サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 158

(electronic 3.0)

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

表　目　次 7

図　目　次 9

略号と用語の定義 10

1　製品開発の根拠 13

1.1　製品概要 13

1.2　科学的背景 14

1.2.1　幹細胞移植の科学的背景 14

1.2.2　本邦での幹細胞移植 15

1.2.3　本剤の医療上の必要性 16

1.3　臨床開発経緯 16

1.3.1　海外臨床開発経緯 16

1.3.2　国内臨床開発経緯 18

1.4　臨床データパッケージ 19

1.4.1　臨床データパッケージに含む臨床試験の選択 19

2　生物薬剤学に関する概括評価 26

2.1　背景及び概括 26

2.2　薬物濃度分析法 27

3　臨床薬理に関する概括評価 28

3.1　緒言 28

3.2　薬物動態 28

3.2.1　日本人健康被験者における第 1 相試験（MOZ24211/POP12425 試験） 28

3.2.2 日本人 MM 患者及び NHL 患者における第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験） 28
3.2.3 各試験間での薬物動態の比較 29
3.2.4 薬物動態への G-CSF 併用の影響 32
3.2.5 腎機能障害患者における薬物動態 32
3.2.6 母集団薬物動態解析 32
3.3 薬力学 33
3.3.1 Plerixafor 単独投与 33
3.3.2 Plerixafor + G-CSF 併用投与 34
3.3.3 QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験） 36
3.4 薬物代謝 36
3.5 薬物相互作用 36
3.6 薬物動態及び薬力学に関する結論 37
4 有効性の概括評価 38
4.1 有効性評価の概括 38
4.2 試験デザイン及び評価方法 39
4.2.1 試験デザイン 39
4.2.2 対象被験者集団 41
4.2.3 有効性評価項目 41
4.2.3.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102）と国内第 2 相試験（ACT13710）で共通の評価項目 41
4.2.3.2 海外第 3 相試験（AMD3100-3101）と国内第 2 相試験（ACT12781）で共通の評価項目 43
4.2.3.3 有効性評価項目の設定根拠 44
4.2.4 統計解析 45
4.3 被験者の内訳及び人口統計学的特性験者の内訳- 47
4.3.1 被験者の内訳 47
4.3.2 人口統計学的特性 48
4.4 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 及び AMD3100-3101）と国内第 2 相試験（ACT13710 及び ACT12781）で共通の有効性評価項目の比較 51
4.4.1 目標とする CD34 陽性細胞数の採取 52

4.4.1.1 アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞が6 × 10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合（MM患者における主要評価項目） 52
4.4.1.2 アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合（NHL 患者における主要評価項目） 53
4.4.1.3 アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞が2 × 10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合（MM患者及び NHL 患者における副次評価項目） 54
4.4.2 目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数 56
4.4.3 動員細胞数の増加倍数 59
4.5 その他の有効性評価項目 61
4.5.1 移植及び移植細胞の生着率 62
4.5.1.1 HSC 移植 62
4.5.1.2 多核白血球及び血小板の生着率と生着までの時間 62
4.5.2 移植細胞の定着（Graft durability） 64
4.5.3 生存率、無憎悪期間及び再発率 64
4.6 部分集団及び特別な状況下における有効性 65
4.6.1 動員不良患者（poor mobilizers） 65
4.6.2 レスキュー療法を受けた患者（rescue patients） 66
4.6.3 その他のサブグループ解析 67
4.7 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 67
4.7.1 有効性（薬力学） 68
4.7.1.1 健康被験者における plerixafor 単独投与 68
4.7.1.2 健康被験者及びがん患者における plerixafor と G-CSF 併用投与 68
4.7.2 安全性 68
4.7.3 臨床開発プログラムのための用量選択 69
4.7.4 腎機能障害患者での用量調節 69
4.7.5 体重当たりの用量と固定用量 69
4.7.6 日本人 MM 患者及び NHL 患者に対する用量の妥当性 71
4.7.7 G-CSF の用法 71
4.7.7.1 異なる G-CSF 製剤の使用 71
4.7.7.2 Plerixafor 投与前までの G-CSF 使用日数 72
4.7.8 Plerixafor／G-CSF 投与及びアフェレーシスのスケジュール 73
4.7.9 日本人患者に対して推奨する Plerixafor／G-CSF 投与及びアフェレーシスのスケジュール 74

4.8 有効性に関する考察と結論 77

5 安全性の概括評価 79

5.1 安全性評価の概括 79
5.1.1 緒言 79
5.1.2 安全性評価方法 80
5.1.3 安全性評価対象集団 82

5.2 曝露状況及び人口統計学的特性 82
5.2.1 曝露状況 82
5.2.2 人口統計学的特性 87

5.3 有害事象 87
5.3.1 有害事象の概括 87
5.3.1.1 幹細胞動員及びアフェレーシス期間（Period 1） 87
5.3.1.2 自家末梢幹細胞移植の期間全体（Period 1 ～Period 5） 90
5.3.2 有害事象の分析（比較的よくみられる有害事象） 95
5.3.2.1 幹細胞動員及びアフェレーシス期間（Period 1） 95
5.3.2.2 自家末梢幹細胞移植の期間全体（Period 1 ～Period 5） 106

5.4 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 107
5.4.1 死亡 108
5.4.1.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 及び AMD3100-3101）及び国内第 2 相試験（ACT13710 及び ACT12781） 108
5.4.1.2 がん患者におけるその他の試験（AMD3100-1104、AMD3100-2101、AMD3100-2102、AMD3100-C201、 MOZ00808 及び MOZ11809） 113
5.4.1.3 健康被験者及び腎機能障害患者における試験（MOZ24211/POP12425、 AMD3100-1002、AMD3100-1003、 AMD3100-1005、 AMD3100-1101 及び MOZ00707） 113
5.4.2 重篤な有害事象 113
5.4.2.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 及び AMD3100-3101）及び国内第 2 相試験（ACT13710 及び ACT12781） 114
5.4.2.2 腫瘍患者におけるその他の試験（AMD3100-1104、AMD3100-2101、AMD3100-2102、AMD3100-C201、MOZ00808 及び MOZ11809） 115
5.4.2.3 健康被験者及び腎機能障害患者における試験（MOZ24211/POP12425、 AMD3100-1002、AMD3100-1003、 AMD3100-1005、 AMD3100-1101 及び MOZ00707） 116
5.4.3 治験薬（G-CSF、plerixafor 又は プラセボ）の投与中止に至った有害事象 116
5.4.3.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 及び AMD3100-3101）及び国内第 2 相試験（ACT13710 及び ACT12781） 116

5.4.3.2 がん患者におけるその他の試験（AMD3100-1104、AMD3100-2101、AMD3100-2102、AMD3100-C201、MOZ00808 及び MOZ11809） 117
5.4.3.3 健康被験者及び腎機能障害患者における試験（MOZ24211/POP12425、 AMD3100-1002、AMD3100-1003、 AMD3100-1005、 AMD3100-1101 及び MOZ00707） 117

5.5 臨床検査データ及びバイタルサイン 117
5.5.1 臨床検査データ 117
5.5.2 バイタルサイン 136
5.5.3 心電図 138

5.6 その他の安全性情報 138
5.6.1 注意すべき全身性反応 139
5.6.1.1 急性全身性反応（Acute Systemic Reactions） 139
5.6.1.2 感染症 139
5.6.1.3 血管迷走神経性反応（Vasovagal reactions） 139
5.6.1.4 心血管系イベント 140
5.6.2 部分集団及び特別な状況下における安全性 140
5.6.2.1 内因性因子 140
5.6.2.2 外因性因子 142
5.6.3 薬物相互作用 143
5.6.4 妊娠及び授乳 144
5.6.5 過量投与 144
5.6.6 脾臓に対する影響 144

5.7 市販後の使用経験 144
5.7.1 海外市販後安全性情報 145
5.7.1.1 曝露の要約 145
5.7.1.2 海外市販後の副作用報告数（自発報告） 145

5.8 安全性に関する考察及び結論 146

6 ベネフィットとリスクに関する結論 148

6.1 ベネフィット 148

6.2 リスク 149

6.3 結論 151

7 参考文献 153

表　目　次

表 1 - 臨床データパッケージに含む臨床試験の一覧表 22

表 2 - 健康被験者、MM 及び NHL 患者における plerixafor 単回皮下投与時の薬物動態 30

表 3 - MM 及び NHL 患者における投与群別の CD34 陽性細胞動員の要約（AMD3100-2101 試験） 36

表 4 - 国内第 2 相試験（ACT13710 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の有効性評価項目42

表 5 - 国内第 2 相試験（ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の有効性評価項目44

表 6 - 国内第 2 相試験（ACT13710 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の MM 患者におけるベースラインの患者特性の要約-有効性解析対象集団- 49

表 7 - 国内第 2 相試験（ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の NHL 患者におけるベースラインの患者特性の要約-有効性解析対象集団- 50

表 8 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者においてアフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数が 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 - 有効性解析対象集団 – 53

表 9 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者においてアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数が 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 - 有効性解析対象集団 – 54

表 10 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者においてアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数が 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 - 有効性解析対象集団 –..... 55

表 11 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者においてアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数が 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 - 有効性解析対象集団 –..... 56

表 12 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者において目標とする CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数 - 有効性解析対象集団 –..... 57

表 13 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者において目標とする CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数 - 有効性解析対象集団 –..... 58

表 14 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者における末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）及び 4 日目の朝から 5 日目の朝までの増加倍数の要約 - 有効性解析対象集団 – 60

表 15 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者における末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）及び 4 日目の朝から 5 日目の朝までの増加倍数の要約 - 有効性解析対象集団 – 61

表 16 - G-CSF（filgrastim）併用による 4 日間以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞数が ≥ 5 × 10^6 cells/kg（MM では≥ 6 × 10^6 cells/kg）に到達した患者の割合（MOZ00808） – FAS -..... 72

表 17 - G-CSF（lenograstim）併用による 4 日間以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞数が ≥5 × 10^6 cells/kg（MM では≥6 × 10^6 cells/kg）に到達した患者の割合（MOZ00808） – FAS -..... 72

表 18 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者における曝露状況の要約 – 安全性解析対象集団 83

表 19 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者における曝露状況の要約 – 安全性解析対象集団 86

表 20 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者における有害事象の要約（Period 1） - 安全性解析対象集団 88

表 21 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者における有害事象の要約（Period 1）- 安全性解析対象集団 90

表 22 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における有害事象の要約（Period 1～5） – 安全性解析対象集団 92

表 23 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における有害事象の要約（Period 1～3） – 安全性解析対象集団94

表 24 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者における 5%以上の有害事象（Period 1） – 安全性解析対象集団 97

表 25 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者における 5%以上の有害事象（Period 1） – 安全性解析対象集団 102

表 26 - AMD3100-3102 試験における死亡例一覧 108

表 27 - AMD3100-3101 試験における死亡例一覧 110

表 28 - AMD3100-3102 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 - 118

表 29 - AMD3100-3102 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（基準値外の患者数）- 安全性解析対象集団 - 119

表 30 - AMD3100-3102 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の生化学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 - 121

表 31 - ACT13710 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の 血液学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 - 123

表 32 - ACT13710 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の 血液学的検査データの要約（基準値外の患者数）- 安全性解析対象集団 - 125

表 33 - ACT13710 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の 生化学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 – 126

表 34 - AMD3100-3101 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 - 128

表 35 - AMD3100-3101 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（基準値外の患者数）- 安全性解析対象集団 - 129

表 36 - AMD3100-3101 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の生化学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 - 131

表 37 - ACT12781 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の 血液学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 - 133

表 38 - ACT12781 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の 血液学的検査データの要約（基準値外の患者数）- 安全性解析対象集団 - 133

表 39 - ACT12781 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の生化学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 - 135

表 40 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験における血圧及び脈拍（PCSA）- 安全性解析対象集団 –137

表 41 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験における血圧及び脈拍（PCSA）- 安全性解析対象集団 –137

表 42 - 海外で市販後に報告された副作用の器官別大分類（2014 年 12 月 15 日まで） 145

図　目　次

図 1 - 外国人健康被験者に plerixafor を単回皮下投与したときの平均総 CD34 陽性細胞数 （AMD3100-1002 試験） 33

図 2 - 外国人健康被験者に G-CSF 単独、plerixafor 160 µg/kg 又は 240 µg/kg と G-CSF を併用投与したときの末梢血 CD34 陽性細胞数のベースラインからの平均変化率（AMD3100-1003 試験） 35

図 3 - 低体重（85 kg 未満）及び高体重（85 kg 以上）の患者群での主要評価項目の達成率の比較 70

図 4 - Plerixafor 投与とアフェレーシスのスケジュール – CCDS –..... 73

図 5 - 事例 1：アフェレーシスを G-CSF 投与開始から 5 日目の朝に実施する場合 – ACT13710 試験及び ACT12781 試験 – 76

図 6 - 事例 2：アフェレーシスを G-CSF 投与開始から 5 日目の夕方に実施する場合 – AMD3100-2101 試験 – 76

略号と用語の定義

略語	定義
AE	Adverse event／有害事象
ALP	Alkaline phosphatase／アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia／急性骨髄性白血病
AST	Aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ANC	Absolute neutrophil count／好中球数
AUC	Area under the curve／血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-10}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 10 hours／時間 0 から 10 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours／時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet／企業中核情報
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval／信頼区間
CL	Clearance／クリアランス
CL_{CR}	Creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
CL/F	Aparent clearance／見かけのクリアランス
C_{max}	Maximal plasma concentration／最高血漿中濃度
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Complete response／完全寛解
CSR	Clinical study report／総括報告書
CTD	Common Technical Document／コモン・テクニカル・ドキュメント
CUP	Compassionate use program／コンパッショネート･ユースプログラム
CV	Coefficient of variation／変動係数
CYP	Cytochrome P450／シトクロム P450
CXCR4	Chemokine (C-X-C motif) receptor 4／ケモカイン（C-X-C モチーフ）受容体 4
DFS	Disease free survival／無病生存期間
ECG	Electrocardiogram／心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group／米国東海岸がん臨床試験グループ

略語	定義
EMA	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EU	European Union／欧州連合
FAS	Full analysis set／最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor／顆粒球コロニー刺激因子
HL/HD	Hodgkin's lymphoma／ホジキンリンパ腫／Hodgkin's disease／ホジキン病
HIV	Human immunodeficiency virus／ヒト免疫不全ウイルス
HSC	Hematopoietic stem cell／造血幹細胞
ICH	The International Council for Harmonisation／日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-treat／治療意図に基づく解析
LLN	Lower limits of normal／基準値下限
LTF	Long-term follow-up／長期フォローアップ
MDS	Myelodysplastic syndrome ／骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
MM	Multiple myeloma／多発性骨髄腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network／全米を代表とするがんセンターで結成されたガイドライン策定組織
NHL	non-Hodgkin's lymphoma／非ホジキンリンパ腫
NOAEL	No observed adverse effect level／無毒性量
OS	Overall survival／全生存期間
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report／
PCL	Plasma cell leukemia／形質細胞性白血病
PCSA	Potentially Clinically Significant Abnormalities
PD	Pharmacodynamic／薬力学
PFS	Progression-free survival／無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein／P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic／薬物動態学
PLT	Platelet／血小板
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency／独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PMN	Plymorphonuclear／多核白血球
PP/PPS	Per-protocol Analysis Set／治験実施計画書に適合した解析対象集団

略語	定義
PPK	Population pharmacokinetics／母集団薬物動態
PT	Pereferred term／基本語
SAE	Serious adverse event／重篤な有害事象
SC	Subcutaneous／皮下投与
SD	Standard deviation／標準偏差
SDF-1	Stromal cell-derived factor-1／ストローマ細胞由来因子-1
SOC	Systemic Organ Class／器官別大分類
$t_{1/2}$	Half life／消失半減期
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event／治療中に発現した有害事象
TESAE	Treatment-emergent serious Adverse Event／治療中に発現した重篤な有害事象
ULN	Upper limits of normal／基準値上限
US/USA	United States／米国
Vc/F	Central volume of distribution／中央コンパートメントの分布容積
Vp/F	Peripheral volume of distribution／末梢コンパートメントの分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution／見かけの分布容積
WBC	White blood cells／白血球

1　製品開発の根拠

1.1　製品概要

Plerixafor（以下、plerixafor、AMD3100／GZ316455 あるいは Mozobil®）は、ケモカイン受容体 CXCR4 に対して可逆的かつ選択的に拮抗し、その特異的リガンドであるストローマ細胞由来因子-1α（SDF-1α、別名 CXCL12）の結合を阻害する低分子のビシクラム（bicyclam）誘導体である。一部のヒト免疫不全ウイルス（HIV）株では、細胞内に侵入する際に共受容体として CXCR4 に結合することから、plerixafor は元々ヒト免疫不全ウイルス（HIV） 感染患者の治療薬として研究されていた。しかし、臨床試験の初期段階で、plerixafor を投与された健康被験者及び HIV 患者で急速かつ可逆的な白血球増加が認められたことから (1)(2)、plerixafor 開発の焦点は造血幹細胞（HSC）の動員へ切り替えられた。

Plerixafor の新規の作用機序には CXCR4/SDF-1α の相互作用の遮断が関与し、結果的に細胞表面糖蛋白質 CD34 陽性の造血幹細胞（CD34 陽性細胞）が末梢血に動員される（動員された細胞は造血幹細胞移植のために採取される）。Plerixafor 単独投与で CD34 陽性造血幹細胞が末梢血に動員されることが示されており、plerixafor を顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）と併用するとこの動員作用がさらに増強される。

Plerixafor は米国（US）では「非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植のための G-CSF との併用による造血幹細胞の末梢血中への動員促進」の適応で 2008 年 12 月 15 日に、欧州連合（EU）では「造血幹細胞の動員不良（4.6.1項参照）が予測されるリンパ腫及び多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植のための G-CSF との併用による造血幹細胞の末梢血中への動員促進」で 2009 年 7 月 31 日に承認を取得している。現在、plerixafor は世界の計 50 を超える国／地域で認可されている。

本邦においては未承認薬使用問題検討会議において、非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫を対象疾患として「治験が早期に開始されるべき」と判断されたことを受け、開発中である（1.3.2項）。今般、日本人多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象に行われた国内第 2 相試験（ACT13710 及び ACT12781）を終了し、その臨床的有用性が示されたことを受け、多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象に申請することとした。

1.2 科学的背景

1.2.1 幹細胞移植の科学的背景

多発性骨髄腫（MM）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫（HL）、神経芽腫を含むその他のがん患者では、大量化学療法が施行されることがある (3)。大量化学療法は骨髄抑制又は骨髄破壊的な移植前治療であり、骨髄の再構築と 3 系統の血球（赤血球、血小板、好中球）の再生のために造血幹細胞の移植が必要である。移植に使用される造血幹細胞は骨髄、臍帯血、末梢血から採取することができ、自己由来（患者自身の細胞）及び同種由来（ドナーから）のいずれからも採取可能である。大量化学療法並びにその後の造血幹細胞移植に関連する合併症罹患率や死亡率は比較的高いものの、原疾患の重篤性を考えれば忍容できるものとされている。移植治療に関連した 5 年死亡率は成人の腫瘍除去処理なしの自家移植で約 8%であり、同種移植では約 30%である (4)。自家移植例での合併症は主として大量化学療法の副作用に関連するものである。

自家移植あるいは同種移植のいずれかを実施するかの判断は、病型、患者自身の幹細胞採取能、ドナーの有無など多くの要因を考慮し、決定される。造血幹細胞の自家移植は造血器腫瘍に対する大量化学療法後の造血機能及び免疫機能の回復のために 1980 年代以降、広く使用されてきており、自家移植の約 80%は多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫である (3)。

