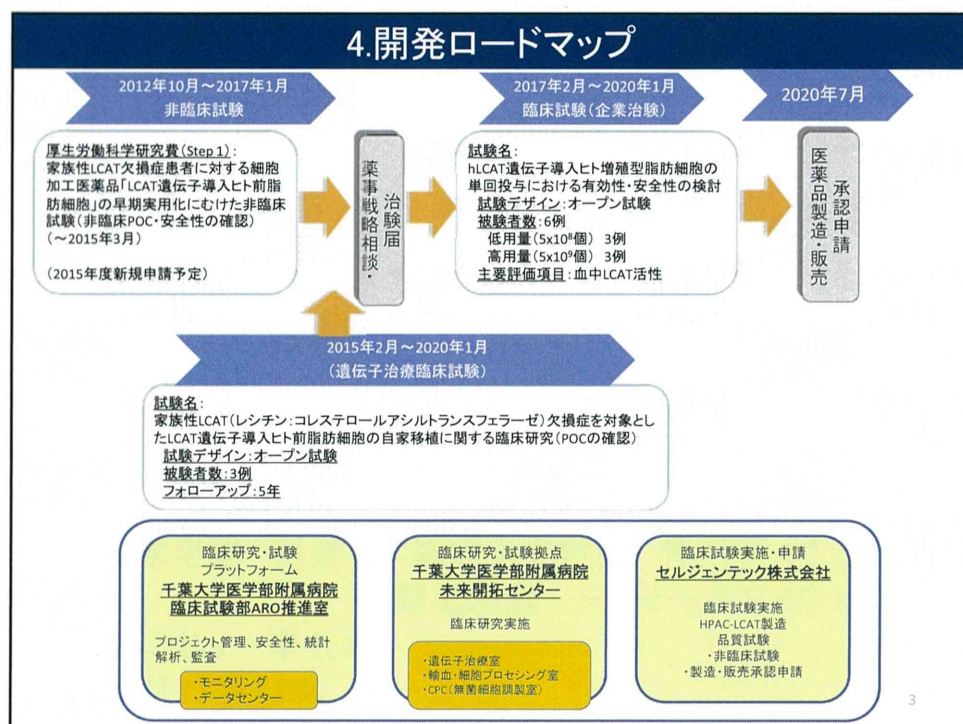
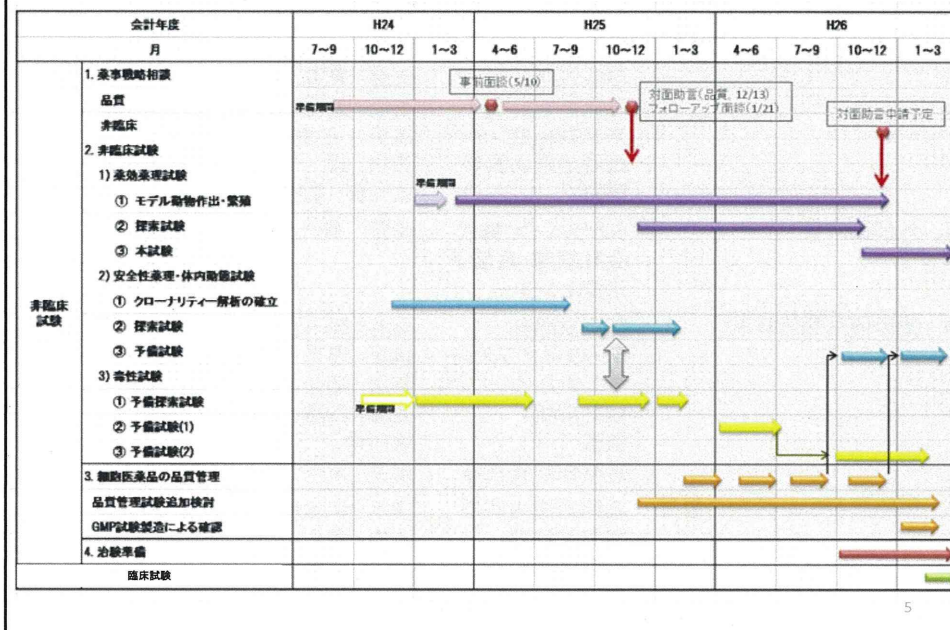




5. 知財権の確保状況							
特許の有無	有	出願国	日本	残存期間	11 年	侵害性	無
強さ	遺伝子治療用初代培養細胞						
今後の強化策							
6. 製剤／製造法の概要							
製剤調達法	千葉大学医学部附属病院細胞調製室(GMP準拠)にて製造、供給						
剤型	細胞懸濁液(ヒト献血アルブミン含有)						
製剤規格	培養上清中のLCAT活性等						
治験薬GMP／QMS	治験薬GMP準拠の細胞調製室にて製造						
再生医療等製品	遺伝子治療用製品						
生物由来原料	脂肪組織、脂肪組織処理用のコラゲナーゼ、細胞培養に用いるFBS、増殖因子、遺伝子導入用レトロウイルスベクター等						

