デザイン

探索的臨床試験

6.2 試験のアウトライン

試験スケジュール（観察・検査・調査項目・実施期間）

試験スケジュールの概要を以下にまとめる。

観察・検査項目	試験開始前	試験薬投与中	試験薬投与終了時	試験薬終了後1週	試験薬終了後1ヶ月	試験開始後6ヶ月	試験開始後1年
文書での同意取得	○	—	—	—	—	—	—
患者背景調査・登録	○	—	—	—	—	—	—
試験薬（フィルグラスチム）		←————→		—	—	—	—
有害事象の調査 ^a		←————●————→ 安全性評価					
臨床症状観察	←————→						
臨床検査実施 ^b	○	←————→		○	○	○	○
MRI（脊髄）	○	—	○	—	○	○	○
脳脊髄液中タンパク・細胞	○	—	○	—	—	—	—
X線検査	○	—	—	○	○	○	○

○印：実施項目 —印：未実施項目 →印：随時実施項目

a：有害事象は、副作用等好ましくない全ての事象のことで、薬剤との因果関係は問わない。

b：臨床検査＝血算、Ret、白血球分画、CRP、T.P.、Alb、BUN、UA、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GPT

6.3 被験者の試験参加予定期間

安全性評価は投与終了1ヵ月後に行う。有害事象の確認は、試験薬投与開始後1年まで行い、麻痺の改善程度など臨床症状の観察そのほかにも試験開始後1年時まで追跡する。

6.4 試験薬の用法・用量、投与期間

顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）投与方法：

Step 1（5例）：顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）として5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を点滴静注する。

投与終了後1ヵ月間の観察期間内に、試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象の発生がないことを全例で確認できたら、次のStep2へ進む。

Step 2（5例）：同10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を点滴静注する。

投与終了後1ヵ月間の観察期間内に、試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象の発生がないことを確認する。

Step 3（10例）：同10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を点滴静注する。ただし、選択基準および除外基準をStep 2から一部変更する。

投与終了後1ヵ月間の観察期間内に、試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象の発生がないことを確認する。

投与期間：Step1-3 いずれも5日間。

6.5 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

一般名： フィルグラスチム

剤形・含有量： 注射剤、300 μ gまたは150 μ g/ アンプル

性状： 無色澄明の液体

包装： ガラスアンプルまたはガラスシリンジ

表示： 指定医薬品 処方箋医薬品

貯法：10℃以下に保存

6.6 併用薬（療法）に関する規定

併用禁止薬・禁止療法：特になし。手術療法を受ける予定の例においても、本試験を施行した後手術までに1ヶ月間の経過観察をおこなうことが可能な場合、試験に参加できる。

6.7 休薬の方法

投与中に末梢血中白血球数が50000/mm³ を超えた場合フィルグラスチムの減量を、末梢血中白血球数が75000/mm³ 以上に増加したら休薬を要する。

6.8 試験薬の管理・交付手順

市販後の薬剤を使用するため、通常の院内取り扱い交付手順とする。

6.9 服薬指導情報

6.10 症例登録、割付方法

連続登録法：目標症例に達するまで連続登録する。

割付方法：①文書による同意を取得する。

②主治医（実施責任医師及び分担医師）は、試験薬を投与する。

③登録された患者は患者識別コードで特定する。原資料および患者識別コードの照合票は臨床研究実施責任者が厳重に保管することとする。

7) 試験の評価項目

7.1 主要評価項目

- ・有害事象（副作用）

試験薬投与開始後1ヵ月の時点で安全性評価を行う。

7.2 副次的評価項目

- ・運動・感覚麻痺による機能障害の推移

日本整形外科学会頸髄症治療判定基準（JOA score）：運動・感覚麻痺の程度を評価

- ・脊髄MRI画像

8) 観察および検査項目

8.1 患者背景

カルテ番号、ID番号、患者イニシャル、性別、生年月日、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療

8.2 試験薬投与

患者の同意取得後に投与

8.3 試験薬投与状況および併用薬服薬状況の確認

当該調査期間における試験薬投与状況および併用薬服薬状況をカルテ記載より確認の上%で評価し、症例報告書に記載する。

8.4 運動・感覚麻痺の推移

問診・理学的所見により確認する。JOA score にて評価。

8.5 有害事象と副作用の確認

有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書 (case report form, CRF) に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については、副作用評価基準によるグレード1-4により評価する。

8.6 血液検査

血算 (白血球数を含む)、末梢血白血球分画、網状赤血球数、CRP、T.P.、Alb、BUN、UA、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GPT

8.7 MRI 検査

脊髄 MRI 画像

8.8 脳脊髄液検査

脳脊髄液中細胞数・分画、タンパク濃度

8.9 血圧・脈拍数

適宜測定する。調査項目とはしない。

8.10 その他の特殊検査

実施しない。

9) 中止基準

以下のような場合には試験を中止する。試験を中止した場合は、その理由を明らかにして、記入用紙に記入する。

1. 重篤な随伴症状または偶発症が発現、投与継続が不可能と認められた場合
2. 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
3. 原疾患の悪化のため、試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
4. 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
5. 患者側の理由 (同意の撤回、試験中止の申し入れ、多忙、転院、転居)
6. その他の研究計画書違反が判明した場合
7. その他、医師が試験を中止とすることが適当と判断した場合

