

1 背景

脊髄損傷は、主として脊柱に強い外力が加わることにより脊椎の構造が破綻し、脊髄が損傷を受ける病態である。急性期（一般に受傷後数日以内とされる）の脊髄損傷を急性脊髄損傷と呼ぶ。脊髄損傷は本邦で年間約 4000 人が受傷、その疾患の難治性により、現在の患者総数は 20 万人以上といわれている。外傷により脊髄が損傷されると、四肢の運動・感覚麻痺および膀胱・直腸機能障害など種々の症状を呈する。現在の医学では損傷した脊髄そのものを復元させることは不可能とされ、治療法は脱臼・骨折した脊椎を除圧・固定して安定化させる手術と、残存した機能を最大限に活用するためのリハビリテーションのみが行われているのが現状である[参考文献 1,2]。したがって、脊髄損傷後の機能予後は受傷後早期の組織損傷の程度によりほぼ決定されてしまっているといえる。

2 疾患の背景

過去の実験的研究から脊髄損傷急性期の病態には一次損傷と二次損傷があることが知られている。一次損傷とは外力による機械的な損傷であり、その程度は受傷の機転・外力の大きさにより規定されている。これに対して二次損傷とは一次損傷により惹起される生体の反応によって組織障害が拡大するプロセスをさし、各種治療の主たるターゲットとなりうる病態である[参考文献 4, 5]。すなわち治療により二次損傷を抑制して組織障害を最小限に食い止めることで、機能予後を得られうる最大限に改善することが可能と思われる。

3 疾患の標準治療

急性脊髄損傷の治療として、現在、唯一臨床使用されている薬剤はメチルプレドニゾンである。メチルプレドニゾンの大量投与療法はリン脂質の過酸化防止、膜安定化、カルシウムイオンで活性化される酵素の抑制などを介して二次損傷を軽減する効果があるとされる[参考文献 6, 7]。本邦でも 1997 年より急性脊髄損傷の治療薬として認可され、現在も使用されている。しかし、近年その効果を疑問視する報告が散見され [参考文献 8-11]、さらに呼吸器、消化器系への副作用が高率に発生する[参考文献 12]ため、代替薬の必要性が高まっている。

4 本試験の経緯

顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF、一般名：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 [参考文献 13, 14]。本邦では、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の投与が臨床的に行われている。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や[参考文献 15]、脳卒中モデルに対する神経保護作用[参考文献 16]などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている[参考文献 17]。これらの報告から、我々は G-CSF が損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた。そしてこの仮説を実証するため、我々はラットおよびマウスの脊髄損傷モデルに G-CSF の投与を行ったところ、投与後に後肢機能が有意に改善した[参考文献 18-20]。さらに我々は、G-CSF の損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた。現在までに得られたデータから、①G-CSF により動員された骨髄由来幹細胞が脊髄損傷部に生着する[参考文献 18]、②直接的に神経細胞死

を抑制する[参考文献 19]、③Oligodendrocyte 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[参考文献 20]、という効果が明らかとなった[参考文献 21-23]。これらのデータから、G-CSF が急性脊髄損傷において神経保護作用を有する可能性が示唆された。

G-CSF を経静脈的に投与すると末梢血中に造血幹細胞が多数動員される。この動員された造血幹細胞の中に表面に CD34 抗原を持つ骨髄単核球細胞の分画がある。G-CSF 動員末梢血幹細胞(CD34 陽性細胞)が急性脊髄損傷における神経保護のどのように関わっているかを解析する目的で、我々は動物モデルでの基礎研究を行った[参考文献 23]。すなわち、マウス脊髄不全損傷モデルを作成し、G-CSF 動員末梢血幹細胞(CD34 陽性細胞)の脊髄損傷部への移植の治療効果を検討した。その結果、CD34 陽性細胞移植群においては対照群 (Buffer のみを注入) に比し、移植後 6 週から 8 週にかけて有意な行動の改善を認めた[参考文献 24, 25]。健常な脊髄においては血液脊髄関門 (Blood Spinal Cord Barrier)が存在するため、G-CSF を投与して末梢血中に動員される造血幹細胞のうち脊髄内に生着しうる数はごく一部にすぎない。しかし、急性脊髄損傷においてはこの Blood Spinal Cord Barrier の破綻に伴い、G-CSF を投与することにより急性期には脊髄の損傷部に造血幹細胞が多数生着し、脊髄再生に関与すると考えられる[参考文献 18]。