自家移植では、移植する造血幹細胞の供給源として採取が簡便で腫瘍細胞混入の可能性が低い末梢血の使用が優先される (5)。末梢血の使用は、手術室において全身麻酔下で採取が必要な骨髄からの採取に比べて、手技に伴うリスクは低く、外来レベルで実施が可能である。加えて、末梢血幹細胞の移植は骨髄幹細胞の移植に比べて、移植細胞の生着並びに血球（好中球及び血小板）の回復が早いため、移植後の発熱性好中球減少症、感染症、出血のエピソードが少なく、また、輸血、抗生物質、増殖因子（通常は顆粒球コロニー刺激因子：G-CSF）使用の必要性が低減するという利点を患者にもたらす (6)(7)(3) 。

定常状態では、末梢循環血中の造血幹細胞数は少なく CD34 陽性細胞数は 5 cells/μL 以下であり、白血球中 0.05%未満である (8)(9)(10)。したがって、造血幹細胞を通常の存在部位である骨髄から末梢血中に「動員」する必要がある。骨髄から末梢血中に造血幹細胞を動員するために、化学療法剤、サイトカイン類（主に G-CSF である）又はケモカイン類の単独あるいは併用投与が行われる。自家移植の成功に必要な体重あたりの CD34 陽性細胞の最低数は 2×10^6 cells/kg と考えられているものの (11)(12)(13)、さらに高い目標細胞数 5×10^6 cells/kg を用いれば生着が早まる (12) (14)(15)(16)。

末梢血中の CD34 陽性細胞数は、アフェレーシス後の CD34 陽性造血幹細胞の採取量と正の相関を示す(17)(15)。末梢血中の CD34 陽性細胞が最高値に到達する時期は、使用した動員レジメンによって異なる。G-CSF 単独投与によって動員をした場合、G-CSF 投与開始から 4～5 日後に最高値に到達す

るが (9)、化学療法剤をベースにした動員レジメンの場合、最高値に到達する時期は変動的で、一般的には化学療法剤の最終投与の 7～14 日後に到達するとされているが、動員反応のピークの予測が困難である。特に化学療法剤単独での動員の場合には、アフェレーシスの開始時期を決定する目的で、末梢血 CD34 陽性細胞数を測定するための採血が連日必要である。

末梢血中 CD34 陽性細胞数が最高値に到達する時期の予測性が向上することによって、アフェレーシス実施予定時間を早めに決めることができるようになる。それに伴い効率的な機器（アフェレーシス）の運用が可能となり、移植予定患者間の調整もしやすくなる。さらに、連日の血液検査が必要な患者では、CD34 陽性細胞の目標採取量を確保しながら必要なアフェレーシス処置の回数が減少するのに加え、連日の血液検査を避けることができ、患者への負担を軽減できるのみでなく、医療機関のリソースの効率化（医療従事者自身の負担軽減、機器の利用効率の向上）にも繋がる。末梢血中に動員された造血幹細胞採取のためのアフェレーシス処置自体にも、リスク（発熱、蕁麻疹、筋痙攣、錯感覚、電解質異常、出血、血栓症、血小板減少症、低血圧、悪心、嘔吐、腹痛、頭痛、不整脈、呼吸困難、呼吸停止、胸痛など）が随伴することから (18)(19)、臨床診療ではその実施回数を可能な限り少なくすることが 1 つの目的となっている。

サイトカイン（G-CSF など）類単独、あるいは化学療法剤との併用などの既存の造血幹細胞動員レジメンでは、一定の割合で移植に必要十分なあるいは目標数の造血幹細胞数を動員できない患者が存在する (20)(21)。これら動員不良患者（poor mobilizers 4.6.1項参照）では複数回の動員を要するため、それに伴って医療費が増大するだけではなく、初回動員からその次の動員の間に原疾患が進行した場合には自家移植による治療の機会を逃すことにもなる。さらに、化学療法は造血幹細胞動員及び原疾患である悪性腫瘍の治療に役立つものの、発熱性好中球減少症、感染症、出血など複数の治療に関連するリスクが伴い、これらに対する治療が必要となり、ときに入院を要する場合もある。化学療法に代わる別の効果的な動員レジメンが使用されればこのようなリスクは回避できる (22)。

1.2.2　本邦での幹細胞移植

国立がんセンターの癌情報サービス（2015 年）によれば、MM 及び悪性リンパ腫の本邦における 10 万人あたりの年間発症率は MM で 5.4 人、悪性リンパ腫で 20.9 人であり、人口の老齢化に伴い増加が続いている状況である (23)。

日本造血細胞移植学会の最新の全国調査報告書によると、MM の治療のために自家末梢血幹細胞移植を受けた患者数は 1991 年から 2013 年までに 4945 名 (24)、2012 年まででは 4338 名 (25)であり、2013 年の一年間では 607 名（4945 名-4338 名）であった。また、NHL の治療のために自家末梢血幹細胞移植を受けた患者数は 1991 年から 2013 年までに 10220 名 (24)、2012 年まででは 9455 名 (25)であり、2013 年の一年間では 765 名（10220 名-9455 名）であった。

多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫の治療アルゴリズム（疾患の定義、診断、治療レジメン、幹細胞移植の適応基準など）については、NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドライ

ンが癌領域の世界的臨床ガイダンスとして確立している (26) (27)。本邦においても多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫を含む造血器腫瘍に対する同様の診療ガイドラインが日本血液学会より出されている (28)。NCCN ガイドライン version 2. 2014 と日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドラインを比較しても、承認薬剤の違いがあるものの、日米で大きな差異は認められない。

1.2.3 本剤の医療上の必要性

現在、NHL 及び MM 患者に対する自家末梢血幹細胞採取には G-CSF が使用されている。本剤を G-CSF と併用投与することにより、G-CSF 単独投与では十分な量の末梢血幹細胞を得ることが出来ない患者（動員不良患者、poor mobilizers）の多くが移植可能となるものと考えられ、患者の予後の改善が期待できる。いわゆる動員不良患者の割合については、過去の治療歴に大きく影響されるため報告により異なるが、大規模調査に基づく報告 (20)によると、G-CSF 単独投与による動員不良患者は NHL で 26.8%、MM で 6.3%と報告されている。動員不良患者では末梢血幹細胞採取が再度施行されるが、最終的に必要な末梢血幹細胞が採取できず、移植を断念せざるを得ない患者も存在する。

また、動員不良患者でない患者においても必要なアフェレーシス回数の削減は、患者の負担及びアフェレーシスに伴うリスクの軽減になり、結果的に幹細胞移植効果の改善に繋がるものと考えられる。さらに、一般的に、より多量の CD34 陽性細胞の採取は、移植後に早期の血球系の機能回復が期待できることから (29)、plerixafor 使用による末梢幹細胞の採取量の増加により同様の効果が期待できる。

本剤の臨床上の位置づけについては“International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines” (30)に記載されており、また“June 2010 London Cancer New Drugs Group—APC/DTC Briefing London Cancer New Drugs Group”(31)においても協議されている。本邦においても日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版の中で、幹細胞を動員する薬剤として記載されている (28)。

1.3 臨床開発経緯

1.3.1 海外臨床開発経緯

本剤は AnorMED 社によって開発されていたが、2006 年に AnorMED 社を Genzyme 社（ジェンザイム社）が吸収合併し、以降はジェンザイム社によって引き続き開発が進められてきた。

現在の適応症に対する plerixafor の臨床開発計画は、plerixafor を投与された健康被験者及び HIV 患者で白血球増加が認められたことに基づいている (1)(2)。その後、マウスにおいて plerixafor は G-CSF による末梢血球系の前駆細胞増加を相乗的に促進することが示されており (32)、アカゲザルの試験で plerixafor により動員された幹細胞が long-term repopulating capacity を持つことが示されている (33)。

Plerixafor の開発は、これまで成人患者での使用を対象として行われてきたが、現在、化学療法後に自家骨髄幹細胞移植を受ける小児に対する臨床試験も欧州で進められている。なお、本剤は 2003 年 7 月 10 日に米国で、2004 年 10 月 20 日に欧州でオーファンドラッグに指定されている。 EU では 2014 年 11 月 4 日に販売承認 5 年後における本剤のベネフィット／リスク評価はポジティブと認定され、無条件で販売承認の継続が欧州医薬品庁（EMA）より認められた。

Plerixafor は経口での生物学的利用率が限られたため (2)、非経口剤として開発された。投与経路として皮下及び静脈内投与が考えられたが、両経路の曝露量及び半減期に差はなく(2)、患者に対する利便性を考慮して皮下投与が選択された。

初期第 1 相試験において、plerixafor 単独皮下投与により末梢血中への CD34 陽性細胞の動員が示された。健康成人に plerixafor 40 µg/kg ～240 µg/kg を投与した時、用量依存的に CD34 陽性細胞の増加が認められた（AMD3100-1002 試験、3.3.1項及び4.7.1.1項 (34)）。G-CSF を 4 日間投与した健康成人に対して 5 日目に plerixafor を G-CSF と併用投与した時、plerixafor 単独投与あるいは G-CSF 単独投与に比べてより多くの末梢血中 CD34 陽性細胞数が動員された（AMD3100-1003 試験、3.3.2項及び4.7.1.2項(35)）。このことから、より有益で効果的な治療を移植患者に提供するために、plerixafor 単独投与よりも G-CSF との併用投与が推奨された。さらに、初期第 2 相試験（AMD3100-2101 試験、3.3.2項及び4.7.1.2項）において、G-CSF 単独による採取量に比較して、plerixafor による CD34 陽性細胞採取量の増加は 160 µg/kg で 1.8 倍、240 µg/kg で 3.4 倍高い効果が得られることが示された。以上の第 1 相試験及び初期第 2 相試験成績に基づいて、G-CSF の 4 日間投与に続いて、5 日目の最初のアフェレーシス実施の 6～11 時間前に plerixafor 240 µg/kg を投与し、その後同様に各アフェレーシス実施前に plerixafor 及び G-CSF の 1 日用量を投与するという用法及び用量が設定された。用法及び用量の設定根拠の詳細は4.7項に記載した。

臨床開発計画の後期では腫瘍患者を対象に plerixafor の使用法が評価された。これら対象とされた腫瘍患者には最初に動員治療を受ける患者だけではなく、動員不良であった患者及び動員不良が予測される患者も含まれた。自家移植の大部分がリンパ腫及び MM で代表されること、the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Points to Consider CPMP/EWP/197/99 においてリンパ腫及び MM が均質的な集団として評価することが可能とされていることから、臨床開発計画はこれらの患者集団での安全性と有効性の確認に注力した。MM 患者において自家骨髄幹細胞の動員と移植細胞の早期の生着及び定着が示された 1 試験（AMD3100-2108 試験(36)）があるものの、plerixafor 単独投与で動員された細胞数は、plerixafor と G-CSF の併用投与に比べて相対的に少なかった。したがって、第 2 相臨床開発計画から、自家移植を予定しているリンパ腫及び MM 患者における骨髄幹細胞の動員に plerixafor と G-CSF の併用が支持され、さらに G-CSF 単独、化学療法あるいは rituximab (Rituxan®,Genentech and Biogen Idec)との併用による動員レジメンに plerixafor を加えた時の良好な忍容性も確認された (37)(36)(38)(39)(40)(41)(42)(43)。

現在までに自家移植後 12 ヵ月までの安全性フォローアップデータを含む 2 つの第 3 相試験が終了している。これらの第 3 相試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、骨髄幹細胞移植の失敗あるいは骨髄幹細胞移植未治療の NHL 患者 （AMD3100-3101 試験）及び MM 患者（AMD3100-3102 試験）を対象として、G-CSF + plerixafor 240 µg/kg と G-CSF + placebo の効果を比

較検討した試験である。また、AMD3100-3101 試験及び AMD3100-3102 試験の長期フォローアップ試験（AMD3100-3101-LTF 試験及び AMD3100-3102-LTF 試験）も終了しており、移植後 5 年における全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）及び再発率（relapse rates）の成績が得られている。

さらに、動員不良であった患者及び末梢血 CD34 陽性細胞数が少なく動員不良が予測される患者などより広い疾患プロファイルを持つ患者を対象とした北米コンパッショネート・ユースプログラム(CUP)も実施されており、予備的なデータでは、動員不良患者においても、plerixafor と G-CSF を併用した動員レジメン後のアフェレーシスにおいて約 70%の成功率で必要な細胞が採取できている(44)。

1.3.2 国内臨床開発経緯

本邦では、厚生労働省により医薬品及びワクチンの中から、医療ニーズが高く日本に導入すべき製品を特定し、日本に導入する情報収集のために「医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議」が設立された。2009 年 6 月 18 日開催の未承認薬使用問題検討会議において、US（2008 年 12 月 15 日）及び EU（2009 年 7 月 31 日）の承認に続いて、NHL 及び MM を対象疾患として「治験が早期に開始されるべき」と判断され、当時、本剤の開発企業であったジェンザイム・ジャパン株式会社は日本での本剤開発に同意した。

20[redacted]年 11 月、ジェンザイム・ジャパン株式会社は臨床開発計画について医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言を実施した。PMDA からの助言を踏まえ、まず、日本人健康被験者における第 1 相臨床試験で安全性及び薬物動態（PK） を検討した後に、日本人患者を対象に本剤の有効性と安全性を検討する第 2 相臨床試験を実施することとした。

Plerixafor 単回皮下投与（3 用量、160、240 及び 400 μg/kg）の安全性、PK 及び薬力学（PD、CD34 陽性細胞の動員）を評価する目的で、ハワイ在住日本人健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照第 1 相試験（MOZ24211／POP12425 試験）を実施した。合計 24 名の被験者（各用量 plerixafor 6 名、プラセボ 2 名）が参加し、日本人対象第 2 相試験の用量として 240 μg/kg が適用できることが示された。

20[redacted]年 11 月、MM 及び NHL 患者を対象とした海外第 3 相試験を評価資料として利用する臨床データパッケージについて助言を得るために PMDA との追加相談を実施し、以下の PMDA からの助言が得られた（[Module 1.13-2]）。

「本剤単独投与に認められた PK の国内外差について、相談者は民族差ではなく体重差に起因する旨を説明しているものの、本剤は体重換算量で投与されていること等を踏まえると、当該差異は体重以外の要因に起因する可能性は否定できず、海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験及び AMD3100-3102 試験）を有効性の主要な試験成績とした承認申請が困難となる可能性があると考える。したがって、本剤の承認申請に際しては、日本人患者における本剤の有効性評価が可能となる比較試験成績を臨床データパッケージに含める必要があると考える。」

PMDA の助言を踏まえ、申請者（サノフィ株式会社）は日本人 MM 及び NHL 患者を対象に G-CSF + plerixafor 240 μg/kg の有効性及び安全性を G-CSF 単独投与と比較することを目的とした第 2 相、ランダム化、オープンラベル、並行群間（2 群）比較試験を 2 試験実施することとした。なお、本邦においては自家移植が適用される MM 及び NHL 患者数が限定されることから、海外試験（AMD3100-3101 試験及び AMD3100-3102 試験）成績を主要な申請資料として使用することにより、[redacted]提案し、PMDA の合意を得ている。

PMDA との追加相談終了後、サノフィ株式会社は以下の第 2 相試験を開始した。

- ACT13710 試験：日本人 MM 患者を対象に G-CSF + plerixafor 240 μg/kg の有効性及び安全性を G-CSF 単独投与と比較することを目的としたランダム化、オープンラベル、並行群間（2 群）比較試験
- ACT12781 試験：日本人 NHL 患者を対象に G-CSF + plerixafor 240 μg/kg の有効性及び安全性を G-CSF 単独投与と比較することを目的としたランダム化、オープンラベル、並行群間（2 群）比較試験

今般、日本人 MM 患者及び NHL 患者を対象とした第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）を終了し、その臨床成績が海外第 3 相試験成績と比較可能であったことから承認申請を行うこととした。

なお、本剤は 2015 年 12 月 18 日に希少疾病用医薬品に指定されている。

1.4 臨床データパッケージ

1.4.1 臨床データパッケージに含む臨床試験の選択

PMDA からの助言を踏まえて、日本人での 2 試験及び選択した外国人での試験成績を用いて臨床データパッケージを構築した。

US 申請のための臨床データパッケージに含まれた海外 24 試験の中から、本申請用臨床データパッケージに使用する試験を以下の観点を考慮して選択した。

- 本申請の適応症（MM 及び NHL）患者における有効性を確認した試験
- 用法及び用量をサポートする試験
- PK 及び PD をサポートする試験
- 腎機能障害患者、動員不良患者など特別な集団を対象とした試験
- QT/QTc 評価試験

その結果、以下の 20 試験を本 CTD の臨床データパッケージに含めた（表 1）。

- 評価資料
  - MOZ24211/POP12425 試験：日本人健康被験者を対象に plerixafor 単独投与時の PK、PD 及び安全性を検討した第 1 相試験
  - ACT13710 試験：日本人 MM 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の有効性及び安全性を検討した第 2 相、ランダム化、オープンラベル、並行群間（2 群）比較試験
  - AMD3100-3102 試験：外国人 MM 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の有効性及び安全性を検討した第 3 相、プラセボ対照比較試験
  - MOZ00707 試験：外国人健康被験者を対象に plerixafor の心再分極（QT/QTc 間隔）への影響を検討した第 1 相試験
  - ACT12781 試験：日本人 NHL 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の有効性及び安全性を検討した第 2 相、ランダム化、オープンラベル、並行群間（2 群）比較試験
  - AMD3100-3101 試験：外国人 NHL 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の有効性及び安全性を検討した第 3 相、プラセボ対照比較試験
- 参考資料
  - AMD3100-1002 及び 1005 試験 : 外国人健康被験者を対象に plerixafor 単独投与時の PK、PD 及び安全性を検討した第 1 相試験
  - AMD3100-1003 試験：外国人健康被験者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の PD 及び安全性を検討した第 1b/2a 相試験
  - AMD3100-1004 試験：外国人 MM 及び NHL 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の PD 及び安全性を検討した第 1 相試験
  - AMD3100-1101 試験：外国人腎機能障害患者を対象に plerixafor 単独投与時の PK 及び血液学的活性への影響を検討した第 1 相試験
  - AMD3100-2101 試験：外国人 MM 及び NHL 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の有効性及び安全性を検討した第 2 相試験
  - AMD3100-2102 試験：外国人 MM 患者での動員不良患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の有効性及び安全性を検討した第 2 相試験
  - AMD3100-C201 試験：外国人 MM 及び NHL 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の PK、PD、有効性及び安全性を検討した第 2 相試験

- MOZ00808 試験 : 外国人 MM、NHL 及び HL 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim 又は lenograstim）併用時の安全性を検討した後期第 3 相試験
- AMD3100-3102LTF 試験 : 外国人 MM 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の第 3 相長期フォローアップ試験
- AMD3100-3101LTF 試験 : 外国人 NHL 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の第 3 相長期フォローアップ試験
- MOZ11809 試験 : 外国人 NHL 患者を対象に低体重 NHL 患者において plerixafor の体重換算用量（0.24 mg/kg）と固定用量（20 mg）についての PK、PD、有効性及び安全性を比較した第 4 相試験
- AMD3100-2112 試験 : 外国人 MM、NHL 及び HL 患者などにおける動員不良患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の安全性、有効性及び PK を検討した第 2 相試験
- AMD3100-2105 試験 : 外国人 MM 及び NHL 患者を対象に plerixafor と G-CSF（filgrastim）併用時の安全性及び有効性を検討した第 2 相試験