4

7. 非臨床試験進捗状況—難治性疾患実用化研究事業(Step1)で実施中—



8. 非臨床試験の現状 —難治性疾患実用化研究事業(Step1)で実施中—

H26年度への継続採択時に大動物試験、薬理薬効試験に重点を置くべきとの指摘があり、前頁の1)、3)に重点を置くこととなった。

1. 品質・規格試験等(PMDA相談実施後の対応)

- 追加の不純物試験の確立を行っている。(1件は、それまで使用していた抗体が製造中止となっており、抗体の作成からの確立を行っている。)
- 規格の中でも培地中のLCAT活性はRIを使用しており、規格試験としては不向きであり、ELISA試験への移行を実施中。

2. 非臨床動物試験

1) 薬効薬理試験

- H25年度中にモデルマウス(ApoA1-Tg/LCAT-KO)の作出完了。
- 予備検討において、新規作出マウスが従前のLCAT-KOマウスモデルに比べて薬効薬理試験に用いるモデルとして優れていると考えられた。
- しかし、野生型とのback-crossをしていないためなのか、繁殖効率の低下が起きている。
- アイソレーターを増やして、試験実施に十分な産仔の獲得を目指している。

2) 安全性薬理・体内動態試験

H25年度末の中間評価とH26年度試験実施費用とを考慮して、一時中断中。

3) 毒性試験

- H25年度、イヌでの自家移植試験の可能性を評価した。
- H26年度、11月下旬から用量反応性予備試験を実施予定。
- その後、GLP本試験への移行を予定している。
- (ただし、培養規模を考えると、5~6匹の自家移植が限度である。)

9. 臨床試験の概要:研究組織/管理体制

1. 総括責任者	細胞治療内科学	横手幸太郎
2. 総括責任者以外の研究者	東邦大学 形成外科 臨床試験部 未来開拓センター 細胞治療内科学 眼科	武城 英明 佐藤 兼重、窪田 吉孝、安達 直樹 花岡 英紀 黒田 正幸 石川 耕 太和田 彩子
3. 外部協力者	タカラバイオ株式会社細胞・遺伝子治療センター	峰野 純一
4. 臨床研究実施体制	臨床試験部 データマネジメント モニタリング 統計解析 監査 資料保管責任者	永井 栄一、山口 宣子 越坂 理也 藤居 靖久 佐藤 泰憲 検討中 永井 栄一
5. 細胞調製GMP体制の管理	細胞治療内科学 臨床試験部 未来開拓センター	横手 幸太郎 池内 孝之 黒田 正幸

7

10. 引受企業・国際展開状況

企業名・役割	セルジェンテック株式会社
利益相反関係	千葉大学とセルジェンテック株式会社と共同研究契約を締結した。
展開国・承認状況等	海外でも未承認であるが、アムステルダム大学と家族性LCAT欠損症患者の病態において国際共同研究を実施している。

11. 特記事項

欧州で世界初の遺伝子治療薬 (Glybera) の承認を得ているUniQureとアムステルダム大学は治験等での協力関係にある。アムステルダム大学と千葉大学との共同研究にとどまらず、企業間のコンタクトを開始し、本遺伝子治療医薬品の欧州への導入に関して、今後セルジェンテック株式会社がUniQureとの協力関係を構築する予定である。