これらの根拠から、我々は急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者に対する G-CSF の臨床試験を千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会に申請し、2008 年 3 月に承認され、2008 年 6 月より安全性・有効性確認を主目的とする医師主導型自主臨床試験を開始した[参考文献 26-29]。このプロジェクトは、平成 20~22 年度の厚生労働科学研究費補助金(H20-臨床研究一般-013)の交付を受けた[参考文献 30-34]。平成 20~21 年度に安全性評価を主目的とする臨床試験 Phase I/IIa を施行した。この試験デザインはオープンラベル用量漸増試験で、コントロールを設定しないものである。第一段階として 5 例に G-CSF として 5 μ g/kg/日を連続 5 日間経静脈点滴静注投与し、第二段階として 12 例に 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注投与した[参考文献 35-39]。その結果、全例で程度の差はあるものの運動、感覚麻痺の改善を認めた。血液所見において投与期間中に白血球数の有意な上昇を認めたが投与終了後速やかに投与前の値に戻り、また、重篤な有害事象の発生を認めることはなく、急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者における G-CSF 投与の安全性を確認した。この結果から、G-CSF の至適投与量・投与期間・投与方法は 10 μ g/kg/日の 5 日間経静脈点滴静注投与と判断した[参考文献 38, 39]。

しかし急性脊髄損傷では、受傷時の損傷の程度により神経症状の改善の程度が異なる。また、自然経過で神経症状の改善がある程度得られるため、G-CSF 投与が有意に神経症状の改善をもたらしたか否かの評価は容易ではない。そこで引き続き我々、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証するため、平成 21~22 年度に多施設前向き比較対照試験(Phase IIb 臨床試験)を施行した[参考文献 28, 30-33]。この試験では、G-CSF の投与量・投与期間を、前段階の Phase I/IIa 臨床試験の結果から、10 μ g/kg/日の 5 日間連続投与とし、対象を頸髄損傷患者に限定した。さらに、G-CSF を投与せずと同様の治療を行う対照群との比較を行った。2009 年 8 月以降、急性期頸髄損傷患者(受傷後 48 時間以内)を試験に登録し、G-CSF 群(G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注)および対照群

(G-CSF 投与なし) に振り分けた。G-CSF 群 19 例、対照群 26 例が 3 ヶ月以上観察可能であった。受傷時、受傷後 3 ヶ月時の American Spinal Injury Association (ASIA) スコア (運動 : 0~100 点、痛覚 : 0~112 点) および ASIA Impairment Scale (AIS) (A: 完全麻痺、B: 感覚のみ残存、C: 運動不全麻痺 MMT3 未満、D: 運動不全麻痺 MMT3 以上、E: 正常の 5 段階評価) を評価し、ASIA 運動・痛覚スコア改善点数を算出した。AIS で 1 段階以上の改善を認めた例が G-CSF 群で 11 例(57.9%)、対照群で 9 例(34.6%)であった。ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 26.1 ± 18.9 、対照群で 12.2 ± 14.7 であり、G-CSF 群で有意に運動麻痺の改善を認めた ($p < 0.01$) [参考文献 38, 30, 31]。この結果から、G-CSF 神経保護療法は急性脊髄損傷患者における脊髄麻痺の改善を促進させる効果を有すると考えられ、G-CSF が急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となり得る可能性が示された。

また、上記の臨床試験と並行して行われた圧迫性脊髄症急性増悪患者を対象とする G-CSF 神経保護療法の Phase IIb 臨床試験 (多施設前向き比較対照試験) では、G-CSF 群で圧迫性脊髄症急性増悪患者の運動・感覚麻痺の改善が有意に良好であった [参考文献 28, 32, 33, 41]。また、G-CSF が脊髄障害性疼痛に対して疼痛軽減効果を有することが示された [参考文献 34, 41-43]。

5 試験の目的と必要性

本臨床試験の目的は、急性脊髄損傷に対する G-CSF を用いた神経保護療法を確立することである。現在、脊髄損傷に対する有効な治療薬がないため、本研究にて有効な治療法が確立できれば、麻痺に苦しんでいる患者にとって大きな福音になると考えられる。

前述のように、我々は平成 21~22 年度に G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験 (多施設前向き比較対照試験) を施行した。急性脊髄損傷患者を試験に登録し、G-CSF 群 (G-CSF 10 μ g/kg/日を連続 5 日間点滴静注) および対照群 (G-CSF 投与なし) に振り分けた。その結果、G-CSF 群で運動麻痺の改善が有意に良好であった。また、G-CSF 投与期間中および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった [参考文献 28, 30-33]。

以上より、G-CSF 神経保護療法は、急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となりうる可能性が十分に考えられた。しかし、これまでの試験デザインがオープンラベル試験であり、G-CSF 投与のプラセボ効果の影響を否定できない。G-CSF 神経保護療法の有効性についてのエビデンスレベルを上げるためには、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験を施行することが必要である。