表 1 - 臨床データパッケージに含む臨床試験の一覧表

試験番号 相 (添付資料番号)	試験目的	試験デザイン	被験者数 対象集団	治験薬投与量 投与経路	治験薬 投与方法	実施国 実施期間
評価資料						
MOZ24211/POP 12425 第 1 相 [M 5.3.3.1-1]	日本人健康被験者における plerixafor 単独投与時の PK、PD、安全性	ランダム化、単施設、二重盲検、プラセボ対照試験	24 名 健康被験者	Plerixafor: 160、240 及び 400 µg/kg SC	単回投与	USA 2011 年 9 月 -2012 年 2 月.
MOZ00707 第 1 相 [M 5.3.4.1-2]	外国人健康被験者における plerixafor の心再分極（QT/QTc 間隔）への影響	ランダム化、クロスオーバー、二重盲検、プラセボ対照試験	48 名 健康被験者	Plerixafor: 240 及び 400 µg/kg SC	単回投与	USA [redacted]年[redacted]月 -[redacted]年[redacted]月
ACT13710 第 2 相 [M 5.3.5.1-1]	日本人 MM 患者における plerixafor + G-CSF 併用時の HSC の動員及び採取に対する有効性及び安全性	ランダム化、オープンラベル、並行群間（2 群）比較試験	14 名 G 群:7 名 GP 群:7 名 MM 患者	G 群: G-CSF 400 µg/m^2 GP 群: G-CSF 400 µg/m^2 + Plerixafor 240 µg/kg/day SC	Plerixafor: 1～4 日間 (GP 群のみ) G-CSF (filgrastim) : 1 ～ 8 日間	日本 2014 年 10 月 -2015 年 7 月
AMD3100-3102 第 3 相 [M 5.3.5.1-2]	外国人 MM 患者における plerixafor + G-CSF 併用時の HSC の動員及び採取に対する有効性及び安全性	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	302 名 (ランダム化例数) G + placebo 群:154 名 G + plerixafor 群 :148 名 MM 患者	G + placebo 群 : G-CSF 10 µg/kg G + plerixafor 群: G-CSF 10 µg/kg + Plerixafor 240 µg/kg SC	Plerixafor : 最大 4 回投与 G-CSF (filgrastim) : 1 ～ 8 日間	USA 2005 年[redacted]月 -2008 年 1 月
ACT12781 第 2 相 [M 5.3.5.1-4]	日本人 NHL 患者における plerixafor + G-CSF 併用時の HSC の動員及び採取に対する有効性及び安全性	ランダム化、オープンラベル、並行群間（2 群）比較試験	32 名 G 群:16 名 GP 群:16 名 NHL 患者	G 群: G-CSF 400 µg/m^2 GP 群: G-CSF 400 µg/m^2 + Plerixafor 240 µg/kg/day SC	Plerixafor: 1～4 日間 (GP 群のみ) G-CSF (filgrastim) : 1 ～ 8 日間	日本 2014 年 11 月 -2016 年 3 月
AMD3100-3101 第 3 相 [M 5.3.5.1-5]	外国人 NHL 患者における plerixafor + G-CSF 併用時の HSC の動員及び採取に対する有効性及び安全性	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	298 名 (ランダム化例数) G + placebo 群:148 名 G + plerixafor 群 :150 名 NHL 患者	G + placebo 群 : G-CSF 10 µg/kg G + plerixafor 群: G-CSF 10 µg/kg + Plerixafor 240 µg/kg SC	Plerixafor : 最大 4 回投与 G-CSF (filgrastim) : 1 ～ 8 日間	USA 2005 年 1 月 -2007 年 12 月

試験番号 相 (添付資料番号)	試験目的	試験デザイン	被験者数 対象集団	治験薬投与量 投与経路	治験薬 投与方法	実施国 実施期間
参考資料						
AMD3100-1002 第 1 相 [M 5.3.3.1-2]	外国人健康被験者における plerixafor 単独投与時の PK、PD、安全性	オープンラベル、用量漸増	24 名 健康被験者	Plerixafor; 40、 80、160 及び 240 µg/kg SC	単回投与	USA [redacted]年[redacted]月 -[redacted]年[redacted]月
AMD3100-1003 第 1b/2a 相 [M 5.3.4.1-1]	外国人健康被験者における plerixafor と G-CSF 併用時の PD、安全性	オープンラベル	31 名 健康被験者	Plerixafor: 160 及び 240 µg/kg G-CSF (filgrastim): 10 µg/kg SC	単回投与	USA [redacted]年[redacted]月 -[redacted]年[redacted]月.
AMD3100-1004 第 1 相 [M 5.3.4.2-1]	(1) Plerixafor 用量漸増時の PD、安全性 (2) Plerixafor 320 µg/kg と G-CSF 併用時の有効性及び安全性	オープンラベル	21 名 MM 及び NHL 患者	Plerixafor :160、240 及び 320 µg/kg G-CSF (filgrastim): 10 µg/kg SC	単回投与	USA [redacted]年[redacted]月 -[redacted]年[redacted]月.
AMD3100-1005 第 1 相 [M 5.3.3.1-3]	Plerixafor 用量漸増時の PK、PD、安全性	オープンラベル	10 名 健康被験者	Plerixafor: 240 及び 320 µg/kg SC	単回投与	USA [redacted]年[redacted]月 -[redacted]年[redacted]月.
AMD3100-1101 第 1 相 [M 5.3.3.3-1]	腎機能障害患者における PK、血液学的活性及び安全性への影響	オープンラベル、対照群あり	23 名 腎機能障害患者	Plerixafor: 240 µg/kg SC	単回投与	USA [redacted]年[redacted]月 -[redacted]年[redacted]月.
AMD3100-2101 第 2 相 [M 5.3.5.2-1]	Plerixafor と G-CSF 併用時の安全性及び予備的有効性	オープンラベル、クロスオーバー	25 名 MM 及び NHL 患者	Plerixafor: 160 及び 240 µg/kg G-CSF(filgrastim): 10 µg/kg SC	最大 4 日間 (in each sequence)	USA [redacted]年[redacted]月 -[redacted]年[redacted]月
AMD3100-2102 第 2 相 [M 5.3.5.2-2]	動員不良又は動員不良が予測される患者における plerixafor と G-CSF 併用時の安全性及び予備的有効性	オープンラベル	20 名 MM 患者	Plerixafor:240 µg/kg G-CSF (filgrastim): 10 µg/kg SC	最大 7 日間	USA [redacted]年[redacted]月 -[redacted]年[redacted]月.
AMD3100-C201 第 2 相 [M 5.3.5.2-3]	Plerixafor と G-CSF 併用時の安全性、PK、PD 及び予備的有効性	オープンラベル、単群	23 名 MM 及び NHL 患者	Plerixafor:240 µg/kg G-CSF (filgrastim): 10 µg/kg SC	最大 5 日間	カナダ 2005 年 1 月 -2007 年 12 月.

試験番号 相 (添付資料番号)	試験目的	試験デザイン	被験者数 対象集団	治験薬投与量 投与経路	治験薬 投与方法	実施国 実施期間
MOZ00808 後期第 3 相 [M 5.3.5.2-4]	自家移植患者における安全性	オープンラベル、単群	118 名 MM、NHL 及び HL 患者	Plerixafor:240 µg/kg G-CSF: 10 µg/kg (filgrastim or lenograstim) SC	最大 5 回のアフェレーシス	EU[a] 2008 年 9 月 -2010 年 11 月.
AMD3100-3102 LTF 第 3 相フォローアップ [M 5.3.5.1-3]	長期フォローアップ観察試験 AMD3100-3102 試験で少なくとも placebo 又は plerixafor を 1 回投与された患者における.移植後 5 年の全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）及び再発率の評価	二重盲検、プラセボ対照比較試験	294 名 (primary population) G+placebo 群:142 名 G+plerixafor 群 :152 名 MM 患者	G + placebo 群: G-CSF 10 µg/kg G + plerixafor 群: G-CSF 10 µg/kg + Plerixafor 240 µg/kg SC	Plerixafor:最大 4 日間 G-CSF (filgrastim) : 1 ～8 日間	USA 2006 年 6 月 -2011 年 7 月
AMD3100-3101 LTF 第 3 相フォローアップ [M 5.3.5.1-6]	長期フォローアップ観察試験 AMD3100-3101 試験で少なくとも placebo 又は plerixafor を 1 回投与された患者における移植後 5 年の全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）及び再発率の評価	二重盲検、プラセボ対照比較試験	289 名 (primary population) G+placebo 群:88 名 G+plerixafor 群 :201 名 NHL 患者	G + placebo 群: G-CSF 10 µg/kg G + plerixafor 群: G-CSF 10 µg/kg + Plerixafor 240 µg/kg SC	Plerixafor:最大 4 日間 G-CSF (filgrastim) : 1 ～8 日間	USA 2006 年 6 月 -2011 年 11 月
MOZ11809 第 4 相 [M 5.3.5.1-7]	低体重 NHL 患者における plerixafor の体重換算用量（0.24 mg/kg）と固定用量（20 mg）についての PK、PD、有効性及び安全性	ランダム化、オープンラベル、比較試験	61 名 (Randomized) 固定用群:30 名 体重換算用量群 :31 名 NHL 患者	固定用量群: G-CSF 10 µg/kg + Plerixafor 20 mg 体重換算用量群: G-CSF 10 µg/kg + Plerixafor 0.24 mg/kg SC	最大 4 日間	中国、韓国、USA、カナダ 2010 年 10 月 -2013 年 2 月
AMD3100-2112 第 2 相 [M 5.3.5.2-5]	動員不良患者における plerixafor と G-CSF 併用時の安全性、有効性及び PK	オープンラベル、単群	100 名 NHL、MM、HL 及びその他	Plerixafor:240 µg/kg G-CSF (filgrastim): 10 µg/kg SC	最大 7 日間	USA [redacted]年[redacted]月 -[redacted]年[redacted]月.

試験番号 相 (添付資料番号)	試験目的	試験デザイン	被験者数 対象集団	治験薬投与量 投与経路	治験薬 投与方法	実施国 実施期間
AMD3100-2105 第 2 相 [M 5.3.5.2-6]	Plerixafor と G-CSF 併用時の安全性及び有効性	オープンラベル、単群	49 名 NHL 及び MM	Plerixafor:240 µg/kg G-CSF (filgrastim): 10 µg/kg SC	最大 5 日間	USA 2004 年 3 月 -2006 年 6 月.

a UK, Germany, Sweden, France, Italy and Spain

本 CTD に示す臨床データの根拠として使用した試験は、ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に則って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも則っている。

2　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　背景及び概括

Plerixafor 20 mg/mL 製剤は、防腐剤無添加で無菌等張の plerixafor 皮下注射液であり、色調は無色から微黄色透明である。注射用水に plerixafor 24.0 mg 及び塩化ナトリウム 5.9 mg を溶解し、必要に応じて塩酸及び水酸化ナトリウムを添加して pH を 6.0～7.5 に調整した溶液 1.2 mL が使い捨ての製剤用 2 mL ガラスバイアル 1 本に充填されている。このガラスバイアルは、Flurotec® Plus ゴム栓で施栓して、Flip-Off® シールで密封してある。ラベル表示量 1.2 mL を抜き取れるように、バイアルには目標量 1.45 mL を充填している。市販製剤は、第 3 相試験（AMD3100-3101 試験及び AMD3100-3102 試験）で使用した製剤と全く同じものであるが、充填量だけが異なる。1.7 mL を抜き取れるように臨床試験用製剤を充填した。

開発初期の第 1 相試験（AMD3100-1002 試験）及び前期第 2 相試験で使用した臨床試験製剤は、[redacted] mg/mL 製剤として製造され、1 mL アンプルに入れて供給された。後期第 2 相試験及び第 3 相試験に使用した製剤は、[redacted] mg/mL 製剤を 2 mL バイアルに 1.7 mL 又は 1.2 mL 充填したものであるが、溶液中に含まれる[redacted]の量にわずかな違いがあった[Module 2.3.P.2]。[redacted] mg/mL 製剤（2 mL バイアル、1.7 mL 又は 1.2 mL 充填）は、日本人健康被験者の第 1 相試験（MOZ24211/POP12425 試験）、腎機能障害患者の臨床薬理試験（AMD3100-1101 試験）及び QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験）においても使用された。また、NHL 及び MM 患者を対象とした第 2 相試験（AMD3100-C201 試験）では、[redacted] mg/mL 製剤（1 mL アンプル）及び [redacted] mg/mL 製剤が使用された。製剤開発及びその経緯に関する包括的な要約については Module 2.3.P.2 に記載した。

[redacted] mg/mL製剤と [redacted] mg/mL製剤を比較するための生物学的同等性試験は、この製剤変更が前期第 2 相臨床開発の間であったことから実施されなかった。[redacted] mg/mL 製剤と [redacted] mg/mL 製剤の化学成分は同一である（plerixafor 遊離塩基及び[redacted]を含む水溶液。必要に応じて[redacted]及び[redacted]で pH を調整）。[redacted] mg/mL 製剤では、plerixafor 240 µg/kg を投与する際、患者あたり [redacted] mL を超える注射量が必要となることがあったため、[redacted] mg/mL 製剤から [redacted] mg/mL 製剤に変更することが必要となった。頻回皮下注射又は大量の注射液の皮下注射による患者の不快感を軽減するために高濃度製剤を開発した。Plerixafor は体重に基づいて投与するため、製剤含量の変更により皮下注射量が少なくなった。

異なる製剤間でバイオアベイラビリティを比較した試験は実施されていない。外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1002 試験及び AMD3100-1101 試験）、及び患者を対象とした第 2 相試験（AMD3100-C201 試験及びホジキンリンパ腫患者での AMD3100-2106 試験 (45)）から得られたデー

タを併合して行った母集団薬物動態（PPK）解析において、用いた薬物濃度分析法（2.2項参照、LC-ECD 法及び LC-MS/MS 法の 2 種類）及び製剤処方（上記）が異なる試験間で比較したとき、plerixafor の薬物動態に明らかな差がないことが示唆された[Module 2.7.2.3]。

Plerixafor は経口での生物学的利用率が限られたため (2)非経口剤として開発された。投与経路として皮下及び静脈内投与が考えられたが、両経路の曝露量及び半減期に差はなく(2)、患者に対する利便性を考慮して皮下投与が選択された。

2.2 薬物濃度分析法

血漿中 plerixafor 濃度の測定には、電気化学検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー（LC-ECD）法及び液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法の 2 種類の分析法を使用した。

LC-ECD 法は外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験（AMD3100-1002 試験）の血漿試料の測定で使用され、LC-MS/MS 法は国内外の第 1 相及び第 2 相臨床試験（AMD3100-C201 試験、AMD3100-1101 試験、MOZ00707 試験、MOZ24211 試験、ACT12781 試験及び ACT13710 試験）の血漿試料の測定に用いられた。

さらに、尿試料の分析についても LC-MS/MS 法をバリデートし、AMD3100-1101 試験での測定に使用した。

Plerixafor の代謝物が確認されなかったため[Module 2.7.2.3]、いずれの試験においても plerixafor の未変化体濃度のみを測定した。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　緒言

健康成人被験者及びがん患者（MM、NHL、HL 患者）において plerixafor の PK 及び PD の評価がなされた臨床薬理試験を以下に要約した。各臨床薬理試験の一覧と要約を[Module 2.7.2.1.2.2、表 1]に提示した。

Plerixafor の PK は、MOZ24211/POP12425 試験（日本人健康被験者）、AMD3100-1002 試験（外国人健康被験者）、MOZ00707 試験（外国人健康被験者）、AMD3100-1101 試験（外国人腎機能障害患者）及び AMD3100-C201 試験（外国人 MM 患者及び NHL 患者）の成績から評価した。日本人 MM 患者及び NHL 患者における PK については、国内で実施された ACT13710 試験及び ACT12781 試験で得られた結果を記載した。

母集団 PK（PPK）解析には、健康成人被験者及び MM 患者のデータに加え、NHL 患者（AMD3100-C201 試験）及び HL 患者（AMD3100-2106 試験 (45)）の PK データを含めた。

Plerixafor の PD（末梢血 CD34 陽性細胞数）は、MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験（外国人健康被験者）、AMD3100-1005 試験（外国人健康被験者）、AMD3100-1004 試験（外国人 MM 患者及び NHL 患者）、AMD3100-C201 試験及び AMD3100-1101 試験の成績から評価した。

MOZ00707 試験では、PD として plerixafor の QT/QTc 間隔に対する作用を検討した。

3.2　薬物動態

3.2.1　日本人健康被験者における第 1 相試験（MOZ24211/POP12425 試験）

日本人成人健康被験者 18 名（各用量 6 名）に plerixafor 160、240 及び 400 µg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中 plerixafor 濃度は投与後約 0.5 時間で最高濃度に到達した。Plerixafor の平均 $t_{1/2z}$ は約 5 ～ 6 時間であった。曝露量（C_{max} 及び AUC）は、160～400 µg/kg でほぼ用量に比例して増加し、曝露量パラメータの総変動は小さかった（変動係数＜20%）。Plerixafor 240 µg/kg 単回皮下投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 685 ng/mL 及び 2790 ng･h/mL であった。見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（Vz/F）及び $t_{1/2z}$ に用量依存性は認められず、plerixafor の PK は線形であることが示唆された(表 2 、[Module 2.7.2.2.3.1、表 3 及び図 1～図 3])。

3.2.2　日本人 MM 患者及び NHL 患者における第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）

国内で実施した日本人 MM 患者及び NHL 患者を対象とした第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）について、plerixafor + G-CSF 群の MM 患者 7 名中 4 名、NHL 患者 16 名中 8 名にお

いて血漿中 plerixafor 濃度が評価された。少数例かつスパースサンプリングであったため PK パラメータの算出はせず、血漿中 plerixafor 濃度の集計結果のみ[Module 2.7.2.2.4.3、表 7]に示した。

日本人 MM 患者及び NHL 患者に plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与したときの血漿中濃度は投与後 0.5～1 時間で最高値（MM 患者：651 ng/mL、NHL 患者：625 ng/mL）を示し、投与後 9～10 時間で約 1/5（MM 患者：129 ng/mL）及び 1/6（NHL 患者：101 ng/mL）に減少した。被験者間の血漿中濃度のバラツキは大きくなかった。日本人 MM 患者及び NHL 患者における血漿中 plerixafor 濃度は、日本人健康被験者における plerixafor 240 µg/kg 単回皮下投与後 0.5 及び 8 時間の血漿中濃度（MOZ24211/POP12425 試験）とよく類似した結果であった。

3.2.3　各試験間での薬物動態の比較

外国人及び日本人健康被験者（MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1101 試験及び MOZ00707 試験）及び外国人 MM 患者及び NHL 患者（AMD3100-C201 試験）において得られた PK パラメータを表 2 に要約した。

日本人健康被験者において plerixafor の曝露量は低い傾向がみられ、臨床用量（240 µg/kg）での平均 C_{max} は日本人健康被験者で 685 ng/mL、外国人健康被験者で 729～980 ng/mL、外国人 MM 患者では 1029 ng/mL、外国人 NHL 患者では 761 ng/mL であった。平均 AUC_{0-24} は、日本人健康被験者で 2690 ng･h/mL、外国人健康被験者で 3688 ～5070 ng･h/mL、外国人 MM 患者で 5009 ng･h/mL、外国人 NHL 患者では 3686 ng･h/mL であった。