8

本研究の計画・立案の経緯

2015/2 現在

日付	事項
2012/1/16	<u>院内の先端医療開発推進経費（制度）採択</u> 「POEMS（Crow-Fukase）症候群に対するサリドマイド（FPF300）併用自己末梢血幹細胞移植療法の有効性に関する<u>自主臨床試験</u>」 ● 65歳以下の移植可能な症例に対するサリドマイドの有効性・安全性データを取得する目的 ● 先行するランダム化試験の結果と合わせ、申請資料として追加
2012/5/18	<u>自主臨床試験（高度医療） IRB 事前ヒアリング</u> ● サリドマイド使用により浮腫、胸腹水を減らすことで移植関連死が低下 ● 高度医療の場合、者自己負担について懸念がある。 ● 主要評価項目：24 週後の血清 VEGF 値について、サリドマイドを使用することで安全に移植ができることを評価するならば、「移植移行の成功率」としてはどうか。 ● <u>移植可能の基準を設定</u>することは可能かどうか。 ● 症例数 5 例のうち、1 例でも移行できなかった場合、有効性に影響を及ぼす可能性はあるか。
2012/8/10	<u>神経内科・臨床試験部 プロトコール打ち合わせ</u> ● 移植前治療としてのミッションは病勢を落ち着かせることである ● 移植直前の VEGF 値高値の場合、再発率が高い ● 状態が悪くても移植するケースはある ● <u>移植移行の定義を設定</u>する必要がある
2012/10/12	<u>藤本製薬との打ち合わせ</u> ● 治験薬の提供の内諾を得た ● 医師主導治験として計画することとした
2012/11/2	<u>血液内科・神経内科・臨床試験部 プロトコール打ち合わせ</u>
2012/12/7	<u>神経内科・臨床試験部 治験実施計画書（案）打ち合わせ</u>
2013/1/4	神経内科・臨床試験部 治験実施計画書（案） 事前相談 相談事項 打ち合わせ
2013/1/25	薬事戦略相談 事前面談
2013/3/1	薬事戦略相談 対面助言申込
2013/3/18	資料搬入
2013/4/23	薬事戦略相談 対面助言
2013/5/31	治験実施計画書 初版作成

日付	事項
2013/6/17	IRB 承認
2013/7/4	治験計画届書 提出
2013/8/7	第 1 例目 登録
2013/9/26	第 2 例目 登録
2013/11/27	第 3 例目 登録
2014/1/8	第 4 例目 登録
2014/1/22	第 5 例目 登録
2014/7/29-31	治験調整医師監査、自ら治験を実施する者監査
2014/8/7	第 6 例目 登録
2014/8/13	第 7 例目 登録
2014/9/2	第 8 例目 登録
2014/10/31	症例検討会（カットオフ用 5 例）
2014/12/2	データ固定（カットオフ用 5 例）
2014/12/8	第 9 例目 登録
2015/1/5	解析報告書作成（カットオフ用 5 例）
2015/1/30	総括報告書（案）作成
2015/2/5	第 10 例目登録



Kawasaki disease study to assess the efficacy of Immunoglobulin plus CsA

第1回 Investigator Meeting

開催プログラム

1. 日 時：2014年10月31日（金） 19時30分 開始（20時30分終了予定）

2. 場 所：学術総合センター 2 階 中会議室2+3+4（東京都千代田区一ツ橋）

3. 次 第

司会：花岡 英紀

①開会の挨拶

（千葉大学大学院 医学研究院 環境健康科学講座 公衆衛生学 教授 羽田 明）

②KAICA Trial 進捗状況のご報告と今後の組入れ計画

（東京女子医科大学附属八千代医療センター 小児科 准教授 濱田 洋通）

③第一症例登録施設として

（和歌山県立医科大学附属病院 小児科 准教授 鈴木 啓之）

④川崎病のSNPについて

（千葉大学大学院 医学研究院 環境健康科学講座 公衆衛生学 准教授 尾内 善広）

⑤ディスカッション

⑥閉会の挨拶

（和歌山県立医科大学附属病院 小児科 准教授 鈴木 啓之）



Total : 25例 / 172例

症例登録が行われました！



今年度の計画

❖ 次にく続く施設は……？

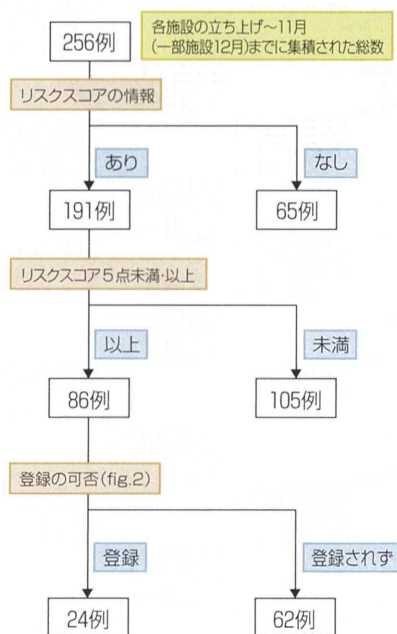


施設別候補被験者のスクリーニング状況

参加17施設（国立三重病院・国立国際医療センターを除く）の治験立上げ時点から昨年12月までの候補患者の総数は256例であった（図1参照）。

小林のリスクスコアが調査されている191例のスコア分類はRAISE試験の分布と類似し、スコア4点がピークであった（図2参照）。登録基準を満たさない4点未満の症例は105例（55.0%）であり、事前調査で得られた情報（リスクスコア5点以上は約30%）よりも多く、45%が候補患者であった。その内、同意取得に至った症例は24例（27.9%）、同意に至らなかった症例は62例（72.1%）であった。総スクリーニング症例256例中、約1割の24例が同意取得に至った。