6 試験薬の概要

添付文書を参照

7 診断の基準

◇ 脊髄損傷

強い外力によって脊椎が損傷あるいは変形し、脊髄に障害が生じた病態

◇ AIS 分類

A: 完全麻痺、B: 感覚のみ残存、C: 運動不全麻痺 Manual Muscle Test (MMT)3 未満、D: 運動不全麻痺 MMT3 以上、E: 正常

8 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。

8.1 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 受傷後 8 時間以内の頸髄損傷患者
頸椎損傷 診断の基準：強い外力によって頸椎が損傷あるいは変形し、頸髄に障害が生じた病態
- ② 初診時の麻痺の重症度を AIS 分類にて A（完全麻痺）、B（運動完全麻痺、感覚は残存）および C（運動不全麻痺、非実用的なレベルの麻痺）に限定する。
- ③ 性別：不問
- ④ 年齢：16 歳-85 歳
- 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。
- ⑥ 1 年間の通院が可能な患者。

設定根拠

- ・ 診断基準に基づいて作成
- ・ これまでに行われた Phase IIb 臨床試験で G-CSF の安全性及び有効性が確認されたため[参考文献 28, 30-33]
- ・ 判断能力のある患者に限定するため
- ・ ヘルシンキ宣言の倫理的原則に遵守して試験を実施するため設定した
- ・ 本試験を完遂出来ると考えられる患者を対象とするため設定した

8.2 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・狭心症の治療を受けている患者。
- 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患者。
- 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。
- ⑪ 同意取得前にフィルグラスチム、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの投与を受けた患者
- ⑫ 試験期間中に急激な悪化が予測される患者
- ⑬ 重篤な合併症を有する患者

設定根拠：

- ①－⑧：安全性への配慮のため
- ⑨－⑪：評価の正確性確保のため
- ⑫⑬：本試験の評価に影響を与えられと考えられるため

9 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。

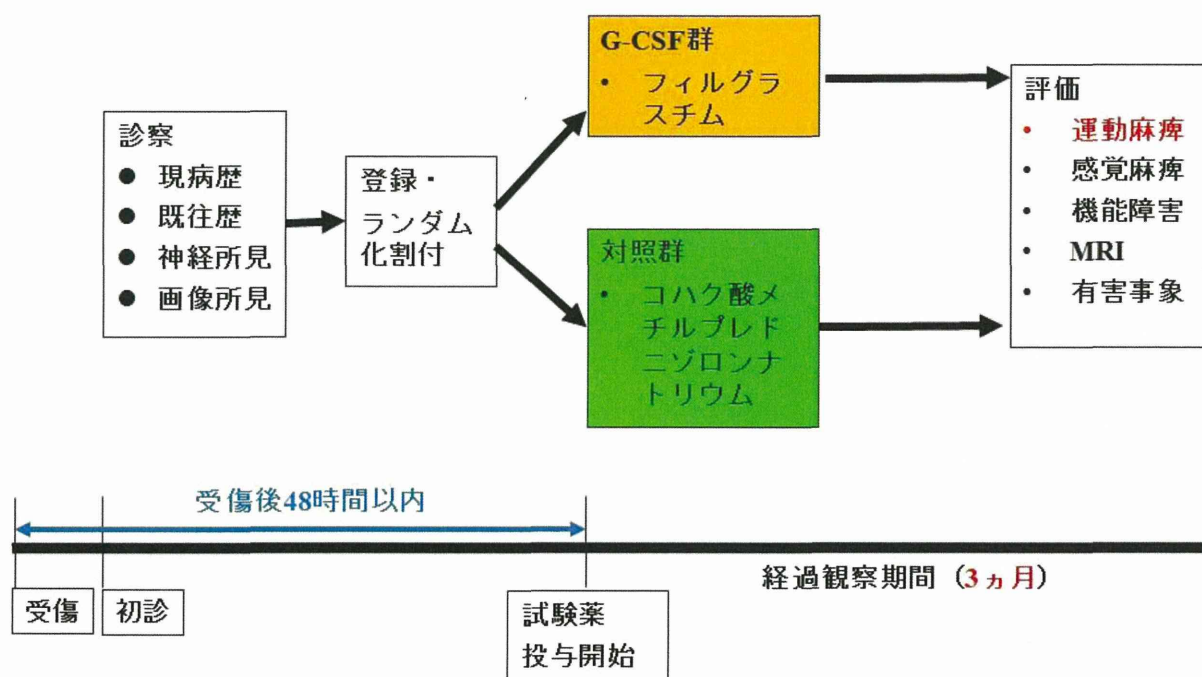
また、患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、当試験に参加するか否かについての意思を予め確認するとともに、事前に治験等審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得ることとする。