全試験において plerixafor は速やかに吸収され、皮下投与時の t_{max} は約 0.5～1 時間であった。

平均 CL/F は用量に依存せず、各試験間、健康被験者と MM 及び NHL 患者、日本人と外国人の間で同程度であった。Plerixafor 240 µg/kg 皮下投与時の平均 CL/F は、外国人では 4.3～5.5 L/h、日本人では 4.5 L/h であった。平均 $t_{1/2z}$ は、外国人では 40～400 µg/kg の用量範囲で 3.1～5.6 時間、日本人では 160～400 µg/kg の用量範囲で 5.5～5.9 時間であり、ほぼ同様の値であった。

Plerixafor の曝露量は用量に比例し、平均 AUC_{0-10} は 40 µg/kg 投与後（AMD3100-1002 試験）の 400 ng･h/mL から 400 µg/kg 投与後（MOZ00707 試験）の 5514 ng･h/mL の範囲であった。日本人健康被験者においても plerixafor の曝露量は用量（160、240 及び 400 µg/kg）に比例して増加した。

表 2 - 健康被験者、MM 及び NHL 患者における plerixafor 単回皮下投与時の薬物動態

Study	Population	Dose Level (µg/kg)	N	Body weight (kg)	C_{max}[a] (ng/mL)	CL/F[a] (L/h)	V_z/F[a] (L)	T_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{0-10}[a] (ng•h/mL)	AUC_{0-24}[a] (ng•h/mL)
Japanese											
MOZ24211/ POP12425	Healthy subjects	160	6	55.4 (37.7-66.4)	401±46.9 [353-469]	4.85±0.959	39.1±14.5	0.50 (0.50, 0.50)	5.56±1.30	ND	1740±276 [1410-2020]
		240	6	51.4 (48.4-56.8)	685±132 [514-906]	4.47±0.547	38.0±3.17	0.50 (0.50, 0.50)	5.94±0.777	ND	2690±319 [2190-3030]
		400	6	59.9 (48.6-67.0)	1020±92.1 [909-1170]	5.07±0.425	40.3±6.38	0.50 (0.25, 1.00)	5.49±0.522	ND	4600±413 [3970-5070]
Non-Japanese											
AMD3100-1002	Healthy subjects	40	3	62.6 (50.9-73.7)	128±13.8 [119-144]	5.71±0.900	25.6±3.10	0.50 (0.50, 0.50)	3.1±0.12	400±11.2 [390-412]	ND
		80	5	69.7 (55.9-83.0)	236±31.1 [196-262]	5.45±0.451	29.3±6.55	0.50 (0.25, 1.02)	3.7±0.97	933±90.8 [821-1047]	ND
		160	5	65.2 (53.9-90.5)	565±127 [464-765]	4.72±1.049	24.9±9.25	0.50 (0.50, 1.00)	3.7±0.82	1932±194 [1664-2089]	ND
		240	5	73.6 (51.0-87.1)	847±95.6 [724-950]	4.53±0.830	32.3±9.11	0.50 (0.25, 1.00)	4.8±0.64	3159±344 [2630-3469]	3817±384 [3175-4113]
AMD3100-1101	Control (healthy)	240	6	92.0 (72-103)	980±196 [812-1260]	4.38±0.821	30.3±3.62	0.56 (0.50, 1.02)	4.9±0.56	3940±637 [3160-4750]	5070±979 [3900-6240]
	Mild impaird	240	5	82.6 (66-113)	739±76.1 [640-845]	3.50±1.690	35.7±5.58	0.50 (0.50, 1.00)	7.8±2.15	3700±493 [3140-4140]	5410±1070 [3970-6540]
	Moderate impaird	240	6	80.5 (64-109)	936±280 [559-1270]	2.42±1.110	40.9±13.50	0.50 (0.25, 1.00)	12.1±2.06	4220±1060 [3090-5270]	6780±1660 [4680-8410]
	Severe impaird	240	6	77.3 (56-94)	861±193 [609-1140]	1.82±0.380	40.6±14.10	0.75 (0.50, 1.00)	15.8±5.79	4160±704 [3230-5000]	6990±1010 [5700-8050]

Study	Population	Dose Level (µg/kg)	N	Body weight (kg)	C_{max}[a] (ng/mL)	CL/F[a] (L/h)	V_z/F[a] (L)	T_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{0-10}[a] (ng•h/mL)	AUC_{0-24}[a] (ng•h/mL)
MOZ00707	Healthy subjects	240	42	76.2 (54.8-96.6)	729±101 [548-952]	4.50±0.58	29.58±6.59	0.65 (0.35, 1.60)	4.56±0.81	3108±335 [2396-3764]	3688±442[b] [2611-4416]
		400	45		1297±170 [848-1560]	4.18±0.67	29.46±7.06	0.82 (0.35, 1.60)	4.92±1.05	5514±655 [4387-7209]	6621±875[b] [4965-8692]
AMD3100-C201	MM patients	240	8	92.8 (64.4-118.1)	1029±242 [743-1510]	4.38±1.085	33.5±11.12	0.5 (0.3, 1.0)	5.6±2.6	3945±610 [3424-5288]	5009±737 [4181-6516]
AMD3100-C201	NHL patients	240	5	86.0 (68.2-111.6)	761±101 [585-831]	5.51±0.658	34.6±10.17	0.5 (0.5, 1.0)	4.4±1.1	3035±412 [2502-3485]	3686±625 [2678-4280]

Sources: MOZ24211/POP12425 CSR, Table 11-1; AMD3100-1002 CSR (PK Report, Appendix 5; Table 8); AMD3100-1101 CSR, Tables 11-1 and 11-5; AMD3100-C201 CSR (PK Report, Table 3 and Table 4); MOZ00707 CSR, Table 11-5.

a PK parameters are reported as mean ± standard deviation, except T_{max} is reported as median (min, max).

b Study MOZ00707 measured $AUC_{0-22.5}$

ND= Not determined

3.2.4 薬物動態への G-CSF 併用の影響

外国人健康被験者（AMD3100-1002 試験、AMD3100-1101 試験及び MOZ00707 試験）では plerixafor を単独投与（G-CSF 併用なし）したが、外国人患者（AMD3100-C201 試験）では G-CSF 10 µg/kg（朝投与）を 1 日 1 回 4 日間投与した後、plerixafor が夜投与された。

G-CSF 併用時の外国人患者における PK は外国人健康被験者（G-CSF 併用なし）の PK と類似しており、G-CSF 併用による plerixafor の PK に対する影響はないものと考えられる（[Module 2.7.2.3.2.2.2、表 15]）。

3.2.5 腎機能障害患者における薬物動態

Plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与したときの PK 及び PD に対する腎機能障害の影響を AMD3100-1101 試験で評価した。その結果、plerixafor の吸収に関連する PK パラメータ（t_{max} 及び C_{max}）は腎機能に影響されなかった。それに対して、plerixafor の腎排泄には影響があり、CL は腎機能障害の程度に伴い低下し、その結果半減期の延長、曝露量の増加及び 24 時間尿中への排泄率の減少が認められた。Plerixafor の平均 AUC_{0-24} は軽度（CL_{CR}：51～80 mL/min）、中等度（CL_{CR}：31～50 mL/min）及び重度腎機能障害被験者（CL_{CR}：<31 mL/min）でそれぞれ 5410、6780 及び 6990 ng･h/mL であり、腎機能が正常な健康被験者（5070± 979ng･h/mL）よりも高値であった。PPK 解析（3.2.6項）では、腎機能（CL_{CR}）は plerixafor の PK に対する重要な共変量として特定された。

PPK 解析では、シミュレートした plerixafor の PK（C_{max} 及び AUC）の結果から中等度腎機能障害患者（CL_{CR}：31～50 mL/min）では、160 µg/kg に減量すると腎機能正常患者（CL_{CR}：>90 mL/min）に plerixafor 240 µg/kg を投与したときと同程度の全身曝露量が得られることが推定された（[Module 2.7.2.3.2.1.5]）。

3.2.6 母集団薬物動態解析

Plerixafor の PPK 解析には 18～75 歳（平均 44.9 歳）の健康被験者及び患者を対象とした 4 試験（AMD3100-1002 試験、AMD3100-1101 試験、AMD3100-C201 試験及び AMD3100-2106 試験 (45)）のデータを用いて、非線形混合効果モデルにより解析した（Population Pharmacokinetic Analysis [Module 5.3.3.5-1]）。

PPK モデリングには、計 63 名の被験者から得られた 526 個の血漿中濃度データを用いた。最適な PK モデルは、一次吸収及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルであった。

主要な共変量は、Cockcroft-Gault の式 (46)により体重を用いて算出した CL_{CR} であった。この共変量によって、CL/F における被験者間変動を部分的に説明することができた。2 番目に重要な共変量は体重であり、中央コンパートメントの分布容積（Vc/F）における被験者間変動の一部を説明することができた。このモデルに残ったその他の共変量は年齢のみであり、末梢コンパートメントの分布容積（Vp/F）における被験者間変動の一部を説明することができたが、CL/F 等に対する影響は認められなかった（[Module 2.7.2.3.3]）。

3.3 薬力学

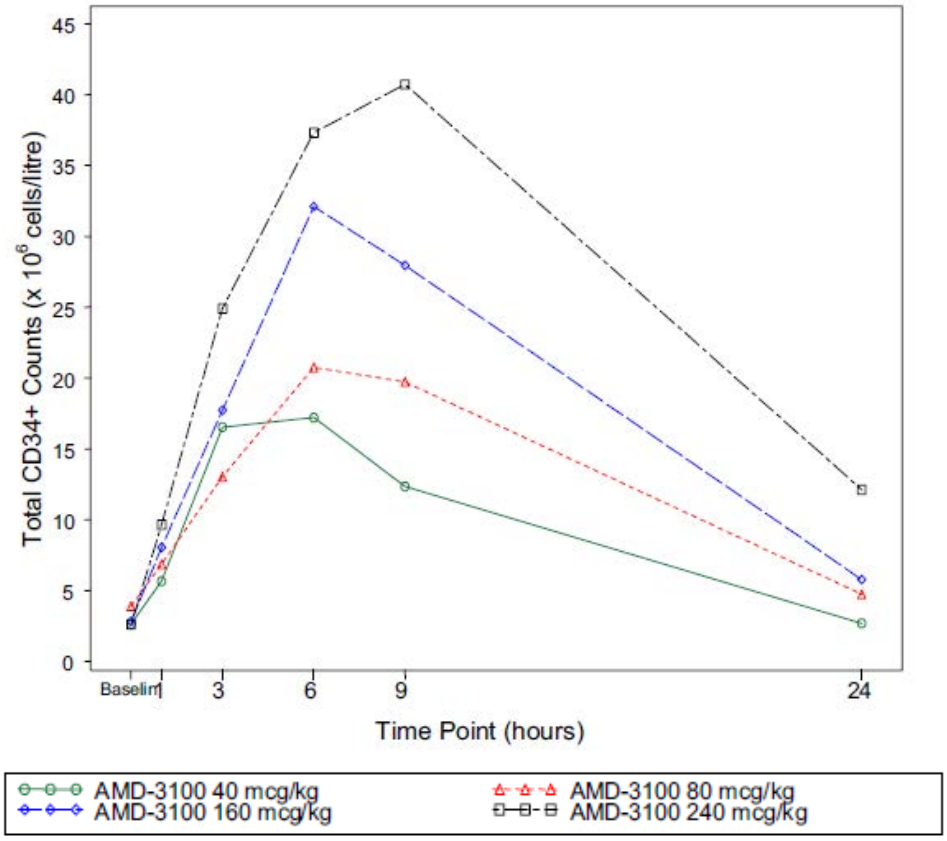
健康被験者、MM 患者及び NHL 患者を対象とした試験において plerixafor の薬力学的作用により、末梢血 CD34 陽性細胞数（絶対数）がベースラインから一貫して著明に増加した。各試験とも主要な PD パラメータは末梢血 CD34 陽性細胞の動員であった。

3.3.1 Plerixafor 単独投与

外国人健康被験者（AMD3100-1002 試験）において G-CSF を併用せずに plerixafor（40～240 µg/kg）を単回皮下投与したとき、末梢血 CD34 陽性細胞数はベースラインから用量に対応して増加した（図 1 ）。Plerixafor 投与後 6～9 時間で末梢血 CD34 陽性細胞の動員が最大となった。

しかし、外国人健康被験者（AMD3100-1005 試験）における plerixafor 320 µg/kg の投与時の末梢血 CD34 陽性細胞の動員効果と比較した場合、plerixafor 320 µg/kg （AMD3100-1005 試験）を投与しても末梢血 CD34 陽性細胞の動員は 240 µg/kg（AMD3100-1002 試験）投与時と大きな差はなかった（[Module 2.7.2.2.3.4.1、図 10] ）。

図 1 - 外国人健康被験者に plerixafor を単回皮下投与したときの平均総 CD34 陽性細胞数（AMD3100-1002 試験）



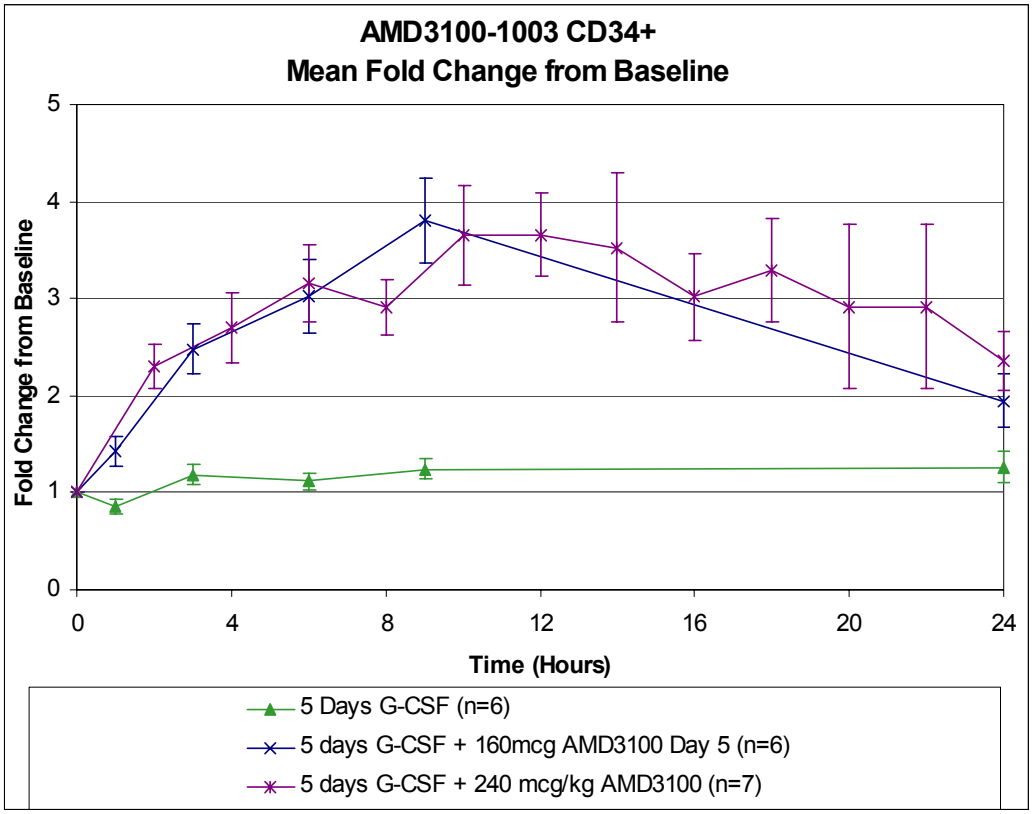
Source: AMD31001002 CSR, Figure 1

日本人健康被験者における試験（MOZ24211/POP12425 試験）では、プラセボ投与後の CD34 陽性細胞数に変化はみられなかった。Plerixafor を皮下投与したとき、検討したすべての用量（160、240 及び 400 µg/kg）で CD34 陽性細胞数の増加が認められた。平均 CD34 陽性細胞数はベースライン（投与前）及び投与後の各時点で高用量 plerixafor 群の方が高い値を示したが、ベースラインからの増加倍率は全般的に各用量群で同程度であった。投与後 10 ～12 時間の間ではベースラインの 5～12 倍に増加した。平均 CD34 陽性細胞数は投与後 6 時間又は 8 時間で最大値を達した後、経時的に減少する傾向を示したが、投与後 24 時間までベースラインを上回る値であった（[Module 2.7.2.2.3.1.2、図 4 及び図 5]）。

3.3.2 Plerixafor + G-CSF 併用投与

外国人健康被験者を対象に plerixafor と G-CSF の併用投与を検討した薬力学試験（AMD3100-1003 試験）において plerixafor 投与後 4～18 時間で末梢血 CD34 陽性細胞数が持続的に増加し、投与後 10 ～14 時間でピークに達した（図 2）。Plerixafor と G-CSF の併用投与では plerixafor 又は G-CSF の単独投与と比較して末梢血 CD34 陽性細胞数が増加した（[Module 2.7.2.2.3.3.1、図 8]）。

図 2 - 外国人健康被験者に G-CSF 単独、plerixafor 160 µg/kg 又は 240 µg/kg と G-CSF を併用投与したときの末梢血 CD34 陽性細胞数のベースラインからの平均変化率（AMD3100-1003 試験）



Source: AMD31001003 CSR, Table 9c
Note: Error bars are standard errors.

MM 患者又は NHL 患者を対象とした第 2 相試験（AMD3100-2101 試験）において、plerixafor と G-CSF 併用による動員後のアフェレーシスにより採取した末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/kg）と G-CSF 単独による動員後に採取した末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/kg）との差を評価した。患者 16 名（MM 患者 9 名、NHL 患者 7 名）の結果から G-CSF 単独と比較してアフェレーシス 1 回あたりの CD34 陽性細胞採取量において plerixafor の用量に応じた用量依存的な増加が認められた。この試験で、G-CSF 単独による収量に比較して、plerixafor による CD34 陽性細胞採取量の増加は 160 µg/kg で 1.8 倍、 240 µg/kg で 3.4 倍高い効果が得られることが示された（表 3）。

注釈：これら 16 名のデータは、動員不良であった患者（AMD3100-2101 試験では G-CSF 単独での移植に必要な最小 CD34 陽性細胞数に達しなかった患者と定義）を除外している。

表 3 - MM 及び NHL 患者における投与群別の CD34 陽性細胞動員の要約（AMD3100-2101 試験）

Dose Plerixafor	N	Mean CD34+/kg per Apheresis (G-CSF Alone)	Mean CD34+/kg per Apheresis (Plerixafor+G-CSF)	Mean±SD fold-increase (Plerixafor+G-CSF vs G-CSF Alone)
160 µg/kg	6 (MM:3; NHL:3)	2.15 x 10^6	3.78 x 10^6	1.82 ± 0.34
240 µg/kg	10 (MM:6; NHL:4)	2.42 x 10^6	6.62 x 10^6	3.37 ± 0.85

Source: AMD3100-2101 CSR, Statistical Listing 16.2.6.1-4A and 16.2.6.1-4B.
Excludes patients who were poor mobilizers: Patients [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted].