図1 スクリーニングされた症例の内訳



※組入れ率が全体の約10%である。

図2 登録に至らなかった167例のリスクスコア分類

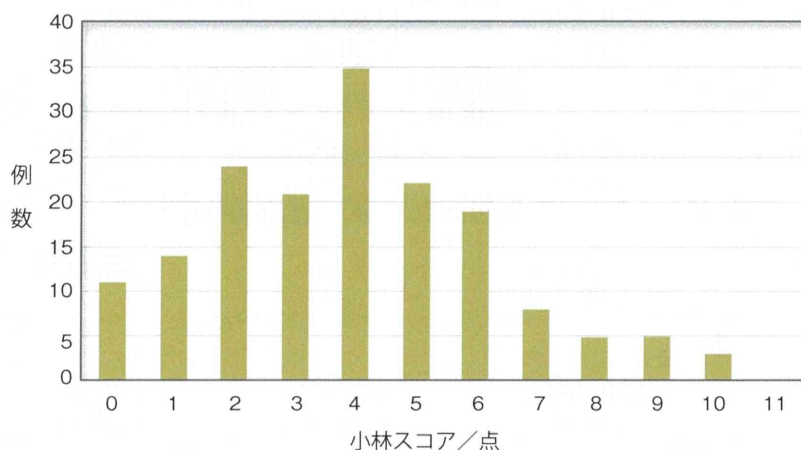


図3 リスクスコア5点以上ありながら登録に至らなかった症例

登録できなかった理由	件数
選択基準満たさず	19
除外基準に抵触	18
休日・夜間等時間外対応できず	9
同意得られず	8
詳細情報なし	5
ほか	3
合計	62

この選択基準を満たさなかった19症例の内、

- ① 登録基準1；川崎病の主要5症状が満たさなかった症例：16例
- ② 登録基準3；月例4か月未満：2例
- ③ 登録基準4；診断病日8日以上：1例であった。

又、除外基準に抵触した18症例の内、

- ① 除外基準1；川崎病の既往があった症例：4例
- ② 除外基準4；類縁疾患の疑いがあり：3例
- ③ 除外基準6；免疫グロブリン投与有り：4例
- ④ 除外基準7；ステロイド投与有り：3例
- ⑤ 除外基準10；AST、ALT高値：3例であった。

本試験の登録基準1には、「川崎病の6主要症状の内、5症状をを満たすもの」の規定はあるが、6主要症状の内、4症状しか認められなくても、参考条項により川崎病と診断できる症例も登録対象症例であるため、現在詳細情報を調査中である。



本治験の2例目の患児を登録いただきました 広島市立広島市民病院のご紹介です。

当科では先天性心疾患に対するカテーテルインターベンションや心筋症、不整脈などに加え、川崎病診療にも力をいれています。急性期治療のみならず、冠動脈合併例の紹介などもあり、カテーテル検査やその後のフォローまで長期間の経過を見ていくことができる環境です。狭窄を残した成人例など、循環器科とも連携を取りながら、成人患者さんの診療も行っています。

今回、医師主導治験に初めて参加させていただくこととなり、慣れないことばかりの中で、何とか治験2例目の症例登録をすることができました。治験担当スタッフの皆さんと手さぐりですが、和気あいあいと今後がんばっていきます。

KAICA Trialにご協力いただいている チームの皆様



循環器小児科 治験責任医師：鎌田政博
治験コーディネーター：河野さん、(富久さん)
東9A（小児病棟）師長：山根さん、Nsの皆さん

分担医師：中川直美、石口由希子、森藤祐次、岡本健吾
治験事務局：丹山さん、佐々木さん

(病棟プレイルームにて撮影)



現在、本治験において最も多くの症例登録を行っている
東京女子医科大学附属八千代医療センターのご紹介です。

東京女子医科大学八千代医療センターは今年で開院8年目となる千葉県東葛南部地域の中核病院です。小児総合医療施設、千葉県の総合周産期母子医療センター、全県対応型小児連携拠点病院として千葉県の周産期・小児医療を担っております。医師、看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士、ME、保育士、心理士など多職種で病児のケアを行っています。治験管理室は10名のスタッフを擁し、積極的に治験に参加しています。

川崎病は、年間約80名が入院しています。2008年から3rd lineの治療としてCsAを使用しており、大きな副作用はなく、成績は良好です。リスクの高い子に1st lineで本薬剤を投与するKAICA Trialに非常に期待しています。スタッフ一同、未来の子供達の健康増進に貢献できればと、はりきっています。

KAICA Trialにご協力いただいている
チームの皆様



写真中央が責任医師の濱田洋通先生、向かって左隣が分担医師の本田隆文先生、右隣が同じく安川久美先生、その他が看護師、薬剤師、治験管理室スタッフです。

(病院の中庭にて撮影)