10 試験の方法

10.1 試験の種類・デザイン

ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験

試験のフローチャート



急性脊髄損傷患者に対してランダム化実薬対照、並行群間比較試験を行い、G-CSF 神経保護療

法の有効性を検証する。G-CSF 10 μ g/kg/日を5日間点滴静注し、対照群（メチルプレドニゾロンを点滴静注：NASCIS-2プロトコルに準じる）との間で運動麻痺の推移を比較検討する予定である。

10.2 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					試験薬投与終了後					試験終了時・中止時	
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	1日	1週	1ヵ月	3ヵ月	1年		
文書での同意取得	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
患者背景調査・登録	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
試験薬投与（フィルグラスチム）	—	○	○	○	○	○	—	—	—	—	—	—	—
試験薬投与（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム）	—	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
有害事象の調査 ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床症状観察（ASIA運動・痛覚スコア, AIS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査実施 ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MRI（脊髄）	○	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○
X線検査	○	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○

○印：実施項目 —印：未実施項目

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、TP、Alb、BUN、UA、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GTP、Dダイマー、FDP、末梢血中CD34陽性細胞、IL-6

10.3 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。

設定根拠；

これまでに行われたPhase IIb臨床試験の結果[参考文献28, 30-33]をもとに設定した。

10.4 試験薬の用法・用量、投与期間

整形外科病棟の病室にて、通常の点滴静注の手技で行う

G-CSF 群

顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム[グラン®]）10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静

注する。

薬剤の調合方法：生理食塩水 100ml+グラン®10 µg/kg
<体重 60kg の患者の場合>
生理食塩水 100ml+グラン®600µg

投与方法

1日目：生理食塩水100ml+グラン®10 µg/kgを末梢の静脈から15分間で点滴静注
2日目：生理食塩水100ml+グラン®10 µg/kgを末梢の静脈から15分間で点滴静注
3日目：生理食塩水100ml+グラン®10 µg/kgを末梢の静脈から15分間で点滴静注
4日目：生理食塩水100ml+グラン®10 µg/kgを末梢の静脈から15分間で点滴静注
5日目：生理食塩水100ml+グラン®10 µg/kgを末梢の静脈から15分間で点滴静注

対照群

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール®）30mg/kgを15分間で点滴静注。45分間休薬、5.4mg/kg/時間を23時間で点滴静注。

薬剤の調合方法：

①生理食塩水 100ml+ソル・メドロール®30mg/kg
<体重 60kg の患者の場合>
生理食塩水 100ml+ソル・メドロール®1800mg
②生理食塩水 500ml+ソル・メドロール®124.2mg/kg
<体重 60kg の患者の場合>
生理食塩水 500ml+ソル・メドロール®7452mg

投与方法

1日目：①生理食塩水 100ml+ソル・メドロール®30mg/kg を末梢の静脈から 15 分間で点滴静注。45 分間休薬。
②生理食塩水 500ml+ソル・メドロール®124.2mg/kg を末梢の静脈から 23 時間で点滴静注

設定根拠：

G-CSF群

これまでに行われたPhase I/IIa臨床試験の結果をもとに設定。

我々は、平成20～21年度に急性脊髄損傷に対するG-CSF神経保護療法の安全性評価を主目的とする臨床試験Phase I/IIaを施行した。この結果から、G-CSFの至適投与量・投与期間・投与方法は10 µ g/kg/日の5日間経静脈点滴静注投与と判断した[参考文献38, 39]。

対照群

NASCIS-2プロトコル[参考文献6]およびソル・メドロール®添付文章に準じた。

10.5 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

G-CSF群

一般名(商品名)：フィルグラスチム(グラン®)

剤形・含有量：注射剤、300µgまたは75µg/アンプルまたはシリンジ

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

生理食塩水

製造元：大塚製薬

品質：指定医薬品。注射用医薬品の希釈・溶解に用いられるもの。

対照群

一般名(商品名)：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (ソル・メドロール®)

剤形・含有量：注射剤、1000mg, 500mg, 125mgまたは40mg/バイアル

性状：白色の結晶性の粉末、添付溶解用液で溶かした注射液は、無色又は微黄色澄明

包装：バイアル

表示：指定医薬品 処方箋医薬品

貯法：10℃以下に保存

生理食塩水

製造元：大塚製薬

品質：指定医薬品。注射用医薬品の希釈・溶解に用いられるもの。

10.6 併用薬（療法）に関する規定

① 併用禁止薬・禁止療法：

特になし

② 併用可能薬：上記以外

10.7 休薬の方法

投与中に末梢血中白血球数が $50000/\text{mm}^3$ を超えた場合、および、体温が38.5度を超えた場合、フィルグラスチムおよびコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの休薬を要する。