10) 有害事象発生時の取り扱い

10.1 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、試験薬の投与を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

予想される有害事象 (副作用)

顆粒球コロニー刺激因子 (フィルグラスチム)

主な有害事象:

承認時安全性評価・使用成績調査対象 6,391 例中 679 例 (10.6%) に 1,139 件の副作用が認められた。主な症状は筋・骨格系障害 163 件 (骨痛 96 件 (1.5%)、腰背部痛 52

件（0.8%）等）であった。また、臨床検査値異常変動は6,391例中654例（10.8%）に認められ、主なものはLDH上昇（3.5%）、ALP上昇（3.2%）であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められていない。

重大な副作用：

- 1) ショック（頻度不明）
- 2) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎が発現または増悪することがある。徴候または症状として、発熱・咳嗽・呼吸困難および胸部レントゲン異常等がみられる。
- 3) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがある。徴候または症状として、急速に進行する呼吸困難・低酸素血症および両側びまん性浸潤影などの胸部レントゲン異常等がみられる。
- 4) 芽球の増加（頻度不明）：急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群患者において芽球の増加を促進することがある。
- 5) 脾破裂（頻度不明）：本剤の過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある。

10.2 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第283条に準じて定義）

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代における先天性の疾病または異常

○報告の対象となる有害事象：試験期間中の全ての重篤な有害事象、および試験終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。

○試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに病院長（臨床試験部）に報告するとともに、多施設で試験を実施している場合は、その実施機関の長および研究代表者に通知すること。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。

○市販後の薬剤等においては、厚生労働省の「医薬品・医療用具等安全性情報報告制度」により厚生労働省に報告する。

10.3 重篤な有害事象発生時の試験継続

Step1（5 μg/kg/日）で試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象が発生した場合、試験を中止する。Step2 あるいは Step3（10 μg/kg/日）で試験薬との関連が疑われる重篤な有害事象が発生した場合は、引き続き症例に対してそれぞれ一つ前の Step に戻り（すなわち Step2→1 あるいは Step3→2）、試験を継続する。

試験薬との関連性がないと考えられる重篤な有害事象が発生した場合には、同様の投与量で試験を継続する。

10.4 重要な有害事象の報告

重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

10.5 その他の有害事象

有害事象には、各種検査値異常も含める。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書（case report form, CRF）に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については、副作用評価基準によるグレード1～4により評価する。以上の手順により症例調査用紙に記入する。

11) 実施計画書からの逸脱の報告

GCP に準じ、以下の事項を遵守する。

- 試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および治験審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- 試験責任医師または試験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および治験審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および治験審査委員会に提出し、研究代表者、治験審査委員会および病院長の承認を得るものとする。
- 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

12) 試験の終了、中止、中断

12.1 試験の終了

試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。

12.2 試験の中止、中断

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- ①試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- ②被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- ③予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により) 試験の目的が達成されたとき。
- ④治験審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

治験審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

13) 試験実施期間

平成 20 年承認日から平成 24 年 3 月 31 日 (登録締切 23 年 3 月 31 日)

14) データの集計および統計解析方法

14.1 主要評価項目

- ①有害事象 (副作用) : 試験期間中 (試験薬投与開始から終了まで) 副作用、有害事象を認めた場合は、事象の種類、程度、発現日、転記日、重篤度、処置、経過、転帰及び試験薬との因果関係について症例調査用紙に記載する。
- ②試験薬投与開始後 1 ヶ月の時点で安全性評価を行う。

14.2 副次的評価項目

①運動・感覚麻痺による機能障害の推移

JOA score にて、投与開始前・投与終了時・投与終了1週間後・試験開始後6ヶ月および1年時の麻痺の程度および機能障害の程度を評価する。

②脊髄MRI画像

検査は、投与開始前・投与終了時・投与終了1ヶ月後・試験開始後6ヶ月および1年時に実施する。

15) 目標症例数等

圧迫性脊髄症急性増悪患者：20例

16) 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護

16.1 人権への配慮（プライバシーの保護）

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

また、被験者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定する。

16.2 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時には、速やかに適切な診察と処置を行う。

16.3 個人情報保護

あらかじめ被験者の同意を得ないで、同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。

17) 患者の費用負担

- ・試験参加に伴って特別に費用負担が増加することは無い。
- ・原疾患、他の合併症に対する治療に準じて試験薬投与中の患者に対する検査・処置・治療は健康保険の範囲内で行なわれる。
- ・発生する薬剤、諸検査などの費用は健康保険制度に基づいて支払うことになる。
- ・臨床研究のために生じる費用（保険適応外となるフィルグラスチム）は研究費でそれを賄う。

18) 健康被害の補償および保険への加入

18.1 健康被害の補償

健康被害の治療費は「自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領」により取り扱うので、これに準拠する。

18.2 賠償保険への加入

賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入する。

19) GCPおよびヘルシンキ宣言への対応

本試験は臨床研究に関する倫理指針、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000年改訂）を遵守して実施する。

20) 記録の保存

- ①保存すべき資料（カルテ・CRFを含む）