施設紹介 ～国保君津中央病院～

本治験の6例目の患児を、和歌山県立医科大学病院、広島市立広島市民病院、東京女子医大八千代医療センターに引き続き登録いただきました

国保君津中央病院のご紹介です。

君津中央病院の諏訪部と申します。

千葉市は関東の東南に位置して東京よりやや暖かい印象があります。千葉市の南側の上総地方は千葉市よりもさらに暖かい地域です。この上総地方の袖ケ浦、木更津、富津、君津の4市を診療圏としているのが私たちの病院です。

私たちの小児科には、アレルギー免疫（2人）、内分泌、血液、循環器（2人）、感染を専門とする全部で7人の小児科医師がいて、毎日小児科当直を行っています。新生児科、小児外科、あるいは集中治療科、救急部もある総合病院です。

丹下建築事務所が設計した君津中央病院は改築以来10年がたち、そのすばらしい外見にみあった内容を持つように各科が努力しています。

治験管理部、検査科、薬剤部との連携は今回の研究で強くなりました。千葉大学の江畑助教と千葉大学医学部附属病院の治験管理部の協力の下毎日過ごしています。

医師主導治験であるKAICAstudyに参加し、袖ケ浦市、木更津市、富津市、君津市の小児の健康に付与できることがあれば幸いです。



KAICA Trialにご協力いただいている チームの皆様



写真中央が責任医師の諏訪部信一先生、右横が分担医師の高田先生です。



治験実施に関するご連絡

実施医療機関より頂きましたお問合せに回答いたします。

● 有害事象の取り方について

PRTの記載

8.1 有害事象発生時の対応

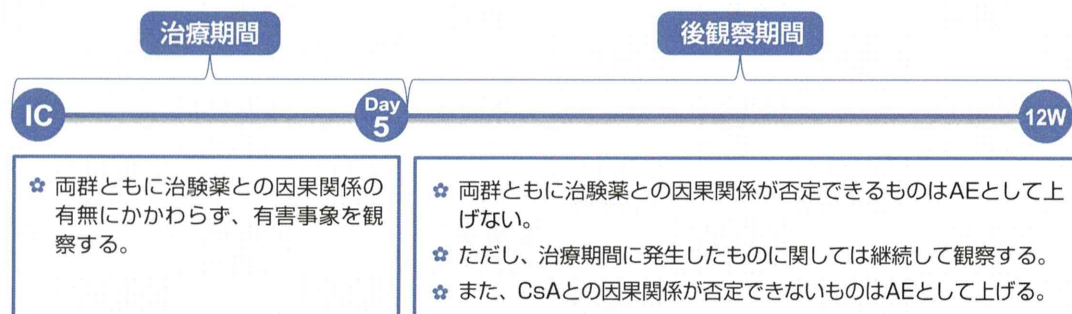
治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象の発現を認めた場合、患児に対して適切な処置を行い、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。

治験薬との因果関係の有無にかかわらず、治験薬投与完了の検査日（Day5）までに発現した有害事象を最終投薬後12週間まで観察する。有害事象発現が継続している症例については、12週後以降も可能な限り回復するまで追跡観察する。副作用（治験薬との因果関係が否定できないもの）については、治験薬投与完了の検査日以降に発現した場合も可能な限り観察する。ただし、原疾患の悪化や合併症の悪化等による症状が慢性化している場合や、転院や後治療の開始等で観察が困難な場合は、この限りではない。

治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（AE）は、治療期間中（Day5まで）は両群ともに観察する。治療期間中に発現したAEは両群ともに治験期間中（12週後まで）観察してください。
- ・後観察期間（Day6以降）に新たに発現したAEに関しては副作用（治験薬との因果関係が否定できないもの）のみ観察します。

※重篤な有害事象（SAE）に関しては、両群ともに治験期間中（12週まで）すべて報告が必要となります。



● 生理食塩水は併用薬に入れるかどうか

- ・溶解液として使用する場合には併用薬といたしません。
- ・治療目的の場合、AEが発生した場合には入れてください。

Q EDCの入力について

Day 6以降の入院時の体温・バイタルサインはデータは必要であるか。

Answer 規定外来院フォームを追加して、体温のみ3回測定したデータは必要である。

Q 検査スケジュールについて

Day 6以降の入院中での体温・バイタルサインは3回計測が必要であるか？

Answer 入院中は少なくとも体温・バイタルの3回計測をお願いします。
今後、臨床現場に合わせて実施計画書を改訂する予定ですが、現時点では逸脱となります。

Q EDC入力について

体温・バイタルサインの欠測値はどのように入力すれば良いか。

Answer クエリーにNAと回答して頂きクエリー閉じていただく。

Q 検査スケジュールについて

心電図測定は PRT 上ではスクリーニング時のみの測定となります。

心エコーマニュアルでは『原則として心エコー測定時には心電図も測定する』と記載されております。

PRT からの逸脱ではないような気もするのですが、データを解析するうえで心電図の測定結果がないと、心エコーを解析できないとかですかね??