10.8 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。

10.9 症例登録、割付方法

施設登録および症例登録は、症例登録センター（千葉大学医学部附属病院 臨床試験部）における中央登録制とする。施設登録および症例登録は以下の手順で行なう。

①施設登録

1) 試験責任医師は、当該の施設の治験審査委員会等での承認が得られた後、以下の書類を送付する。

a) 治験審査委員会等の承認通知書の写しおよび施設登録依頼書を症例登録センターに FAX する。

2) 症例登録センターは施設登録を行い、施設登録完了通知書を試験責任医師に送付する。

②症例登録

1) 試験責任医師または試験分担医師は、文書による同意を取得後、適格性を判断するために必要な検査を実施する。

2) 試験責任医師または試験分担医師は指定された URL にアクセスし、Web サイト上で症例登録に必要な情報を入力する（この際、試験協力者による症例登録は許容しない）。適格性判定及び割付の結果を画面上で確認し、適格と判定された場合、割付結果に従ってプロトコル治療を開始する。誤登録や重複登録をした場合には、速やかに症例登録センターへ連絡する。

③割付方法と割付因子

各被験者は、Web システム上で G-CSF 群あるいは対照群のいずれかにランダムに割り付けられる。ランダム化の方法は最小化法を用いる。割付因子は、以下の通りとする。

割付因子：

①年齢：16 歳から 64 歳の群、65 歳から 85 歳の群

②初診時の麻痺の重症度：AIS 分類にて A（完全麻痺）の群、B（運動完全麻痺、感覚は残存）および C（運動不全麻痺、非実用的なレベルの麻痺）の群

11 試験の評価項目

11.1 主要評価項目

①運動麻痺の推移：投与後 3 ヶ月の時点での運動麻痺の推移を American Spinal Injury Association (ASIA) 運動 score の変化量を用いて評価する

$$\Delta\text{ASIA motor (3Mo)} = \text{ASIA motor (3Mo)} - \text{ASIA motor (0Mo)}$$

11.2 副次的評価項目

①運動麻痺の推移：投与後 1 週間の時点での運動麻痺の推移を American Spinal Injury Association (ASIA) 運動 score の変化量を用いて評価する

$$\Delta\text{ASIA motor (1W)} = \text{ASIA motor (1W)} - \text{ASIA motor (0W)}$$

②感覚麻痺の推移：投与後 1 週間および 3 ヶ月の時点での感覚麻痺の推移を American Spinal Injury Association (ASIA) 痛覚 score の変化量を用いて評価する

$$\Delta\text{ASIA pinprick (3Mo)} = \text{ASIA pinprick (3Mo)} - \text{ASIA pinprick (0Mo)}$$

$$\Delta\text{ASIA pinprick (3W)} = \text{ASIA pinprick (3W)} - \text{ASIA pinprick (0W)}$$

③麻痺による機能障害の程度：投与後 3 ヶ月の時点での麻痺による機能障害の程度を

ASIA impairment scale (AIS)分類の 5 段階に分けて評価

④脊髄 MRI 画像

⑤有害事象(副作用)

12 観察および検査項目と時期

12.1 試験開始前

患者により文書による同意を取得した後、以下の項目について、観察、検査を実施する。

- ・ 患者背景：性別、生年月日、身長、体重、合併症、既往歴、前治療歴、受傷日時、診断名、麻痺高位、前医の有無、初診日、アレルギー歴、副作用歴、
- ・ 有害事象の観察
- ・ 血液検査：
＜血算＞赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球、白血球分画、網状赤血球数
＜生化学的検査＞総蛋白、アルブミン、CRP、BUN、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GTP、D ダイマー、FDP、末梢血中 CD34 陽性細胞、IL-6
- ・ X 線検査
- ・ MRI（脊髄）検査
- ・ 血圧、脈拍数¹⁾
- ・ AISA 運動 score²⁾
- ・ AISA 知覚 score³⁾
- ・ 麻痺による機能障害の程度の評価(AIS)⁴⁾
- ・ 被験者識別コード、入院・外来の別、現病歴、前治療

なお、患者の負担を考慮し、患者が本試験に置ける的確であることを検討する為の検査のうち、血液検査については、試験薬投与開始前 1 週間以内であれば同意取得前に実施された診察の一般的検査結果を採用してよい。

1)適宜実施するが評価項目としない。

2)、3)と 4)の評価者について：可能な限り評価者は同一とする。

12.2 試験薬投与期

同意取得の後、登録が行われたことを確認し、試験薬を開始する。試験薬投与中（5 日間毎日）は以下の項目について観察、検査を実施する。

- ・ 有害事象の観察
- ・ 血液検査：
＜血算＞赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球、白血球分画、網状赤血球数