3.3.3 QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験）

外国人健康被験者に、心再分極に対する plerixafor の影響を QTcF 間隔により評価した結果、並びに PK（血漿中 plerixafor 濃度）と PD（QTc 間隔）の関連性を評価した結果、いずれも臨床的に意味のある影響は認められなかった。さらに、この QT/QTc 評価試験で PR 間隔及び QRS 間隔の持続時間を評価した結果、心拍数、房室伝導及び心脱分極に対する作用がないことが明らかになった。形態学的変化には、臨床的に意味のある不均衡は新たに認められなかった（[Module 2.7.2.2.6.2]）。

3.4 薬物代謝

ヒト組織を用いた *in vitro* 試験成績から plerixafor は代謝されないことが示されている。ヒト肝ミクロソームを用いた試験で示されたように、plerixafor は代謝されず、主なシトクロム P450（CYP）酵素を誘導せず、また阻害活性も示さなかった（[Module 2.7.2.2.2]）。これらの所見は、plerixafor が CYP を介した薬物相互作用に関与する可能性が低いことを示唆している。

また、*in vivo* においてもヒトでの plerixafor の代謝を示す根拠は得られていない。

AMD3100-1101 試験では、plerixafor の排泄について正常腎機能被験者及び軽度、中等度及び重度機能障害被験者で検討した。正常腎機能被験者では、投与後 24 時間までの尿中に投与量の約 70%が未変化体として排泄されたのに対し、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者における投与後 24 時間までの尿中排泄率はそれぞれ投与量の 40%、27%及び 14%であった（[Module 2.7.2.2.5.1.1]）。

3.5 薬物相互作用

Plerixafor はヒト肝ミクロソーム（[Module 2.7.2.2.2.3]）又はヒト肝細胞（[Module 2.7.2.2.2.4]）で代謝されず、主な CYP 酵素（CYP1A2、CYP 2A6、CYP 2B6、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 2E1、及び CYP 3A4/5）に対して *in vitro* での阻害活性を示さなかった.（[Module 2.7.2.2.2.6]）。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験では、plerixafor は CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しなかった（[Module 2.7.2.2.2.7]）。これらの所見は、plerixafor が CYP を介した薬物相互作用に関与する可能

性が低いことを示唆している（[Module 2.7.2.3.1.3]）。さらに、plerixafor は *in vitro* において P-糖タンパク質（P-gp）の基質とならず、またジゴキシン（陽性対照基質薬）の P-gp を介した能動輸送を阻害しないことから、P-gp の阻害薬ではないことが示されている（[Module 2.7.2.2.2.8]）。腎排泄される他剤又は腎機能に対する影響が知られている他剤との併用の影響については評価されていない。

3.6　薬物動態及び薬力学に関する結論

Plerixafor を単独投与された健康被験者あるいは G-CSF と併用投与されたがん患者に関わらず、plerixafor の薬物動態プロファイルは類似していた。Plerixafor の薬物動態は検討された用量範囲内では用量比例性を示した。腎機能障害被験者では、C_{max} は腎機能に影響されなかったが、全身曝露量（AUC_{0-24}）は腎機能障害の程度に伴い増加した。腎機能障害被験者における薬物動態及び安全性データから、$CL_{CR} \leq 50$ mL/min の患者では plerixafor の用量は 160 µg/kg に減量することが推奨された。

In vitro 試験成績から、plerixafor は代謝されず、また主な CYP 酵素に対して阻害及び誘導を示さなかった。 さらに、P-gp の基質とはならず阻害もしないことが示された。これらの所見は、plerixafor が CYP 酵素あるいは P-gp を介した臨床的に意味のある薬物相互作用に関与する可能性が低いことを示唆している。

健康被験者及び患者において、plerixafor 単独投与あるいは G-CSF と併用投与のいずれにおいても末梢血中への CD34 陽性細胞を動員する薬力学的効果が確認された。健康被験者における plerixafor 240 µg/kg（G-CSF 非併用）の薬力学的応答は plerixafor 投与後 6～9 時間で末梢血 CD34 陽性細胞の動員が最大となった。しかし、plerixafor 320 µg/kg （AMD3100-1005 試験）を投与しても末梢血 CD34 陽性細胞の動員は 240 µg/kg（AMD3100-1002 試験）投与時と大きな差はなかった。

Plerixafor と G-CSF の併用投与は plerixafor 単独あるいは G-CSF 単独投与に比べて、高い末梢血 CD34 陽性細胞数を動員した。患者において Plerixafor と G-CSF の併用投与した場合の薬力学的応答はより広範囲に観察され、plerixafor 投与後 10～14 時間において最大の末梢血 CD34 陽性細胞数レベルを維持した。

4　有効性の概括評価

4.1　有効性評価の概括

日本人 MM 患者及び NHL 患者への適応の申請を目的とした plerixafor の有効性評価は、国内（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）及び米国（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）で実施されたランダム化、比較対照、並行群間、多施設共同試験である 4 試験を評価資料とし、第 2 相試験、後期第 3 相試験、第 3 相フォローアップ試験又は第 4 相試験（AMD3100-2101 試験、AMD3100-2102 試験、MOZ00808 試験、AMD3100-3102 LTF 試験、AMD3100-3101 LTF 試験及び MOZ11809 試験）の非盲検下で実施された 6 試験を参考資料として行った。これらの試験の概要及び詳細な結果を[Module 2.7.3.2] 、Module 2.7.6 及び個々の総括報告書（CSR）に示す。

米国で実施された第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）は、G-CSF + plerixafor 240 µg/kg の有効性を G-CSF + placebo と比較して示す目的でデザインされ、承認の裏付けとされた。米国食品医薬品局（FDA）指定の評価項目（規定のアフェレーシスの日数以内で目標 CD34 陽性細胞数に到達した患者の割合）と、EMA 指定の複合評価項目（目標 CD34 陽性細胞数に到達し、かつ生着が成功した患者の割合）については4.2.3.2項で考察する。

国内で実施された第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）も海外試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）と同様に比較試験（G-CSF +plerixafor 240 µg/kg と G-CSF 単独の比較）としてデザインされ、日本人 MM 患者及び NHL 患者を対象に G-CSF と併用した plerixafor の有効性を検討した。国内では、自家移植に適格な MM 患者及び NHL 患者の人数が限られていたため、本試験では plerixafor の有効性は両投与群の目標 CD34 陽性細胞数に到達した患者の割合の点推定値を比較することによって評価した（1.3.2項）。

上述の評価資料とした試験の成績は、AMD3100-2101 試験（G-CSF 単独と比較して G-CSF + plerixafor の有効性の増強が示された第 2 相有効性確認試験）及び AMD3100-2102 試験（動員不良 MM 患者を対象とする第 2 相試験）からも支持された。

MOZ00808 試験は、NHL 患者、MM 患者、HL 患者を対象とする後期第 3 相試験であり、ほとんどの臨床試験では、G-CSF として filgrastim が用いられたが、本試験では別の G-CSF 製剤（lenograstim）を選択することができた唯一の試験である。

AMD3100-3102 LTF 試験及び AMD3100-3101 LTF 試験は、AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験で治験薬（プラセボ又は plerixafor）を 1 回以上投与された患者の全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）及び再発率を治験薬の初回投与から 5 年間評価する第 3 相フォローアップ試験である。

MOZ11809 試験は、NHL 患者を対象にした海外第 3 相試験（AMD3100-3101、plerixafor 240 µg/kg 投与）において、低体重（< 85 kg）患者で有効性主要評価項目（アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数が 5×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合）を達成した患者の割合が低かったことから（4.7.5 項）、低体重（≤ 70 kg）NHL 患者において plerixafor の体重換算用量（0.24 mg/kg）と固定用量（20 mg）について PK、PD、有効性及び安全性を比較した第 4 相試験である。

本 CTD では、日本人と外国人の MM 患者及び NHL 患者の有効性データに臨床的意義のある明らかな相違がないことを示すため、主に評価資料とした 4 つの試験（AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験）のデータを並べて示す。

4.2 試験デザイン及び評価方法

本項では、評価資料とした 4 つの試験（AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験）の試験デザイン及び評価方法について示す。参考資料とした試験については[Module 2.7.3.2] 、Module 2.7.6 及び個々の CSR に示す。

4.2.1 試験デザイン

AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験：

米国で実施された第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）は、CD34 陽性細胞の動員及び移植について G-CSF + plerixafor 240 µg/kg の有効性及び安全性を G-CSF + placebo と比較して評価する目的でデザインされたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験であった。

AMD3100-3102 試験は、MM 患者（302 名）を対象に実施され、適格患者はランダム化前に治験実施医療機関、血小板数（$< 200 \times 10^9$/L、$\geq 200 \times 10^9$/L）及び予定された移植の種類（単回移植又はタンデム移植）に基づき層別化された。AMD3100-3101 試験は、NHL 患者（298 名）を対象に実施され、適格患者はランダム化前に治験実施医療機関に基づき層別化された。

両治験では、以下のように治験実施計画書で規定した期間に分けて被験者の内訳を要約した。

1. 動員及びアフェレーシス期間
   - G-CSF による動員（最大 8 日間）
   - 大量化学療法前日までの治験薬投与／アフェレーシス（最大 4 日間）

2. 大量化学療法及び移植期間

   - 大量化学療法
   - 移植（最終アフェレーシスの 5 週間以内に細胞移植）から生着まで（移植後、多核白血球［PMN］又は血小板［PLT］生着の遅い方）

3. フォローアップ期間

   - 生着後のフォローアップ（100 日、6 か月、12 か月）

なお、これらの治験実施計画書で規定した期間は、有害事象（AE）の評価期間と異なることに注意が必要である。AE の評価期間は、実際の化学療法、移植、生着及びフォローアップの日付に基づいた（5.1.2項参照）。

AMD3100-3102 試験の患者は、タンデム移植を受けることができた。最初の移植は、最終アフェレーシス期間後 5 週間以内、次の移植は最初の移植の 6 か月以内に実施することとした。タンデム移植を受けた患者では、1 回目の移植についてのみ移植関連の有効性評価項目を評価した。

AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験で動員ができなかった患者（アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上又はアフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 0.8 × 10^6 cells/kg 以上に到達できなかった患者）は非盲検のレスキュー療法に移行できることとし、7 日以上の休薬期間の後、もう 1 コースの投与（G-CSF による動員、続いて G-CSF + plerixafor 投与）を受け、CD34 陽性細胞を採取した。当初割り付けられた治療群については非盲検ではなかった。レスキュー療法に移行した患者（AMD3100-3102 試験：7 名、AMD3100-3101 試験：62 名）の有効性データは、別途4.6.2項に要約した。

ACT13710 試験及び ACT12781 試験：

ACT13710 試験及び ACT12781 試験は、自家造血幹細胞移植に適格な MM 患者（14 名）及び NHL 患者（32 名）を対象とする第 2 相、多施設共同、ランダム化（1：1）、非盲検、2 群、並行群間、比較試験であった。ACT13710 試験では、アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞が目標数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達する患者は、また ACT12781 試験では、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が目標数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達する患者は、G-CSF + plerixafor を投与された患者の方が G-CSF 単独を投与された患者より多いという仮説を立てた。

両治験は以下の期間で構成された。

1. 動員及びアフェレーシス期間：1～8 日間（この期間は以下の期間で構成される）

   - G-CSF 投与期間：1～8 日間
   - Plerixafor 投与期間：1～4 日間（G + plerixafor 群のみ）
   - アフェレーシス期間：1～4 日間

2. フォローアップ期間：最大 30 日

国内試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）における有効性の観察期間は、AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験の最初の期間（動員及びアフェレーシス期間）で行われた。

G-CSF 単独群で動員ができなかった患者（アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上又はアフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 0.8×10^6 cells/kg 以上に到達できなかった患者）は、G-CSF を投与しない 7 日以上の休薬期間の後、レスキュー療法に移行できることとした。

4.2.2 対象被験者集団

AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験：

両治験の対象は、18 歳以上 78 歳以下で、初回動員前の骨髄生検により MM 又は NHL と確定診断され、自家移植に適格と判断された患者であった。患者は、初回又は 2 回目の完全寛解又は部分寛解であり、直近の化学療法サイクルから 4 週間以上が経過、事前の化学療法によるすべての急性毒性の影響から回復し、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 で、白血球数：$>2.5 \times 10^9$ /L、多核白血球の絶対数：$>1.5 \times 10^9$ /L、血小板数：$>100 \times 10^9$ /L、血清クレアチニン：≤2.2 mg/dL の臨床検査値の基準を満たした。また、心肺機能がアフェレーシス及び移植を実施するのに十分であり、HIV 陰性であった。

両治験の主な除外基準は、治験薬投与によるリスクが高い合併症を有する、過去に幹細胞の採取に失敗している、中枢神経系又は骨髄（> 20%）への活動性の浸潤を有する、活動性の脳転移又は骨髄腫性髄膜炎を有する、活動性の感染症又は発熱（>38 ℃）を有する、臨床的に重大な心電図異常を有する、自家移植又は同種移植の既往がある、骨盤部への放射線治療を受けた、あるいは動員を目的とした G-CSF 初回投与前 14 日以内の G-CSF 投与であった。妊婦又は授乳中の女性は本治験から除外した。

ACT13710 試験及び ACT12781 試験：

海外試験との比較を可能にするため、国内試験の選択基準及び除外基準のほとんどが米国の第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101）と同様であったが、年齢（国内試験：20 歳以上 75 歳以下、海外試験：18 歳以上 78 歳以下）、化学療法の最終サイクルからの期間（国内試験：2 週間未満、海外試験：4 週間未満）、並びに最終 G-CSF からの期間（国内試験：7 日以内、海外試験：14 日以内）に違いがあった。

4.2.3 有効性評価項目

4.2.3.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102）と国内第 2 相試験（ACT13710）で共通の評価項目

MM 患者を対象とした海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）及び国内第 2 相試験（ACT13710 試験）における有効性評価項目を表 4 に示す。

表 4 に示すように、以下の 4 つの評価項目が両試験（AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験）で共通していた。

- 主要評価項目
  - アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数が 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合
- 副次評価項目
  - アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が移植可能な最小数とされている 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合
  - CD34 陽性細胞が目標数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数
  - 4 日目の朝から 5 日目の朝までの末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（比）（AMD3100-3102 試験では探索的評価項目と定義した）

したがって、本 CTD では、日本人と外国人の MM 患者の有効性データに臨床的に意味のある明らかな差がないことを示すため、評価資料とした 2 つの試験（AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験）で共通した 4 つの評価項目の結果を並べて示すこととした。

表 4 - 国内第 2 相試験（ACT13710 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の有効性評価項目

ACT13710 試験（国内）	**AMD3100-3102 試験（海外）**
両試験で共通な主要評価項目	
アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞が目標数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合	
両試験で共通な副次評価項目	
アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が最小目標採取数である 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合	
CD34 陽性細胞が目標数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数	
4 日目の朝から 5 日目の朝までの末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加倍数（比）	
各試験で設定されたその他の評価項目	
CD34 陽性細胞が目標数 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数	
アフェレーシス最大 4 日で採取された CD34 陽性細胞数（cells/kg）	
	アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が目標数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合
	PMN 生着[a]までの日数及び PLT 生着[b]までの日数
	最後の移植後 100 日（3 か月）、6 か月及び 12 か月に移植細胞の定着[c]が確認された患者の割合 タンデム造血幹細胞移植を受けた患者では 2 回目の移植データのみを用いることとした。タンデム移植を受けた患者で、2 回目の移植が 1 回目の移植後 6 か月を経過して実施された場合、1 回目の移植データを用いた。

ACT13710 試験（国内）	AMD3100-3102 試験（海外）
	Cox 比例ハザードモデルを用いた PMN 及び PLT 生着までの期間の共変量で調整した解析 用いた共変量は、治療及び治験実施医療機関、治療及び移植された CD34 陽性細胞数、並びに治療、治験実施医療機関及び移植された CD34 陽性細胞数であった。
	ランダム化実施日と死亡日の差として算出した患者ごとの全生存期間（日単位） 死亡が確認されていない患者については、最後に生存が確認された日で打ち切り、生存期間を算出することとした。

a PMN 数 ≥ 0.5 x 10^9/L 3 日間又は≥ 1.0 x 10^9/L 1 日間

b PLT 数 ≥ 20 x 10^9/L 7 日間（7 日前までの輸血なし）

c 各時点で次の血液検査値を維持していること：PLT 数 ≥ 50 x 10^9/L（2 週間前までの輸血なし）、Hb 量 ≥ 10 g/dL（1 ヵ月前までの erythropoietin 使用又は輸血なし）及び好中球数（ANC）> 1 x 10^9/L（1 週間前までの G-CSF 使用なし）。なお、100 日目のデータがない場合並びに移植 28 日後の ANC 数が 0.5 x 10^9/L を超えなかった場合は 100 日目の評価時点で定着せずと判定した。

4.2.3.2 海外第 3 相試験（AMD3100-3101）と国内第 2 相試験（ACT12781）で共通の評価項目

NHL 患者を対象とした海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）及び国内第 2 相試験（ACT12781 試験）における有効性評価項目を表 5 に示す。

表 5に示すように、以下の 4 つの評価項目が両試験（AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験）で共通していた。

- 主要評価項目
  - アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数が 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合
- 副次評価項目
  - アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が移植可能な最小数とされている 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合
  - CD34 陽性細胞が目標数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数
  - 4 日目の朝から 5 日目の朝までの末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（比）（AMD3100-3101 試験では探索的評価項目と定義した）

したがって、本 CTD では、日本人と外国人の NHL 患者の有効性データに臨床的に意味のある明らかな差がないことを示すため、評価資料とした 2 つの試験（AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験）で共通した 4 つの評価項目の結果を並べて示すこととした。

表 5 - 国内第 2 相試験（ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の有効性評価項目

ACT12781 試験（国内）	AMD3100-3101 試験（海外）
両試験で共通な主要評価項目	
アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が目標数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合	
両試験で共通な副次評価項目	
アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が最小目標採取数である 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合	
CD34 陽性細胞が目標数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数	
4 日目の朝から 5 日目の朝までの末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加倍数（比）	
各試験で設定されたその他の評価項目	
CD34 陽性細胞が目標数 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数	
アフェレーシス最大 4 日で採取された CD34 陽性細胞数（cells/kg）	
	PMN 生着[a]までの日数及び PLT 生着[b]までの日数
	最後の移植後 100 日（3 か月）、6 か月及び 12 か月に移植細胞の定着[c]が確認された患者の割合
	Cox 比例ハザードモデルを用いた PMN 及び PLT 生着までの期間の共変量で調整した解析 用いた共変量は、治療及び治験実施医療機関、治療及び移植された CD34 陽性細胞数、並びに治療、治験実施医療機関及び移植された CD34 陽性細胞数であった。
	ランダム化実施日と死亡日の差として算出した患者ごとの全生存期間（日単位） 死亡が確認されていない患者については、最後に生存が確認された日で打ち切り、生存期間を算出することとした。

a PMN 数 ≥ 0.5 x 10^9/L 3 日間又は≥ 1.0 x 10^9/L 1 日間

b PLT 数 ≥ 20 x 10^9/L 7 日間（7 日前までの輸血なし）

c 各時点で次の血液検査値を維持していること：PLT 数 ≥ 50 x 10^9/L（2 週間前までの輸血なし）、Hb 量 ≥ 10 g/dL（1 ヵ月前までの erythropoietin 使用又は輸血なし）及び好中球数（ANC）> 1 x 10^9/L（1 週間前までの G-CSF 使用なし）。なお、100 日目のデータがない場合並びに移植 28 日後の ANC 数が 0.5 x 10^9/L を超えなかった場合は 100 日目の評価時点で定着せずと判定した。

4.2.3.3 有効性評価項目の設定根拠

造血幹細胞（HSC）に発現している表面抗原である CD34 は、HSC のサロゲートマーカーとして定着し (47)、移植を目的とする HSC 採取の選択的な陽性マーカーとして用いられている (48)。このような理由から、plerixafor の有効性を評価した臨床試験において CD34 陽性細胞を HSC のサロゲートマーカーとして用いた。