Answer PRTからの逸脱ではない。

ただし、中央評価機関で判定する際に拡張期等と合わせて確認したいことから、心エコー実施の際には心電図も一緒に実施をお願いしたい。

Q 薬剤オーダーについて

免疫グロブリンを割り付け結果が分かる前にオーダーしてよいか?

理由：免疫グロブリンを薬剤部にオーダーしてから実際に処方されるまでに時間がかかる。在庫がない場合もある。そのためスクリーニング検査実施中にオーダーのみを行い、実際の投与開始は、割付結果がわかってから行うようにしたい。

Answer 割付前にオーダーしてよい。

Q EDC入力について

規定来院日以外の入院期間中は最低体温1日3回を EDC 規定外来院フォームを追加し、入力しています。

規定外の外来受診について、主に診察と体温測定でした、それをすべて EDC 規定外来院に入力必要でしょうか。

Answer 規定外来院日に体温は入力していただく。



激励の言葉

治験調整委員会 東京女子医大八千代医療センター 小児科 准教授

濱田 洋通 先生

今号も充実した内容です。P.2には、リスクスコアを満たすが組み入れに至らなかった症例の検討が載っております。たいへん参考になります。現時点では総スクリーニングの約1割の組み入れです。組み入れ率をもうひといき増やすよう各施設で工夫をし、アイデアを事務局までお寄せ下さい。また、P.3から3施設のスタッフ紹介が掲載されています。ニュースレターを通して顔がわかる関係を築き、参加施設の皆さん一緒にこの治験を進めてゆきましょう。



KAICA Trial

KAICA Trial事務局
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

TEL : 043-226-2737

MAIL : chi-csa-004@ML.chiba-u.jp

URL : http://www.chiba-crc.jp/kaica_trial-pc

治験実施計画書

急性脊髄損傷患者に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験 第 III 相試験

版数 初版 (1.0 版)

作成日 2015 年 1 月 30 日

改訂履歴

作成日	改訂番号
2015 年 1 月 30 日	初版(1.0 版)

機密情報に関する注意

本治験実施計画書は機密情報であり、本治験に参加する治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験実施医療機関、治験審査委員会(または治験審査委員会に該当する組織)、データモニタリング委員会に対して提供されるものです。よって、被験者に説明する場合を除き、治験責任医師及び治験薬提供者である協和発酵キリン株式会社の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示し、または本治験の目的以外に利用することはできません。また、本治験の結果の一部または全部を学会、雑誌等外部に発表する場合には、治験責任医師及び協和発酵キリン株式会社の承諾が必要となりますので、あらかじめ、治験調整医師までご連絡頂きますようお願いいたします。

0. 概要

治験課題名	急性脊髄損傷患者における運動麻痺の改善に関して顆粒球コロニー刺激因子を用いたランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
治験の目的	急性脊髄損傷に対する G-CSF 5 日間投与がプラセボに比べて優れていることを二重盲検ランダム化比較試験にて検証することである。
治験デザイン	多施設共同、検証的、並行群間比較、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
フェーズ	第 III 相試験
被験薬	一般名：フィルグラスチム（コード番号：KRN8601） 剤形・含有量：注射剤、300 µg/0.7 ml/アンプル 性状：無色澄明の液体 包装：ガラスアンプル 表示：指定医薬品 処方箋医薬品 貯法：10℃以下に保存
選択基準	(1) 受傷後 48 時間以内の頸髄損傷患者のうち、初診時に神経症状を評価し、重症度が、American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) で B (感覚のみ残存) または C (運動不全麻痺損傷レベル以下の Key muscles のうち半分以上が MMT 3 未満) と判定された患者 (2) 受傷後 48 時間(±6 時間)時に神経症状を再評価し重症度が、American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) で B (感覚のみ残存) または C (運動不全麻痺損傷レベル以下の Key muscles のうち半分以上が MMT 3 未満) と判定された患者 (3) 損傷頸髄レベルが C4 から C7 の患者 (4) 同意取得時の年齢は 16 歳以上 85 歳未満の患者 (5) 本治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(ただし書字困難な患者においては代筆可とし、未成年者に関しては患者本人および代諾者の同意を得ることとする)