- ・ <生化学的検査>総蛋白、アルブミン、CRP、BUN、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GTP、D ダイマー、FDP、末梢血中 CD34 陽性細胞、IL-6
- ・ 血圧、脈拍数¹⁾
- ・ AISA 運動 score²⁾
- ・ AISA 知覚 score³⁾
- ・ 麻痺による機能障害の程度の評価(AIS)⁴⁾

1)適宜実施するが評価項目としない。

2)、3)と 4)の評価者について：可能な限り評価者は同一とする。

12.3 試験薬投与終了後

試験薬の投与が終了した後、投与終了後 1 日、1 週、1 ヶ月、3 ヶ月、1 年の時期に以下の観察、検査を実施する。

- ・ 有害事象の観察
- ・ 血液検査：
 - ・ <血算>赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球、白血球分画、網状赤血球数
 - ・ <生化学的検査>総蛋白、アルブミン、CRP、BUN、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GTP、D ダイマー、FDP、末梢血中 CD34 陽性細胞、IL-6
- ・ X 線検査
- ・ MRI（脊髄）検査
- ・ 血圧、脈拍数¹⁾
- ・ AISA 運動 score²⁾
- ・ AISA 知覚 score³⁾
- ・ 麻痺による機能障害の程度の評価(AIS)⁴⁾
- ・ 試験薬投与状況の服薬状況をカルテ記載より確認の上%で評価する。

1)適宜実施するが評価項目としない。

2)、3)と 4)の評価者について：投与された試験薬の情報を得ていない同一の評価者が担当(盲検性の確保のため)。

12.4 試験終了時又は中止時

試験終了時又は中止時、以下の項目について観察、検査を実施する。

- ・ 有害事象の観察
- ・ 血液検査：
 - ・ <血算>赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球、白血球分画、網状赤血球数

<生化学的検査>総蛋白、アルブミン、CRP、BUN、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、LDH、GOT、GPT、 γ -GTP、Dダイマー、FDP、末梢血中CD34陽性細胞、IL-6

- ・ X線検査
- ・ MRI（脊髄）検査
- ・ 血圧、脈拍数¹⁾
- ・ AISA運動score²⁾
- ・ AISA知覚score³⁾
- ・ 麻痺による機能障害の程度の評価(AIS)⁴⁾
- ・ 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。

1)適宜実施するが評価項目としない。

2)、3)と4)の評価者について：投与された試験薬の情報を得ていない同一の評価者が担当(盲検性の確保のため)。

13 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

14 有害事象発生時の取り扱い

14.1 有害事象発生時の被験者への対応

有害事象の定義；

有害事象とは、試験期間中に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の変動も含む）、症状または疾患のことである。

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。

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。

有害事象の評価に必要な記載内容

- ・ 有害事象の名称
- ・ 発現日
- ・ 程度
- ・ 転帰日
- ・ 転帰
- ・ 処置（試験薬の投与）：変更なし、中止、減量、休薬、増量、該当せず
- ・ その他の処置
- ・ 重篤度：非重篤、重篤
- ・ 重症度
- ・ 試験薬との因果関係：本治療との因果関係を次の3分類で判定する
 - (1) 関連あり
 - (2) 関連不明
 - (3) 関連なし
- ・ コメント

予想される有害事象（副作用）

G-CSF 群（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。
- 6) 播種性血管内凝固症候群（頻度不明）

● 多施設前向き比較対照試験例における重篤な有害事象

我々は急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法について、有効性の評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験を施行した。2009 年 8 月から 2012 年 3 月までの期間に、急性頸髄損傷患者（受傷後 48 時間以内）を試験に登録し、G-CSF 群(G-CSF 10 μ g/kg/日)を連

続 5 日間点滴静注)および対照群 (G-CSF 投与なし) に振り分けた[参考文献 31]。G-CSF 群 49 例、対照群 40 例が試験に登録された。このうち、受傷後 1 ヶ月以内の死亡例が G-CSF 群で 1 例 (呼吸障害および多臓器不全)、対照群で 1 例 (呼吸障害) 存在した。頸髄損傷患者の急性期(受傷後 1 ヶ月以内)の死亡率は、過去の論文では 7.6%[参考文献 44]、8.0%[参考文献 45]と報告されており、その死因の大部分が呼吸障害によるものとされている。今回の G-CSF 群に生じた有害事象が、治験薬 (フィルグラスチム) の投与によって生じたことを積極的に証明する根拠はなかった。頸髄損傷に高頻度に併発する呼吸器合併症、およびそれに引き続くショック、多臓器不全であった可能性が考えられる。

対照群 (コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム)

● 主な有害事象 :