移植に用いられる CD34 陽性細胞数は施設によって一定ではない。自家移植の CD34 陽性細胞数は、通常患者の体重に基づき 2～5 × 10^6 cells/kg で生着の成功が報告されており、2 × 10^6 cells/kg は容認される移植可能な最小数として広く認識されている (11)(12)(13)。自家移植に推奨される HSC 数は、通常は CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上である。査読を受けた公表文献によれば、5 × 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞数の移植は早期生着に関連し (14)、移植細胞数が少ない場合に比べ無病生存期間及び全生存期間の延長 (49)(50) が示されている。したがって、動員療法の潜在的な臨床的ベネフィットを評価するため、NHL 患者を対象とする試験では CD34 陽性細胞の目標採取数を 5 × 10^6 cells/kg 以上と設定し、MM 患者を対象とした AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験では、複数回の移植（タンデム移植）が必要となる可能性があったため、CD34 陽性細胞の目標数は、より多い 6 × 10^6 cells/kg 以上を用いた。MM 患者では、タンデム移植は単回移植に比べて全生存期間が改善する可能性があるとされている (51)。

アフェレーシスの日数の短縮による多くのベネフィットが期待できるため、目標動員細胞数の到達に要したアフェレーシスの日数を副次評価項目とした。より少ないアフェレーシスの日数は、アフェレーシス機器に対する需要とアフェレーシス処置にかかるコストや他のリソースを減少させる可能性があるが、重要なことは、患者にとって少ないアフェレーシス処置で治療処置に起因する不都合やアフェレーシスに伴うリスク負担の減少というベネフィットを得られることである。

また、4 日目の朝から 5 日目の朝の末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加倍数（比）は、アフェレーシスによる細胞採取の成功及び plerixafor（単独又は G-CSF との併用）の薬力学的効果の有用な指標である。

MM 患者及び NHL 患者における plerixafor の有効性及び安全性を明らかにすることが重要であった第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101）のデザイン及び解析については米国及び欧州の規制当局からの主要な助言が含まれている。特に、治験実施計画書の主要有効性評価項目の定義（規定したアフェレーシスの日数以内で目標細胞数に到達した患者の割合）は、米国 FDA の助言に基づいた。その後、EU の Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）/Committee for Orphan Medicinal Products（COMP）Protocol Assistance（CHMP/COMP Protocol Assistance）の助言により、目標細胞数に到達し、かつ生着が成功した患者の割合を複合評価項目（EMA 指定の複合評価項目）として解析計画書に定義した。

4.2.4　統計解析

AMD3100-3102 試験：

有効性は intent-to-treat（ITT）集団及び per-protocol（PP）集団を用いて評価した。主要評価項目における ITT 集団は、ランダム化されたすべての患者とした（治験実施計画書で規定されたように、移植後に化学療法を実施予定であった 1 名を除外した）。副次評価項目の一部については、ITT 集団はランダム化されたすべての患者の部分集団を含めるように変更された。これらの項目について、部分集団を第 3 相試験の総括報告書に定義した（AMD3100-3102 試験 CSR 参照[Module 5.3.5.1-2]）。

PP 集団は、治験薬（plerixafor 又はプラセボ）が投与され、アフェレーシス期間を完了し、有効性評価に意味のある影響を及ぼすような治験実施計画書からの重大な逸脱のないすべての患者とした。PP 集団はサブグループ解析に用いられた。

すべての統計的検定は、特に指定しない限り、有意水準 5%の両側検定とした。主要な治療群間の比較については、治験実施医療機関の調整をせずに行った。治験実施医療機関で層別した統計的検定については該当する場合に用いられ、補助的解析として実施した。統計的検定は統計量（例えば、二標本 t-検定）のパラメトリック手法を基にしているが、データに著しい非正規分布があった場合は、ノンパラメトリック手法のうちで対応する手法を用いた。二項割合の検定は、連続修正なしのピアソンのカイ二乗検定に基づいた。

ACT13710 試験：

主要有効性評価項目の解析は、各投与群で治療成功患者（アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞 6× 10^6 cells/kg 以上）の割合を求めることとした。95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて示した。この解析はランダム化後 1 回以上のアフェレーシスで CD34 陽性細胞が得られた評価可能な有効性評価対象集団で実施した。G-CSF の投与後でいずれかのアフェレーシスの前に投与を中止した患者は無効例として解析対象集団に含めた。

副次評価項目の解析は、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞 2 × 10^6 cells/kg 以上の採取に到達した患者の割合と定義した最小成功割合と 95%信頼区間を投与群別に示した。CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上の採取に到達するのに要したアフェレーシスの日数は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

特に指定しない限り、解析は記述的に行った。

AMD3100-3101 試験：

有効性は ITT 集団及び PP 集団を用いて評価した。主要評価項目における ITT 集団は、ランダム化されたすべての患者とした（治験実施計画書で規定されたように、リツキシマブを投与予定であった 13 名は除外した）。副次評価項目の一部については、ITT 集団はランダム化されたすべての患者の部分集団を含めるように変更された。これらの項目について、部分集団を第 3 相試験の総括報告書に定義した（AMD3100-3101 試験 CSR 参照[Module 5.3.5.1-5]）。

PP 集団は、治験薬（plerixafor 又はプラセボ）が投与され、アフェレーシス期間を完了し、有効性評価に意味のある影響を及ぼすような治験実施計画書からの重大な逸脱のないすべての患者とした。PP 集団はサブグループ解析に用いられた。

すべての統計的検定は、特に指定しない限り、有意水準 5%の両側検定とした。主要な治療群間の比較については、治験実施医療機関の調整をせずに行った。治験実施医療機関で層別した統計的検定については該当する場合に用いられ、補助的解析として実施した。統計的検定は統計量（例えば、二標本 t-検定）のパラメトリック手法を基にしているが、データに著しい非正規分布があった場合は、

ノンパラメトリック手法のうちで対応する手法を用いた。二項割合の検定は、連続修正なしのピアソンのカイ二乗検定に基づいた。

ACT12781 試験：

主要有効性評価項目の解析は、各投与群で治療成功患者（アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞 5× 10^6 cells/kg 以上）の割合を求めることとした。95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて示した。この解析はランダム化後 1 回以上のアフェレーシスで CD34 陽性細胞が得られた評価可能な有効性評価対象集団で実施した。G-CSF の投与後でいずれかのアフェレーシスの前に投与を中止した患者は無効例として解析対象集団に含めた。

副次評価項目の解析は、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞 2 × 10^6 cells/kg 以上の採取に到達した患者の割合と定義した最小成功割合と 95%信頼区間を投与群別に示した。CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上の採取に到達するのに要したアフェレーシスの日数は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

特に指定しない限り、解析は記述的に行った。

4.3　被験者の内訳及び人口統計学的特性験者の内訳-

4.3.1　被験者の内訳

AMD3100-3102 試験：

主要 ITT 集団で 302 名がランダム化された（G + plerixafor 群 148 名、G + placebo 群 154 名）。これらの患者のうち、G + placebo 群の 8 名（5%）の患者で動員不成功であったが（8 名のうち 7 名はレスキュー療法に移行し、1 名は動員できなかったがレスキュー療法に移行しなかった）、G + plerixafor 群では動員できなかった患者はいなかった。G + plerixafor 群 144 名が G-CSF による動員（4 日間）を完了し、142/144 名（98.6%）が投与／アフェレーシスを完了した。一方、G + placebo 群 150 名が G-CSF による動員（4 日間）を完了し、136/150 名（90.7%）が投与／アフェレーシスを完了した（[Module 2.7.3.3.1、表 3]）。

ACT13710 試験：

15 名が登録してスクリーニングを受け、そのうち 14 名がランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された（G + plerixafor 群 7 名、G 単独群 7 名）。

G + plerixafor 群 2 名が有害事象以外の理由で plerixafor の投与を中止した。1 名は合併症として脾腫を有し、plerixafor 初回投与後に白血球数が増加した。治験責任医師は、脾腫が悪化する可能性を懸念し、G-CSF の添付文書に従って当該患者に対する治験薬の投与を中止することとした（当該患者は G-CSF を 5 日及び plerixafor を 1 日投与された）。別の 1 名は、アフェレーシスを 2 日実施した後にそれ以上のアフェレーシスの実施を拒否したため治験薬の投与を中止した。

G 単独群にランダム化され、その後 G + plerixafor によるレスキュー療法（re-challenged）を受けた 1 名は、アフェレーシスを 2 日実施した後にそれ以上のアフェレーシスの実施を拒否したため治験薬の投与を中止した（[Module 2.7.3.3.1、表 4]）。

AMD3100-3101 試験：

主要ITT集団で298名がランダム化された（G + plerixafor群150名、G + placebo群148名）。G +plerixafor群では、G-CSF による動員に登録された 150 名のうち 147 名（98.0%）が G-CSF 動員を終了しアフェレーシス期間に登録された。アフェレーシスを完遂しなかった患者は 12 名であり、1 名は試験中止（同意撤回）で、11 名は動員不成功（10 名がレスキュー療法に移行、1 名試験中止）であった。G + placebo 群では、G-CSF による動員に登録された 148 名のうち 142 名（95.9%）が G-CSF 動員を終了しアフェレーシス期間に登録された。アフェレーシスを完遂しなかった患者は 60 名であり、1 名は死亡、2 名は試験中止（その他の理由）、57 名は動員不成功（52 名がレスキュー療法に移行、5 名試験中止）であった（[Module 2.7.3.3.1、表 6]）。

ACT12781 試験：

37 名が登録してスクリーニングを受け、そのうち 32 名がランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された（G + plerixafor 群 16 名、G 単独群 16 名）。

G + plerixafor 群で 3 名、G 単独群で 5 名が動員及びアフェレーシスを完了できなかった。有害事象による中止は G + plerixafor 群で 1 名（血小板数減少）、G 単独群で 2 名（低酸素症、疲労）であった。

G 単独群の 5 名が動員不成功であり、レスキュー療法（re-challenged）に移行した（[Module 2.7.3.3.1、表 7]）。

4.3.2　人口統計学的特性

国内第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）の MM 患者及び NHL 患者におけるベースラインの人口統計学的特性及び患者特性の要約を表 6 及び表 7 に示す。その他の詳細な患者特性を[Module 2.7.3.3.2、表 8～表 15] に示す。

AMD3100-3102 試験：

年齢（平均値は G + plerixafor 群 58.2 歳、G + placebo 群 58.4 歳）及び性別（男性は G + plerixafor 群 100/148 名[67.6%]、G + placebo 群 107/154 名[69.5%]）は両投与群で同様であった。両投与群で患者の大多数は白人（G + plerixafor 群 117/148 名[79.1%]、G + placebo 群 128/154 名[83.1%]）であった。

登録時の最も進行した病期（ステージ III）の患者の割合は両投与群で同様であったが、ステージ I の患者は G + plerixafor 群（18.9%）が G + placebo 群（12.3%）に比べて多かった。事前の化学療法を受けていた患者数は試験間及び投与群間で同様であった（96%～97%）。

ACT13710 試験：

年齢（平均値は G + plerixafor 群 59.3 歳、G 単独群 59.7 歳）及び性別（男性は G + plerixafor 群 4/7 名[57.1%]、G 単独群 4/7 名[57.1%]）は両投与群で同様であった。

登録時の病期は、G + plerixafor 群ではステージ II の患者が、G 単独群ではステージ II 及び III が多く、ステージ IV の患者はいずれの群でもなかった。両投与群ですべての患者が事前の化学療法を受けていた。

国内第 2 相試験（ACT13710 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の MM 患者におけるベースラインの人口統計学的特性及び患者特性は、ステージ II が日本人患者で多かったこと及び事前の手術療法が非日本人患者で多かったことを除いて、同様であった。

表 6 - 国内第 2 相試験（ACT13710 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の MM 患者におけるベースラインの患者特性の要約-有効性解析対象集団-

	ACT13710		AMD3100-3102	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=148)	G + Placebo (N=154)
Age (Years)				
Number	7	7	148	154
Mean (SD)	59.3 (10.6)	59.7 (6.7)	58.2 (8.4)	58.4 (8.6)
Median	60.0	60.0	58.5	59.0
Min : Max	38 : 71	49 : 67	28 : 75	28 : 75
Sex [n (%)]				
Number	7	7	148	154
Male	4 (57.1%)	4 (57.1%)	100 (67.6%)	107 (69.5%)
Female	3 (42.9%)	3 (42.9%)	48 (32.4%)	47 (30.5%)
Race [n (%)]				
Number	7	7	148	154
Caucasian	0	0	117 (79.1%)	128 (83.1%)
African-American	0	0	18 (12.2%)	14 (9.1%)
Asian	7 (100%)	7 (100%)	1 (0.7%)	3 (1.9%)
Hispanic/Latino	0	0	11 (7.4%)	4 (2.6%)
Other	0	0	1 (0.7%)	5 (3.2%)
Stage of disease at the initial diagnosis [n (%)]				
Number	7	7	148	154
I	2 (28.6%)	1 (14.3%)	28 (18.9%)	19 (12.3%)
II	5 (71.4%)	3 (42.9%)	29 (19.6%)	44 (28.6%)
III	0	3 (42.9%)	91 (61.5%)	90 (58.4%)
IV	0	0	0	0
Missing	0	0	0	1 (0.6%)
Prior chemotherapy [n (%)]				
Number	7	7	148	154
Yes	7 (100%)	7 (100%)	144 (97.3%)	148 (96.1%)
No	0	0	0	0
Missing	0	0	4 (2.7%)	6 (3.9%)

Source data: Module 2.7.3.3, Table 8、Table 10、Table 11

AMD3100-3101 試験：

年齢（平均値は G + plerixafor 群 55.1 歳、G + placebo 群 57.5 歳）及び性別（男性は G + plerixafor 群 100/150 名[66.7%]、G + placebo 群 102/148 名[68.9%]）であり、両投与群で患者の大多数は白人（G + plerixafor 群 136/150 名[90.7%]、G + placebo 群 140/148 名[94.6%]）であった。年齢に若干の相違がみられたが、試験成績に影響するものではなく、概ね両投与群で同様であった。

ステージ IV の患者は G + plerixafor 群 86/150 名（57.3%）が G + placebo 群 61/148 名（41.2%）に比べて多かった。事前の化学療法を受けていた患者数は試験間及び投与群間で同様であった（96.7%～94.6%）。

ACT12781 試験：

年齢（平均値は G + plerixafor 群 56.2 歳、G 単独群 57.5 歳）及び性別（男性は G + plerixafor 群 11/16 名[68.8%]、G 単独群 12/16 名[75.0%]）は両投与群で同様であった。

大多数の患者がステージ III 及び IV であった。すべての患者が事前の化学療法を受けていた。

国内第 2 相試験（ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の NHL 患者におけるベースラインの人口統計学的特性及び患者特性は同様であった。

表 7 - 国内第 2 相試験（ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の NHL 患者におけるベースラインの患者特性の要約-有効性解析対象集団-

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=148)
Age (Years)				
Number	16	16	150	148
Mean (SD)	56.2 (10.0)	57.5 (11.7)	55.1 (10.9)	57.5 (10.3)
Median	55.5	63.0	56.0	59.0
Min : Max	39 : 73	27 : 70	29 : 75	22 : 75
Sex [n (%)]				
Number	16	16	150	148
Male	11 (68.8%)	12 (75.0%)	100 (66.7%)	102 (68.9%)
Female	5 (31.3%)	4 (25.0%)	50 (33.3%)	46 (31.1%)
Race [n (%)]				
Number	16	16	150	148
Caucasian	0	0	136 (90.7%)	140 (94.6%)
African-American	0	0	6 (4.0%)	1 (0.7%)
Asian	16 (100%)	16 (100%)	2 (1.3%)	2 (1.4%)
Hispanic/Latino	0	0	5 (3.3%)	4 (2.7%)
Other	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=148)
Stage of disease at the initial diagnosis [n (%)]				
Number	16	16	150	148
I	0	1 (6.3%)	15 (10.0%)	10 (6.8%)
II	2 (12.5%)	2 (12.5%)	15 (10.0%)	32 (21.6%)
III	2 (12.5%)	4 (25.0%)	29 (19.3%)	44 (29.7%)
IV	12 (75.0%)	9 (56.3%)	86 (57.3%)	61 (41.2%)
Missing	0	0	5 (3.3%)	1 (0.7%)
Prior chemotherapy [n (%)]				
Number	16	16	150	148
Yes	16 (100%)	16 (100%)	145 (96.7%)	140 (94.6%)
No	0	0	0	0
Missing	0	0	5 (3.3%)	8 (5.4%)

Source data: Module 2.7.3.3, Table 9、Table 12、Table 13

4.4 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 及び AMD3100-3101）と国内第 2 相試験（ACT13710 及び ACT12781）で共通の有効性評価項目の比較

本項では、評価資料とした 4 試験（AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験）における以下の共通の有効性評価項目の結果を示す。その他の評価項目の結果については4.5項、[Module 2.7.3.3.4]、Module 2.7.6 及び各 CSR に示す。

- MM 患者を対象とした AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験における共通の有効性評価項目
  - アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数が 6×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合
  - アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が最小目標採取数である 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合
  - CD34 陽性細胞が目標数 6×10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数
  - 4 日目の朝から 5 日目の朝までの末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（比）
- NHL 患者を対象とした AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験における共通の有効性評価項目
  - アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数が 5×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合
  - アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が最小目標採取数である 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合

- CD34 陽性細胞が目標数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数
- 4 日目の朝から 5 日目の朝までの末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（比）

4.4.1 目標とする CD34 陽性細胞数の採取

国内第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）の MM 患者及び NHL 患者において目標とする CD34 陽性細胞数に到達した患者の割合を表 8、表 9 、 表 10及び表 11 に示す。

4.4.1.1 アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞が 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合（MM 患者における主要評価項目）

AMD3100-3102 試験：

治療の成功（すなわち、アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達した患者の割合は、G＋plerixafor 群が G＋placebo 群に比べて有意に高かった（それぞれ 71.6%、34.4%）。治療効果（割合の投与群間差）は 37.2%で統計学的に有意であった（95% CI＝25.94%～48.47%、$p < 0.001$ 、ベースラインの血小板数で調整した Cochran-Mantel- Haenszel 検定）。

ACT13710 試験：

アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上の採取に到達した患者は、G＋plerixafor 群で 5/7 名（71.4%）であったが、G 単独群では CD34 陽性細胞が目標採取数に到達した患者はいなかった（0/7 名）。G＋plerixafor 群の 2 名について、1 名は CD34 陽性細胞数が 5 × 10^6 cells/kg を超えており、残りの 1 名も 4.95 × 10^6 cells/kg に達したが、2 名とも有害事象以外の理由で試験を中止したため（4.3.1項）、目標採取数に到達しなかった。

治療の成功（すなわち、アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達した患者の割合は日本人 MM 患者でも G＋plerixafor 群で高いことが示され、海外試験と同様であった。

表 8 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者においてアフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数が 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 - 有効性解析対象集団 –

	ACT13710		AMD3100-3102	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=148)	G + Placebo (N=154)
Reached target CD34+ collection	5 (71.4%)	0	106 (71.6%)	53 (34.4%)
95% CI[a]	(29.04% to 96.33%)	(0.00% to 40.96%)	(63.64% to 78.72%)	(26.96% to 42.49%)
Failure to reach target CD34+ collection	2 (28.6%)	7 (100.0%)	42 (28.4%)	101 (65.6%)
Percent difference (GP - G)	71.4%		37.2%	
95% CI[b]	(21.23% to 100.00%)		(25.94% to 48.47%)	
P-value[c]			<0.001	

a) Clopper-Pearson Exact method or normal approximation
b) Exact method with Farrington-Manning score statistics
c) Cochran-Mantel- Haenszel test stratified by baseline PLT count (< 200 x 10^9/L, ≥ 200 x 10^9/L)
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/eff_aphreach6_r_t_mm3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aphreach6_r_t_mm3102_i.rtf (31JUL2015 - 12:52)