	(6) 3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月の通院が可能な患者
除外基準	(1) 受傷後48時間(±6時間)時の神経症状評価にて、重症度がAISでA(完全麻痺)、D(運動不全麻痺損傷レベル以下のKey musclesのうち半分以上がMMT3以上)またはE(正常)に判定された患者 (2) 本剤の成分に過敏症の患者 (3) 白血病など造血系悪性疾患の既往をもつ患者 (4) 現在、悪性疾患を有する患者 (5) 心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者 (6) 血栓・塞栓症の既往を持つ患者 (7) 脾腫のある患者 (8) 意識障害を有する患者 (9) 妊娠中、妊娠の可能性のある、治験中に妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性 (10) 神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患、脳血管障害、または、筋・骨格系疾患を併発している患者 (11) 受傷後にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(MPSS)大量療法(脊髄損傷に対する大量投与法)またはフィルグラスチム(G-CSF)、の投与を受けた患者 (12) 高度の認知症や精神疾患の患者 (13) 治験期間中に症状の急激な悪化が予測される患者 (14) 重篤な合併症を有する患者(例:肝機能障害、AST,ALTが施設基準値の5倍以上など) (15) 合併症等によりリハビリテーションを早期に開始できない患者 (16) 多発外傷・臓器損傷等を併発したためにリハビリテーションを早期に開始できない患者 (17) 現在、他の治験に参加しているか、12週以内に他の治験に参加して治験薬の投与を受けた患者 (18) その他、治験責任(分担)医師が本治験の参加の対象として不適当と判断した患者
評価項目	主要評価項目 運動麻痺の推移:治験薬投与後3ヶ月における American Spinal Injury

	Association (ASIA) 運動 score の治験薬投与前からの変化量 3 ヶ月 ASIA 運動 score 変化量 = 3 ヶ月 ASIA 運動 score - 投与前 ASIA 運動 score 副次評価項目 【有効性】 ① 運動麻痺の推移：治験薬投与後 6 ヶ月および 12 ヶ月における American Spinal Injury Association (ASIA) 運動 score の治験薬投与前からの変化量 ② 感覚麻痺の推移：治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月および 12 ヶ月における American Spinal Injury Association (ASIA) 痛覚 score の治験薬投与前からの変化量 ③ 麻痺による機能障害の程度：治験薬投与前、投与後 3 ヶ月、6 ヶ月および 12 ヶ月における ASIA impairment scale (AIS) ④ レスポンダーの割合：治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月および 12 ヶ月において、AIS が治験薬投与前から 1 段階以上改善した患者の割合 ⑤ 神経学的損傷高位 (neurological level of injury: NLI)：治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月および 12 ヶ月において、NLI が治験薬投与前から 1 段階以上下降した患者の割合 ⑥ Spinal Cord Independence Measure (SCIM)：治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月および 12 ヶ月における測定値および治験薬投与前からの変化量 ⑦ EQ-5D: 治験薬投与後 3 ヶ月、6 ヶ月および 12 ヶ月における EQ-5D 効用値の測定値 【安全性】 有害事象発生頻度
治験方法	【治験薬投与】 顆粒球コロニー刺激因子 (フィルグラスチム[グラン®]) 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ または、識別不能のプラセボを連続 5 日間点滴静注する。