承認時までの調査および市販後の使用成績調査では副作用の発現頻度は以下のごとくである。

- 1) 急性循環不全 (出血性ショック、感染性ショック) に対する使用 : 4022 例中 33 例 (0.82%)
- 2) 腎移植に伴う免疫反応の抑制目的の使用 : 1378 例中 339 例 (24.6%)
- 3) 急性脊髄損傷に対する使用 : 81 例中 5 例 (6.17%)。内訳は血糖上昇 3 件 (3.70%)、糖尿 2 件 (2.47%) であった。

● 重大な副作用 :

- 1) ショック (頻度不明)
- 2) 心停止 (頻度不明)、循環性虚脱 (頻度不明)、不整脈 (頻度不明)
- 3) 感染症 (2.04%)
- 4) 続発性副腎皮質機能不全 (頻度不明)
- 5) 骨粗鬆症 (頻度不明)、骨頭無菌性壊死 (0.42%)
- 6) 胃腸穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.75%)、消化性潰瘍 (0.02%)
- 7) ミオパチー (頻度不明)
- 8) 血栓症 (頻度不明)
- 9) 頭蓋内圧亢進 (頻度不明)、痙攣 (頻度不明)
- 10) 精神変調 (0.05%)、うつ状態 (頻度不明)
- 11) 糖尿病 (頻度不明)
- 12) 緑内障 (頻度不明)、後囊白内障 (0.11%)、中心性漿液性網脈絡膜症 (頻度不明)、多発性後極部網膜色素上皮症 (頻度不明)
- 13) 気管支喘息 (頻度不明)

14.2 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。

14.3 重篤な有害事象発生時の試験継続

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。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。

14.4 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。

14.5 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。以上の手順により症例調査用紙に記入する。

15 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。

16 試験の終了、中止、中断

16.1 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。

16.2 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。

17 試験実施期間

平成 24 年承認日から平成 28 年 3 月 31 日（登録締切 27 年 3 月 31 日）

18 統計学的事項

本試験の統計解析計画の概要を以下にまとめた。なお、統計解析計画の詳細は、統計解析計画書に記載する。統計解析計画書において本試験実施計画書の概要を修正することがあるが、主要評価項目の定義や解析方法が変更される場合には、本試験実施計画書を改訂する。

18.1 主要評価項目

3 ヶ月後の運動麻痺の変化：ASIA 運動 score にて、投与開始前および投与終了 3 ヶ月後の麻痺の程度を評価し、ASIA 運動 score 変化量を算定する。

18.2 副次的評価項目

①運動麻痺の推移：ASIA 運動 score にて、投与開始前および投与終了 1 週後の麻痺の程度を評価し、ASIA 運動 score 変化量を算定する。

②感覚麻痺の推移：ASIA 痛覚 score にて、投与開始前、投与終了 1 週間および投与終了 3 ヶ月後の感覚麻痺の程度を評価し、ASIA 痛覚 score 変化量を算定する。

③麻痺による機能障害の程度：ASIA impairment scale (AIS)にて判定

- ④脊髄 MRI 画像：検査は、投与開始前・投与開始後 1 ヶ月および 3 ヶ月時に実施する。
- ⑤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。

18.3 目標症例数と設定根拠

目標症例数：G-CSF 群 45 例、対照群 45 例。

設定根拠：

これまでに行った Phase IIb 臨床試験の結果では、G-CSF 群の ASIA 運動スコア変化量は 27.1 ± 18.9 、対照群が 15.1 ± 15.9 の結果であった[参考文献 28, 30, 31]。G-CSF 群の ASIA 運動スコア変化量を 27、対照群を 15、標準偏差を 19 と仮定し、t 検定において検出力を 80%、両側有意水準を 5% の条件下で、1 群あたりの必要な被験者数は 41 例となり、脱落等を考慮して目標症例数を 45 例、合計 90 例と設定した。

18.4 症例の取り扱い

登録された症例については、試験責任医師と医学専門家あるいは統計専門家が協議のうえ、試験責任医師が症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、医学専門家あるいは統計専門家と協議のうえ、試験責任医師が決定することとし、その項目、内容、決定した日付などを記録し、報告書へ記載する。

18.5 データの取り扱い

データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いは以下のとおりとする。ただし、疑義が生じた場合は、医学専門家あるいは統計専門家と協議の上、その取り扱いを試験責任医師が決定する。

検査値の欠測値に対し補完を行わず、当該のデータを欠測として取り扱う。同一期間内に複数の観測値がある場合は、規定の日より前で最も近い日付の観測値を用いる。最終の観測は、追跡期間終了日に最も近い観測値を用いる。

18.6 解析対象集団

18.6.1 最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS)

本試験に登録され、試験治療を割付けられた被験者を最大の解析対象集団(FAS)とする。ただし、重大な試験実施計画書違反（同意未取得、契約期間外の登録等）の被験者については除外する。