4.4.1.2 アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合（NHL 患者における主要評価項目）

AMD3100-3101 試験：

治療の成功（すなわち、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達した患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて有意に高かった（それぞれ 59.3%、19.6%）。治療効果（割合の投与群間差）は 39.7%で統計学的に有意であった（95% CI = 28.63%～50.84%、$p < 0.001$ 、ピアソンのカイ二乗検定）。

ACT12781 試験：

アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上の採取に到達した患者は、G + plerixafor 群で 9/16 名（56.3%）であったが、G 単独群では CD34 陽性細胞が目標採取数に到達した患者は 1/16 名（6.3%）であった。

治療の成功（すなわち、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達した患者の割合は日本人 NHL 患者でも G + plerixafor 群で高いことが示され、海外試験と同様であった。

表 9 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者においてアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数が 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 - 有効性解析対象集団 -

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	G alone (N=16)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=148)
Reached target CD34+ collection	9 (56.3%)	1 (6.3%)	89 (59.3%)	29 (19.6%)
95% CI[a]	(29.88% to 80.25%)	(0.16% to 30.23%)	(51.02% to 67.27%)	(13.53% to 26.91%)
Failure to reach target CD34+ collection	7 (43.8%)	15 (93.8%)	61 (40.7%)	119 (80.4%)
Percent difference (GP - G)	50.0%		39.7%	
95% CI[b]	(17.88% to 82.12%)		(28.63% to 50.84%)	
P-value[c]			<0.001	

a) Clopper-Pearson Exact method or normal approximation
b) Exact method with Farrington-Manning score statistics
c) Pearson chi-square test
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/eff_aphreach5_r_t_nhl_3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aphreach5_r_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:59)

4.4.1.3 アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合（MM 患者及び NHL 患者における副次評価項目）

AMD3100-3102 試験：

治療の成功（すなわち、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達した患者の割合は、G + plerixafor 群 95.3%、G + placebo 群 88.3%であった。推定される治療効果（割合の投与群間差）は 7.0%で統計学的に有意であった（95% CI = 0.74%～13.18%、p = 0.031、ベースラインの血小板数で調整した Cochran-Mantel- Haenszel 検定）。

ACT13710 試験：

アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、G + plerixafor 群 100.0%（7/7 名）、G 単独群 85.7%（6/7 名）であった。G 単独群の 1 名は十分な数の CD34 陽性細胞（4.2.1項参照）を採取できずレスキュー療法に移行した。当該患者はレスキュー療法中、アフェレーシス 2 日のみで 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した。

最小目標採取数（すなわち、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達した患者の割合は日本人 MM 患者でも G + plerixafor 群で高いことが示され、海外試験と同様であった。

表 10 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者においてアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数が 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 - 有効性解析対象集団 –

	ACT13710		AMD3100-3102	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=148)	G + Placebo (N=154)
Reached target CD34+ collection	7 (100.0%)	6 (85.7%)	141 (95.3%)	136 (88.3%)
95% CI[a]	(59.04% to 100.00%)	(42.13% to 99.64%)	(90.50% to 98.08%)	(82.16% to 92.92%)
Failure to reach target CD34+ collection	0	1 (14.3%)	7 (4.7%)	18 (11.7%)
Percent difference (GP - G)	14.3%		7.0%	
95% CI[b]	(-12.70% to 41.27%)		(0.74% to 13.18%)	
P-value[c]			0.031	

a) Clopper-Pearson Exact method or normal approximation
b) Exact method with Farrington-Manning score statistics
c) Cochran-Mantel- Haenszel test stratified by baseline PLT count (< 200 x 10^9/L, ≥ 200 x 10^9/L)
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/eff_aphreach2_r_t_mm3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aphreach2_r_t_mm3102_i.rtf (31JUL2015 - 12:51)

AMD3100-3101 試験：

治療の成功（すなわち、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達した患者の割合は、G + plerixafor 群 86.7%、G + placebo 群 47.3%であった。推定される治療効果（割合の投与群間差）は 39.4%で統計学的に有意であった（95% CI = 28.70%～50.04%、p = 0.001、医療機関で調整した Cochran-Mantel- Haenszel 検定）。

ACT12781 試験：

アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、G + plerixafor 群 93.8%（15/16 名）、G 単独群 31.3%（5/16 名）であった。

最小目標採取数（すなわち、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達した患者の割合は日本人 NHL 患者でも G + plerixafor 群で高いことが示され、海外試験と同様であった。

表 11 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者においてアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数が 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 - 有効性解析対象集団 -

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	G alone (N=16)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=148)
Reached target CD34+ collection	15 (93.8%)	5 (31.3%)	130 (86.7%)	70 (47.3%)
95% CI[a]	(69.77% to 99.84%)	(11.02% to 58.66%)	(80.16% to 91.66%)	(39.04% to 55.66%)
Failure to reach target CD34+ collection	1 (6.3%)	11 (68.8%)	20 (13.3%)	78 (52.7%)
Percent difference (GP - G)	62.5%		39.4%	
95% CI[b]	(28.95% to 96.05%)		(28.70% to 50.04%)	
P-value[c]			<0.001	

a) Clopper-Pearson Exact method or normal approximation
b) Exact method with Farrington-Manning score statistics
c) Cochran-Mantel- Haenszel test stratified by study center
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/eff_aphreach2_r_t_nhl3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aphreach2_r_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:59)

4.4.2 目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数

国内第 2 相試験（ACT13710 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の MM 患者において目標とする CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達するまでの日数を表 12 に示す。

AMD3100-3102 試験：

Kaplan-Meier 推定法に基づく目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数（中央値）は、G + plerixafor 群 1.0 日、G + placebo 群 4.0 日であった。目標に到達した患者の割合（累積成功確率の推定値）は、すべての時点で G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて高かった。治療群及びベースラインの血小板数で調整した Cox 比例ハザードモデルで、アフェレーシス 4 日以内で目標とする CD34 陽性細胞数に到達する可能性は、G + plerixafor を投与された患者が G + placebo を投与された患者に比べて 2.5 倍高かった（ハザード比 = 2.539、95% CI = 1.874～3.441、p < 0.001、Log-rank 検定）。

ACT13710 試験：

G+plerixafor 群 7 名のうち 5 名が、アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した。一方、G 単独群ではアフェレーシス 4 日以内で目標とする細胞数に到達した患者はいなかった。

治療の成功（すなわち、アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達するまでのアフェレーシス日数の短縮が日本人 MM 患者でも示され、海外試験と同様であった。

表 12 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者において目標とする CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数 - 有効性解析対象集団 –

	ACT13710		AMD3100-3102	
	G + Plerixafor (N=7)	**G (N=7)**	**G + Plerixafor (N=144)**	**G + Placebo (N=150)**
Overall				
Number of events, n(%)	5 (71.4%)	0 (0.0%)	112 (77.8%)	79 (52.7%)
Median day to reach the target CD34+ collection (95% CI)	2.0 (NC to NC)	NC (NC to NC)	1.0 (1.00 to 2.00)	4.0 (3.00 to NC)
Number of patient at risk				
Apheresis day 1	7	7	144	150
Apheresis day 2	5	7	54	124
Apheresis day 3	0	7	15	86
Apheresis day 4	0	7	7	58
Cumulative number of patient who reached the target CD34+ collection				
Apheresis day 1	1	0	78	26
Apheresis day 2	5	0	106	53
Apheresis day 3	5	0	112	71
Apheresis day 4	5	0	112	79
Estimates of cumulative success probability [a]				
Apheresis day 1	0.143	0.000	0.542	0.173
Apheresis day 2	0.829	0.000	0.779	0.353
Apheresis day 3	0.829	0.000	0.868	0.489
Apheresis day 4	0.829	0.000	0.868	0.559
Adjusted Hazard ratio (95% CI)[b]			2.539 (1.874 to 3.441)	
P-value[c]			<0.001	

a) Kaplan-Meier estimates

b) Estimated using Cox proportional Hazard Model with treatment group as the fixed effect, stratified by baseline platelet counts

c) Pairwise Log-rank test of homogeneity between treatment group

Note: Includes all randomized patients receiving study drug and having more than 1 day's worth of apheresis collected cells.

Source data: Module 2.7.3.3.3.2, Table 20

国内第 2 相試験（ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の NHL 患者において目標とする CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達するまでの日数を 表 13 に示す。

AMD3100-3101 試験：

Kaplan-Meier 推定法に基づく目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数（中央値）は、G + plerixafor 群 3.0 日であった。一方、G + placebo 群では半数以上の患者においてアフェレーシス 4 日以内で目標とする細胞数に到達しなかったため、日数の算出ができなかった。目標に到達した患者の割合（累積成功確率の推定値）は、すべての時点で G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて高かった。治療群で調整した Cox 比例ハザードモデルで、アフェレーシス 4 日以内で目標とする CD34 陽性細胞数に到達する可能性は、G + plerixafor を投与された患者が G + placebo を投与された患者に比べて 3.64 倍高かった（ハザード比 = 3.643、95% CI = 2.394～5.545、p < 0.001、Log-rank 検定）。

ACT12781 試験：

目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数（中央値）は、G + plerixafor 群 3.5 日であった。一方、G 単独群ではアフェレーシス 4 日以内で目標とする細胞数に到達した患者は 1 名のみであった。目標に到達した患者の割合（累積成功確率の推定値）は、すべての時点で G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて高かった。

治療の成功（すなわち、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上の動員）に到達するまでのアフェレーシス日数の短縮が日本人 NHL 患者でも示され、海外試験と同様であった。

表 13 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者において目標とする CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの日数 - 有効性解析対象集団 -

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=142)
Overall				
Number of events, n(%)	9 (56.3%)	1 (6.3%)	89 (60.5%)	29 (20.4%)
Median day to reach the target CD34+ collection (95% CI)	3.5 (3.00 to NC)	NC (NC to NC)	3.0 (2.00 to 4.00)	NC (NC to NC)
Number of patient at risk				
Apheresis day 1	16	16	147	142
Apheresis day 2	14	14	102	134
Apheresis day 3	12	12	59	81
Apheresis day 4	5	8	43	62

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=142)
Cumulative number of patient who reached the target CD34+ collection				
Apheresis day 1	2	0	41	6
Apheresis day 2	4	1	71	20
Apheresis day 3	8	1	81	27
Apheresis day 4	9	1	89	29
Estimates of cumulative success probability [a]				
Apheresis day 1	0.125	0.000	0.279	0.042
Apheresis day 2	0.250	0.071	0.491	0.142
Apheresis day 3	0.500	0.071	0.577	0.216
Apheresis day 4	0.600	0.071	0.656	0.242
Adjusted Hazard ratio (95% CI)[b]			3.643 (2.394 to 5.545)	
P-value[c]			<0.001	

a) Kaplan-Meier estimates
b) Estimated using Cox proportional Hazard Model with treatment group
c) Log-rank test of homogeneity between treatment group
Note: Includes all randomized patients receiving study drug and having more than 1 day's worth of apheresis collected cells and not receiving Rituxan for 3101 study.
Source data: Module 2.7.3.3.3.2, Table 21

4.4.3 動員細胞数の増加倍数

増加倍数の計測の期間は、4 日目の朝（G-CSF 投与直前）から 5 日目の朝（G-CSF 及び初回アフェレーシス実施前）までの 24 時間で、4 日目の夜（初回アフェレーシスの 10～11 時間前）に plerixafor 又はプラセボを初回投与した。

国内第 2 相試験（ACT13710 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の MM 患者における 4 日目の朝から 5 日目の朝までの末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（比）を表 14 に示す。

AMD3100-3102 試験：

4 日目、plerixafor 又はプラセボ初回投与前の末梢血 CD34 陽性細胞数は両投与群で同様であった。5 日目（初回投与 10～11 時間後）、末梢血 CD34 陽性細胞数（平均値）は G＋plerixafor 群（143.33 cells/μL）の方が G＋placebo 群（67.26 cells/μL）に比べて有意に多かった（$p < 0.001$）。さらに、4 日目から 5 日目までの増加倍数（中央値）は、G＋plerixafor 群（4.85 倍）が G＋placebo 群（1.70 倍）に比べて有意に大きかった（$p < 0.001$、ベースラインの血小板数で調整した共分散分析）。

ACT13710 試験：

5 日目（初回投与 9～12 時間後）、末梢血 CD34 陽性細胞数（平均値）は G＋plerixafor 群（74.69 cells/μL）が G 単独群（28.52 cells/μL）に比べて多かった。さらに、4 日目から 5 日目までの増加倍数（中央値）は G＋plerixafor 群（5.01 倍）が G 単独群（1.95 倍）に比べて大きかった。

表 14 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者における末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）及び 4 日目の朝から 5 日目の朝までの増加倍数の要約 - 有効性解析対象集団 –

	ACT13710		AMD3100-3102[a]	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=122)	G + Placebo (N=123)
Peripheral blood CD34+ cells (cells/uL)				
At Day 4 morning				
Number	7	7	122	123
Mean (SD)	12.70 (3.95)	23.60 (16.19)	32.49 (43.22)	34.28 (43.62)
GeoMean (CV)	12.08 (31.134)	18.62 (68.614)	20.59 (133.017)	20.87 (127.219)
Median	13.52	16.70	22.43	20.10
Min : Max	6.5 : 17.9	6.2 : 47.7	1.0 : 324.5	2.6 : 243.0
At Day 5 morning				
Number	7	7	121	122
Mean (SD)	74.69 (34.15)	28.52 (12.42)	143.33 (151.57)	67.26 (185.86)
GeoMean (CV)	68.57 (45.716)	26.24 (43.563)	101.94 (105.748)	33.43 (276.325)
Median	68.09	29.08	109.00	33.00
Min : Max	41.9 : 123.8	13.2 : 50.7	0.1 : 1291.7	1.2 : 2002.4
Relative increase from Day 4 morning				
Number	7	7	120	121
Mean (SD)	5.96 (1.98)	1.59 (0.73)	6.49 (6.85)	2.46 (7.31)
GeoMean (CV)	5.68 (33.260)	1.41 (46.145)	5.28 (105.602)	1.66 (297.739)
Median	5.01	1.95	4.85	1.70
Min : Max	3.4 : 8.9	0.6 : 2.5	0.3 : 70.1	0.1 : 81.7

a) Includes all randomized patients receiveing any fraction of study treatment and having CD34+ data on Days 4 and at least one of Days 5-8.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/eff_vbcd34_r_t_mm3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_vbcd34_r_t_mm3102_i.rtf (31JUL2015 - 12:52)

国内第 2 相試験（ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の NHL 患者における 4 日目の朝から 5 日目の朝までの末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（比）を表 15 に示す。

AMD3100-3101 試験：

4 日目、plerixafor 又はプラセボ初回投与前の末梢血 CD34 陽性細胞数は両投与群で同様であった。5 日目（初回投与 10～11 時間後）、末梢血 CD34 陽性細胞数（平均値）は G＋plerixafor 群（53.18 cells/μL）の方が G＋placebo 群（19.65 cells/μL）に比べて有意に多かった（$p < 0.001$）。さらに、4 日目から 5 日

目までの増加倍数（中央値）は、G＋plerixafor 群（5.00 倍）が G＋placebo 群（1.40 倍）に比べて有意に大きかった（p＜0.001、医療機関で調整した共分散分析）。

ACT12781 試験：

5 日目（初回投与 9～12 時間後）、末梢血 CD34 陽性細胞数（平均値）は G＋plerixafor 群（38.03 cells/μL）が G 単独群（18.75 cells/μL）に比べて多かった。さらに、4 日目から 5 日目までの増加倍数（中央値）は G＋plerixafor 群（5.82 倍）が G 単独群（1.92 倍）に比べて大きかった。

表 15 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者における末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）及び 4 日目の朝から 5 日目の朝までの増加倍数の要約 - 有効性解析対象集団 -

	ACT12781		AMD3100-3101[a]	
	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	G + Plerixafor (N=131)	G + Placebo (N=124)
Peripheral blood CD34+ cells (cells/uL)				
At Day 4 morning				
Number	16	16	127	120
Mean (SD)	7.00 (6.02)	11.12 (9.74)	12.39 (12.13)	12.95 (18.70)
GeoMean (CV)	4.10 (86.013)	6.50 (87.635)	7.35 (97.873)	7.14 (144.431)
Median	6.28	10.01	7.80	8.00
Min : Max	0.4 : 21.9	0.5 : 34.9	0.2 : 60.5	0.4 : 154.4
At Day 5 morning				
Number	16	16	129	119
Mean (SD)	38.03 (30.87)	18.75 (14.46)	53.18 (47.43)	19.65 (23.75)
GeoMean (CV)	26.41 (81.179)	12.09 (77.135)	34.37 (89.199)	11.02 (120.888)
Median	30.21	14.22	36.00	13.00
Min : Max	1.5 : 126.9	0.9 : 41.3	0.5 : 206.0	0.2 : 165.0
Relative increase from Day 4 morning				
Number	16	16	125	117
Mean (SD)	7.95 (5.42)	2.06 (0.94)	6.13 (5.37)	1.91 (1.53)
GeoMean (CV)	6.44 (68.222)	1.86 (45.691)	4.89 (87.624)	1.58 (79.956)
Median	5.82	1.92	5.00	1.40
Min : Max	1.4 : 22.3	0.9 : 3.8	0.6 : 49.8	0.2 : 13.0

a) Includes all randomized patients receiveing any fraction of study treatment and having CD34+ data on Days 4 and at least one of Days 5-8 and not receiving Rituxan for 3101 study.
Note: the patients with the value of 0 were excluded from the analysis.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/eff_vbcd34_r_t_nhl3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_vbcd34_r_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 3:00)

4.5 その他の有効性評価項目

国内第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）における有効性の観察期間は、動員／アフェレーシス後の大量化学療法及び移植の期間を対象としなかったため、本項では海外第 3 相試験

（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）の結果を示す。詳細な結果は[Module 2.7.6.2.9、Module 2.7.6.2.12]及び CSR に示す。

4.5.1 移植及び移植細胞の生着率

4.5.1.1 HSC 移植

移植を実施するため十分な数の CD34 陽性細胞を採取することは、移植過程において重要な達成目標である。移植可能な最小細胞数に到達できない場合、根治的大量化学療法を施行できないため、患者の状態や罹患している疾患の種類を考えると、結果として予後不良となり長期生存の可能性が下がる。

AMD3100-3102 試験：

移植を受けた患者は G＋plerixafor 群 96%（142/148 名）、G＋placebo 群 88%（136/154 名）であった。移植を受けた患者のうち、大多数はアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上を採取された（G＋plerixafor 群 94%［139/148 名］、G＋placebo 群 82%［127/154 名］）。4 日以内で最小細胞数の基準に到達できなかった 12 名が移植を受けたが、その内訳は、追加の動員レジメンを受けることにより CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した（G＋placebo 群 5 名）、治験責任医師の判断により CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 未満で移植を実施した（G＋plerixafor 群 2 名、G＋placebo 群 3 名）、又は追加の動員レジメンを受けたが CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg に到達せず治験責任医師の判断により移植を実施した（G＋plerixafor 群 1 名、G＋placebo 群 1 名）、のいずれかであった　[Module 2.7.3.3.4.1.1、表 24]。