	治験薬投与開始日を Day1 とする。 Day1 から Day5 まで生理食塩水又は5%ブドウ糖注射液 100 mL+フィルグラスチム 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 相当用量の容量 (ml) を末梢の静脈から、30 分間を目安に点滴静注する。																																							
投与量調整・休薬・中止基準	減量・休薬基準の詳細は表1に従って投与日ごとに用量を調節する。 減量・休薬の基準に従い、翌日改善が認められた場合は投与を再開する。 休薬しても投与期間の延長は行わない。 治験薬による脾腫大が疑われる場合には、診察で脾腫のチェックまたは必要に応じて腹部エコーを行う。脾臓の急激な腫大が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行う。 減量・休薬の基準に従っても、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は投与を中止する。また、原疾患の悪化のため、治験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合に関しても投与を中止する。																																							
	表1 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">基準</th><th>処置</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">白血球**</td><td>50,000/μL 以上</td><td>50%減量</td></tr> <tr> <td>75,000/μL 以上</td><td>休薬</td></tr> <tr> <td rowspan="2">血小板**</td><td>100,000/μL 以下</td><td>50%減量</td></tr> <tr> <td>50,000/μL 以下</td><td>休薬</td></tr> <tr> <td rowspan="2">骨痛**</td><td>自制不能</td><td>50%減量</td></tr> <tr> <td>24 時間後改善なし</td><td>休薬</td></tr> <tr> <td rowspan="2">頭痛**</td><td>自制不能</td><td>50%減量</td></tr> <tr> <td>24 時間後改善なし</td><td>休薬</td></tr> <tr> <td>吐き気**</td><td>経口による飲食物摂取不可能</td><td>休薬</td></tr> <tr> <td rowspan="2">嘔吐**</td><td>24 時間で 2～5 回嘔吐</td><td>50%減量</td></tr> <tr> <td>24 時間で 6 回以上嘔吐</td><td>休薬</td></tr> <tr> <td rowspan="2">身体反応**</td><td>痛みもしくは腫れを伴う炎症・静脈炎</td><td>50%減量</td></tr> <tr> <td>痛みもしくは腫れを伴う炎症・静脈炎が 24 時間後改善なし</td><td>休薬</td></tr> <tr> <td>発熱</td><td>39℃以上</td><td>休薬</td></tr> </tbody> </table> ** 「骨髓移植推進財団のフィルグラスチム投与量調整マニュアル」に		基準		処置	白血球**	50,000/ μL 以上	50%減量	75,000/ μL 以上	休薬	血小板**	100,000/ μL 以下	50%減量	50,000/ μL 以下	休薬	骨痛**	自制不能	50%減量	24 時間後改善なし	休薬	頭痛**	自制不能	50%減量	24 時間後改善なし	休薬	吐き気**	経口による飲食物摂取不可能	休薬	嘔吐**	24 時間で 2～5 回嘔吐	50%減量	24 時間で 6 回以上嘔吐	休薬	身体反応**	痛みもしくは腫れを伴う炎症・静脈炎	50%減量	痛みもしくは腫れを伴う炎症・静脈炎が 24 時間後改善なし	休薬	発熱	39℃以上
基準		処置																																						
白血球**	50,000/ μL 以上	50%減量																																						
	75,000/ μL 以上	休薬																																						
血小板**	100,000/ μL 以下	50%減量																																						
	50,000/ μL 以下	休薬																																						
骨痛**	自制不能	50%減量																																						
	24 時間後改善なし	休薬																																						
頭痛**	自制不能	50%減量																																						
	24 時間後改善なし	休薬																																						
吐き気**	経口による飲食物摂取不可能	休薬																																						
嘔吐**	24 時間で 2～5 回嘔吐	50%減量																																						
	24 時間で 6 回以上嘔吐	休薬																																						
身体反応**	痛みもしくは腫れを伴う炎症・静脈炎	50%減量																																						
	痛みもしくは腫れを伴う炎症・静脈炎が 24 時間後改善なし	休薬																																						
発熱	39℃以上	休薬																																						

	準じて設定
目標被験者数	88 名 (各群 44 名) <設定根拠> 本研究の主たる仮説は、急性脊髄損傷患者を対象にプラセボ治療に対して試験治療である G-CSF 投与による神経保護療法の優越性を検証することである。 これまでに行った急性脊髄損傷患者に対する G-CSF 群 (G-CSF 10 µg/kg/日を連続 5 日間点滴静注) と対照群 (G-CSF 投与なし) との多施設前向き・非ランダム化・非盲検化比較試験の結果より、ASIA 運動 score の変化量 (神経保護効果の程度) は、G-CSF 群で 26.1 ± 18.9 (平均±標準偏差)、対照群で 12.2 ± 14.7 であった。 この試験では投与開始時 AIS A-D のすべての症例が含まれていた。しかし、本試験での対象症例は AIS が B と C に限られるため、対象を限定して変化量の平均及び標準偏差を算出したところ下記のようになった。 B のみ: G-CSF 群 55 ± 25.5、対照群 35.5 ± 17.7 (群間差: 19.5 ± 21.9)、 C のみ: G-CSF 群 41 ± 10.5、対照群 21.2 ± 16.3 (群間差: 19.8 ± 13.7)、 B と C: G-CSF 群 45 ± 15.1、対照群 25.3 ± 16.7 (群間差: 19.7 ± 15.9) AIS B と C において変化量の差は 約 20 であるが、Scivoletto らによれば、SCIM score の self-care 項目が有意に変化するために必要となる ASIA 運動 score 変化量を頸髄損傷 AIS B では 9.6 点、AIS C では 13.9 点と報告している。このことから、ASIA 運動 score 変化量の差 14 点であれば、患者さんの日常生活動作(ADL)に有意な改善を及ぼす可能性が十分あると考えられる。また、本試験は多施設で行うため、Phase IIb の結果よりばらつきが大きくなると想定されることから、標準偏差を上記の AIS B の 21.9 と仮定した。 これらの結果に基づき、G-CSF 群と対照群の ASIA 運動 score 変化量の群間差を 13.9、標準偏差を 21.9 と仮定し、t 検定において検出力 80%、有意水準両側 5%の条件下で、1 群あたり必要な必要症例数は 40 例となり、脱落等を考慮して、各群の目標症例数を 44 例、合計 88 例と設定した。