18.6.2 試験実施計画書に適合した対象集団 (per protocol set: PPS)

FAS から、試験治療や併用療法など試験実施計画書の規定に対して、以下の重大な違反があった症例を除いた被験者とする。

適格基準違反

除外基準違反

併用禁止療法違反

18.6.3 安全性解析対象集団

本試験に登録され、適格・不適格を問わず、試験治療の一部または全部が施行された症例数を分母として、全コース中の最悪 grade の頻度を求める。

18.7 統計解析項目および解析計画

全ての有効性評価において、最大の解析対象集団 (FAS)における解析を主解析とし、参考として試験実施計画書に合致した解析対象集団 (PPS)における解析を行う。安全性の解析は、安全性解析対象集団における解析を実施する。

18.8 被験者背景

各解析対象集団における被験者背景データの分布および要約統計量を割付群ごとに算出する。名義変数および順序変数については、カテゴリの頻度および割合を示す。連続変数については要約統計量を算出する。用いる検定は、名義変数については、カイ 2 乗検定(必要に応じて Fisher の直接確率計算法)、順序変数については、Wilcoxon の順位和検定、連続変数については t 検定を用いる (有意水準両側 0.05)。

18.9 有効性の主たる解析

有効性の主要評価項目は、3 ヶ月後の ASIA 運動スコア変化量である。主たる解析における両群の ASIA 運動スコア変化量が等しいという帰無仮説の検定は、割付因子(年齢、初診時の麻痺の重症度)を調整因子とした共分散分析を行う。また、共分散分析により調整済みの点推定値(ASIA 運動スコア変化量の差)及び 95%信頼区間を推定する。さらに、感度分析として、各群の ASIA 運動スコアの経時推移を示し、線型混合効果モデルを用いた経時測定データ解析を行い、共分散分析の結果と大きく異なることを副次的に確認する。有意水準は両側 5%とし、信頼区間は両側 95%信頼区間を算出する

18.10 安全性の解析

有害事象のコーディングには MedDRA Version 9.1 により実施し、各項目について集計表を作成し、割合の区間推定には 2 項分布の正確な両側 95%信頼区間を群ごとに算出する。必要に応じて Fisher の直接確率計算法を用いて群間比較を行う。

18.11 中間解析

中間解析は行わない。新たに得られた情報により、安全性において試験継続に問題がある場合又は試験治療の有効性が期待できないことが明らかとなった場合は、試験の早期中止を検討する。また、効果安全性評価委員会にて本試験の継続に関して安全性あるいは有効性の観点から問題があると勧告があり、試験責任医師が試験中止の判断をした場合は本試験を早期に中止し、速やかに試験結果を公表する。ただし、早期に登録を中止した場合も追跡調査は継続する。

18.12 最終解析

ランダム化比較試験期での全ての症例において主要評価項目のデータが得られて症例が固定された後、最終解析を行う。統計解析責任者が「最終解析報告書」をまとめ、試験調整医師及び試験責任医師に提出する。試験調整医師は統計報告書の内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈及び考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、試験責任医師の承認を得る。

19 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

19.1 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。

19.2 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。

19.3 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。被験者の身元を明らかにする記録及び医療情報に関する機密の保全に留意する。登録患者の氏名は、データセンターへ知らせない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される被験者識別コードを用いて行い、患者名や生年月日など第三者が直接患者を識別出来る情報は、データセンターに登録しない。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、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。

20 患者の費用負担

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）は高度医療（一部患者負担）でそれを賄う。

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。

21 健康被害の補償および保険への加入

21.1 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。

21.2 臨床研究保険（補償保険）への加入

被験者の健康被害への補償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は臨床研究保険（補償保険）に加入する。

21.3 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。

22 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（厚生労働省告示、平成20年7月改正）、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守する。

23 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）

24 症例報告書

24.1 データマネジメント

データマネジメントに関する詳細な手順については、データマネジメント計画書に記載する。

24.2 データの収集

試験責任医師又は試験分担医師は、症例報告書の記載内容の変更、修正又は追記に当たっては、データマネジメント部門から提出される症例報告書の変更及び修正記録(Data Clarification Form)を用いて行う。試験責任医師又は試験分担医師は、当該記録を作成し、記名捺印又は署名する。試験責任医師は、当該記録を試験調整医師に提出し、その写しを保存する。試験責任医師は、試験分担医師が当該記録を作成した場合並びに試験協力者が原資料(原データ)から当該記録に転記した場合には、データマネジメント部門に提出される前にその内容について点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印又は署名する。

24.3 症例報告書に直接記入され、かつ原資料(原データ)と解すべき資料の特定

本試験においては、以下の文書などを原資料（原データ）とする。