AMD3100-3101 試験：

移植を受けた患者は G＋plerixafor 群 90%（135/150 名）、G＋placebo 群 55%（82/148 名）であった。移植を受けた患者のうち、大多数はアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上を採取された（G＋plerixafor 群 96%［129/135 名］、G＋placebo 群 79%［65/82 名］）。

4 日以内で最小細胞数の基準に到達できなかった 22 名（G＋plerixafor 群 6 名、G＋placebo 群 16 名）が移植を受けた。そのうち 10 名（G＋plerixafor 群 2 名、G＋placebo 群 8 名）が追加の動員レジメンを受けることにより CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した。G＋placebo 群 1 名で、治験責任医師の判断により CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 未満で移植を実施した [Module 2.7.3.3.4.1.1、表 25]。

4.5.1.2 多核白血球及び血小板の生着率と生着までの時間

PMN 及び PLT の生着の成功並びに生着までの期間は造血機能回復に関する重要な評価項目であり、HSC 動員について治験薬（plerixafor）の有効性を明らかにする場合、これらの評価項目を検討する必要がある。

初回に成功した移植の経過は MM 患者及び NHL 患者で比較的一定しており、PMN は通常移植後 12 日までに生着するが、遅れて移植後 21 日に生着することもある (11)(12)。PLT の生着は PMN より多様

だが、通常 PML 生着から約 1 週間遅れて生着する。移植と生着の期間が短縮できれば感染症及び出血リスクの高い期間が短縮され、重篤な出血及び感染症にかかる危険性を軽減することができる。

PMN 生着:

AMD3100-3102 試験において、G＋plerixafor 群で移植を受けた 142 名のうち 141 名（99.3%）、G＋placebo 群で移植を受けた 136 名のうち 136 名（100%）が PMN の生着に成功した。G＋plerixafor 群で生着が認められなかった 1 名は移植の 10 日後に死亡した。Kaplan-Meier 推定法に基づく PMN 生着までの期間（中央値）はいずれの投与群も 11.0 日であった（[Module 2.7.3.3.4.1.2、表 26]）。

AMD3100-3101 試験においては、G＋plerixafor 群及び G＋placebo 群で移植を受けた全例（100%）が PMN の生着に成功した。Kaplan-Meier 推定法に基づく PMN 生着までの期間（中央値）はいずれの投与群も 10.0 日であった（[Module 2.7.3.3.4.1.2、表 27]）。

PLT 生着:

AMD3100-3102 試験において、G＋plerixafor 群で移植を受けた 142 名のうち 141 名（99.3%）、G＋placebo 群で移植を受けた 136 名のうち 135 名（99.3%）が PLT の生着に成功した。生着が認められなかった 2 名は、いずれも死亡した（1 名は移植の 10 日後、1 名は移植の 13 日後）。生着までの期間（中央値）はいずれの投与群も 18.0 日であった（[Module 2.7.3.3.4.1.2、表 28]）。

AMD3100-3101 試験において、G＋plerixafor 群で移植を受けた 135 名のうち 132 名（97.8%）、G＋placebo 群で移植を受けた 82 名のうち 81 名（98.8%）が PLT の生着に成功した。G＋plerixafor 群で生着が認められなかった 3 名のうち、2 名は生着前に死亡し、1 名は生着に成功したものの移植後 4 か月以上かかった。G＋placebo 群の 1 名は生着前に死亡した。生着までの期間（中央値）はいずれの投与群も 20.0 日であった（[Module 2.7.3.3.4.1.2、表 29]）。

AMD3100-3102 試験において、両投与群で PMN の生着率は 99%超、PLT の生着率は 99%超であった。AMD3100-3101 試験においても、両投与群で PMN の生着率は 100%、PLT の生着率はほぼ 98%であった。これらの結果は AMD3100-2101 試験のデータからも裏付けられている（[Module 2.7.6.2.15]）。

G＋plerixafor により動員された採取物を用いた移植で、PMN 及び PLT 生着の成功率はほぼ 100%であり、PMN 及び PLT 生着までの期間においても、G＋plerixafor 群及び G＋placebo 群の間に臨床的意味のある相違はなく、plerixafor 投与は動員された HSC の生着能に影響を与えないことが示された。AMD3100-3102 試験において、いずれの投与群も PMN 及び PLT 生着までの期間（中央値）はそれぞれ 11 日及び 18 日であり、AMD3100-3101 試験では 10 日及び 20 日であった。

G＋plerixafor 群では G＋placebo 群より多くの CD34 陽性細胞が採取されたが、移植で実際に注入された幹細胞の数は両投与群で同様であり、生着までの期間に差が生じることは期待されなかった。移植する細胞数は治験責任医師により決められ、一部の医師は再発した場合の 2 回目、3 回目の移植用

に細胞を保存することを選択した（移植の手順は、治験実施医療機関の標準手順に従って実施することが許可された）。AMD3100-2101 試験における生着までの期間も同様であった（[Module 2.7.6.2.15]）。

4.5.2 移植細胞の定着（Graft durability）

移植した細胞の定着（graft durability）も HSC を用いた造血機能の回復に関する重要な評価項目である。移植細胞の定着は重度の感染症や疾病の再発によって脅かされる。このような明らかな生着不全がない場合、移植細胞の定着は注入された HSC の長期自己複製能によって確認される。

AMD3100-3102 試験において、G＋plerixafor 群で移植細胞の定着が維持された患者の割合は、移植後 100 日で 98.6%（140/142 名）、6 か月で 98.5%（133/135 名）、12 か月で 99.2%（127/128 名）であった。G＋placebo 群で移植細胞の定着が維持された患者の割合は、移植後 100 日で 97.8%（133/136 名）、6 か月で 98.4%（125/127 名）、12 か月で 99.2%（119/120 名）であった。3 つの評価時点で、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（[Module 2.7.3.3.4.2、表 30]）。

AMD3100-3101 試験において、G＋plerixafor 群で移植細胞の定着が維持された患者の割合は、移植後 100 日で 94.8%（128/135 名）、6 か月で 97.6%（120/123 名）、12 か月で 98.2%（110/112 名）であった。G＋placebo 群で移植細胞の定着が維持された患者の割合は、移植後 100 日で 95.1%（78/82 名）、6 か月で 98.7%（77/78 名）、12 か月で 100%（65/65 名）であった。3 つの評価時点で、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（[Module 2.7.3.3.4.2、表 31]）。

4.5.3 生存率、無憎悪期間及び再発率

AMD3100-3102 LTF 試験及び AMD3100-3101 LTF 試験は、第 3 相 AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験で治験薬（プラセボ又は plerixafor）を 1 回以上投与された患者を対象として、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）及び再発率（relapse rates）を評価する長期フォローアップ（LTF）試験であった。

AMD3100-3102LTF 試験：

5 年間の OS の評価で、プラセボ群と plerixafor 群で統計学的に有意な差は認められなかった（Log Rank p = 0.936、Wilcoxon p = 0.970）。5 年間の PFS の評価においても統計学的に有意ではない（Log Rank p = 0.061、Wilcoxon p = 0.138）が、plerixafor 群の PFS がプラセボ群に比べて短い傾向が認められた（[Module 2.7.3.3.4.3、表 32 及び表 33]）。

AMD3100-3102 試験の治療に対する全再発率は、本治験では副次評価項目であった。全再発率は、plerixafor 群（60%）でプラセボ群（42%）より高かった。しかし、この評価項目についてデータ収集の潜在的な限界を考慮すると、全再発率の解析は、AMD3100-3102 試験の患者における実際の再発率を正確に表していない可能性がある（[Module 2.7.3.3.4.3、表 34]）。

AMD3100-3101LTF 試験：

5 年間の OS の評価で、プラセボ群と plerixafor 群で統計学的に有意な差は認められなかった（Log Rank p = 0.273、Wilcoxon p = 0.308）。5 年間の PFS の評価においても統計学的に有意な差は認められなか

った（Log Rank p = 0.343、Wilcoxon p = 0.396）（[Module 2.7.3.3.4.3、表 35 及び表 36]）。全再発率は、plerixafor 群（33%）でプラセボ群（35%）であったが、この評価項目についてデータ収集の潜在的な限界を考慮すると、全再発率の解析は、AMD3100-3101 試験の患者における実際の再発率を正確に表していない可能性がある（[Module 2.7.3.3.4.3、表 37]）。

なお、両治験は、治験組入れから 60 か月の来院までの期間に plerixafor を投与しない観察試験であったため、安全性解析は実施しなかった。

4.6 部分集団及び特別な状況下における有効性

4.6.1 動員不良患者（poor mobilizers）

Plerixafor の臨床試験では、主に第一選択の動員治療レジメンとして G-CSF と併用投与した plerixafor が検討されているが、動員不良患者（poor mobilizers）を対象とした検討も行われている。一般的に動員の程度を評価するパラメータの設定が様々であるため、動員「不良」の定義は多様である（末梢血 CD34 陽性細胞の最大値、アフェレーシスによる累積採取数又は単に自家末梢血幹細胞移植実施の候補となる患者の割合）。CD34 陽性細胞動員の成功及びアフェレーシスによる適切な採取量を定義する様々な基準が提案されているが、これらのデータを解析して互いに比較することは困難である (52)。

「動員不良患者」の集団は 2 つのグループ、すなわち、結果的にアフェレーシスで十分な数の細胞を採取できなかった患者、及び末梢血 CD34 陽性細胞数が少ないか、ときに総白血球数のような他のサロゲートマーカーからアフェレーシスで十分な数の細胞を採取できないと予測される患者から構成される。一般的に動員不良患者を予測することは困難であるが、アフェレーシス前の末梢血 CD34 陽性細胞数が指標としてしばしば用いられている (52)(53)。

AMD3100-2102 試験は、動員不良が確定している MM 患者（A 群 10 名）又は動員不良が予測される MM 患者（B 群 10 名）の 20 名を対象に G + plerixafor の有効性を検討した。これらの患者は過去の動員で移植に必要な十分な数の CD34 陽性細胞（通常は 2×10^6 cells/kg 以上）を採取できなかった（動員不良患者）又は移植に不十分な 1×10^6 cells/kg 未満の採取であることが予測される（動員不良が予測される患者）患者であった。20 名のうち 8 名（A 群 1 名、B 群 7 名）に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたため、有効性の解析には限界があった。A 群では 1 名で動員不良が確定していなかった。B 群では 10 名のうち 7 名（70.0%）で治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた。ただし、すべての患者における plerixafor 投与前の末梢血 CD34 陽性細胞数は低く、移植に不十分な 1×10^6 cells/kg 未満の採取であることが予測された動員不良患者であった。

Plerixafor の有効性は、末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数比（fold increase）及びアフェレーシスによる採取量で評価した。Plerixafor 投与前の末梢血 CD34 陽性細胞数が低値であったことから、いずれの患者も G-CSF 単独で十分に動員できなかったことが示された。plerixafor 初回投与後の末梢血 CD34 陽性細胞数（中央値）は、全体で 3.0 倍増加した（A 群 4.0 倍、B 群 3.0 倍）。Plerixafor 投与後、アフェレーシスによる CD34 陽性細胞数の累積が 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、A 群 10 名のうち 7 名（70.0%）、B 群 10 名のうち 8 名（80.0%）であった。Plerixafor 投与前の末梢血 CD34 陽性細胞数が低値であったことから、plerixafor を投与しなければ、すべての患者で動員が成功していなかったことが示唆された。

CD34 陽性細胞が 2×10^6 cells/kg 以上採取された患者は、20 名のうち 15 名であった。20 名のうち幹細胞移植が 17 名に対して行われ、2 回目の移植が 11 名に対して行われた。移植後 21 日以内に PMN の生着が確認された患者は 17 名のうち 16 名（94.1%）で、1 名は移植後 23 日で確認された。移植後 21 日以内に PLT の生着が確認された患者は 17 名のうち 12 名（70.6%）であった。

本治験の結果から、G + plerixafor 投与は、動員不良が確定している又は動員不良が予測される MM 患者における自家造血幹細胞移植おいても有効である可能性が示された。これらの部分集団の患者における有効性及び安全性パラメータの評価を[Module 2.7.3.2.2.2]、[Module 2.7.6.2.16]及び 2102 試験 CSR[Module 5.3.5.2-2]に示す。

4.6.2　レスキュー療法を受けた患者（rescue patients）

AMD3100-3102 試験で、7 名が移植に必要な最小細胞数に到達できず、非盲検のレスキュー療法に移行した。7 名全員が二重盲検試験で G + placebo 群の患者であった。7 名全員が移植を受け、4/7 名がタンデム移植を受けた。

レスキュー療法中、レスキュー療法を受けた患者 7/7 名（100%）がアフェレーシス 4 日以内で最小の目標値である 2×10^6 cells/kg 以上に到達した。7 名のうち 2 名（28.6%）がアフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上（主要評価項目）に到達した。7 名のうち 3 名（42.9%）がアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上に到達した。レスキュー療法を受けた患者のうち、6/7 名はタンデム移植が計画されており、そのうち 4/6 名（全体で 5/7 名）はレスキュー療法中にアフェレーシス 4 日以内で 4×10^6 cells/kg 以上が採取され、タンデム移植に必要な最小数を上回った（[Module 2.7.6.2.9]及び 3102 試験 CSR[Module 5.3.5.1-2]）。

なお、国内試験（ACT13710 試験）で、G 単独群 7 名中 1 名（14.3%）が移植に必要な最小細胞数に到達できず、非盲検のレスキュー療法に移行した。当該患者はレスキュー療法中、アフェレーシス 2 日のみで 6×10^6 cells/kg 以上に到達した（[Module 2.7.6.2.8]及び 13710 試験 CSR[Module 5.3.5.1-1]）。

AMD3100-3101 試験では、G + placebo 群 52 名に対し、G + plerixafor 群で 10 名が移植に必要な最小細胞数に到達できず、非盲検のレスキュー療法に移行した（4.3.1項）。

レスキュー療法中、レスキュー療法を受けた患者 37/62 名（59.7%）がアフェレーシス 4 日以内で最小の目標値である 2×10^6 cells/kg 以上に到達した。内訳は、G + plerixafor 群 4/10 名（40.0%）、G + placebo 群 33/52 名（63.5%）であった。さらに、レスキュー療法を受けた患者 62 名中 7 名（すべて G + placebo

群）がアフェレーシス 4 日以内で 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達した。レスキュー療法を受けた患者における生着率は、3101 試験と類似しており、移植細胞の定着が維持された患者の割合は、移植後 100 日で 92.3%（48/52 名）、6 か月で 93.5%（43/46 名）、12 か月で 90.9%（40/44 名）であった。レスキュー療法を受けた患者において、臨床検査及び臨床上の基準或いは責任医師によって生着不全とされた患者はなかったが、1 名生着遅延がみられた（[Module 2.7.6.2.12]及び 3101 試験 CSR[Module 5.3.5.1-5]）。

なお、国内試験（ACT12781 試験）で、G 単独群 16 名中 5 名（31.3%）が移植に必要な最小細胞数に到達できず、非盲検のレスキュー療法に移行した。レスキュー療法中、アフェレーシス 4 日以内で 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者はなかったが、5 名中 2 名（40.0%）は 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した（[Module 2.7.6.2.11]及び ACT12781 試験 CSR[Module 5.3.5.1-4]）。

これらの成績は、動員不成功患者においても、plerixafor が移植に必要な十分な細胞を収集し、移植を実施、移植後も良好な移植細胞の定着が可能な 2 回目の機会を与えることができることを示しており、動員不成功例における plerixafor の臨床的ベネフィットが明確にされたものと考える。

4.6.3　その他のサブグループ解析

AMD3100-3102 試験の主要評価項目である、アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合について、サブグループ解析を実施した。全体的に、二つの治療群間の差（治療効果）については、年齢（65 歳未満 32.5%、65 歳以上 51.3%）、性別（男性 39.4%、女性 32.6%）又は体重（85 kg 以下 33.1%、86 kg 以上 40.8%）であり、高齢者でやや差があったものの概ね一定であった。なお、AMD3100-3102 試験は患者の大多数が白人であったため、人種及び／又は民族の部分集団の解析による結論には限界がある（[Module 2.7.3.3.5.3、表 38]。詳細は 3102 試験 CSR[Module 5.3.5.1-2]）。

AMD3100-3101 試験の主要評価項目である、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合について、サブグループ解析を実施した。全体的に、二つの治療群間の差（治療効果）については、年齢（65 歳未満 40.8%、65 歳以上 35.3%）、性別（男性 44.4%、女性 30.1%）又は体重（85 kg 以下 29.8%、86 kg 以上 48.1%）であり、体重でやや差があったものの概ね一定であった。なお、AMD3100-3101 試験は患者の大多数が白人であったため、人種及び／又は民族の部分集団の解析による結論には限界がある（[Module 2.7.3.3.5.3、表 39]。詳細は 3101 試験 CSR[Module 5.3.5.1-5]）。

4.7　　有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

健康被験者、NHL 患者及び MM 患者を対象とした開発初期の臨床試験から得られた PD 及び安全性プロファイルに基づいて plerixafor の投与量 240 µg/kg が選択された。

4.7.1 有効性（薬力学）

4.7.1.1 健康被験者における plerixafor 単独投与

外国人健康被験者（AMD3100-1002 試験）において G-CSF を併用せずに plerixafor（40～240 μg/kg）を単回皮下投与したとき、末梢血 CD34 陽性細胞数はベースラインから用量に対応して増加した。Plerixafor 投与後 6～9 時間で末梢血 CD34 陽性細胞の動員が最大となった（3.3.1項、図 1）。

4.7.1.2 健康被験者及びがん患者における plerixafor と G-CSF 併用投与

外国人健康被験者を対象に plerixafor と G-CSF の併用投与を検討した薬力学試験（AMD3100-1003 試験）において plerixafor 投与後 4～18 時間で末梢血 CD34 陽性細胞数が持続的に増加し、投与後 10～14 時間でピークに達した（3.3.2項、図 2）。Plerixafor と G-CSF の併用投与では plerixafor 又は G-CSF の単独投与と比較して末梢血 CD34 陽性細胞数が増加した（[Module 2.7.2.2.3.3.1、図 8]）。

MM 患者又は NHL 患者を対象とした第 2 相試験（proof of principle study：AMD3100-2101 試験）において、plerixafor と G-CSF 併用による動員後のアフェレーシスにより採取した末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/kg）と G-CSF 単独による動員後に採取した末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/kg）との差を評価した。G-CSF 単独と比較してアフェレーシス 1 回あたりの CD34 陽性細胞採取量において plerixafor の用量依存的な増加が認められた。この試験で plerixafor による CD34 陽性細胞採取量の増加は G-CSF 単独と比較して 160 μg/kg で 1.8 倍、 240 μg/kg で 3.4 倍高い効果が得られることが示された（3.3.2項、表 3）。

4.7.2 安全性

Plerixafor 単独投与又は G-CSF と併用投与した試験（AMD3100-1002、AMD3100-1003 及び AMD3100-1004 試験）において、plerixafor の 2 用量（160 μg/kg 及び 240 μg/kg）の安全性プロファイルは類似していた。各用量群の有害事象を発現した被験者の割合は同程度であり、最もよくみられた有害事象はいずれの用量群においても「注射部位紅斑」であった（[Module 2.7.6.2.2]、[Module 2.7.6.2.3] 及び[Module 2.7.6.2.5]）。AMD3100-1005 試験では 240 μg/kg と 320 μg/kg の用量が比較され、有害事象の重症度は用量に依存していた。すなわち、240 μg/kg 群での有害事象はすべて（100%）軽度であったが、320 μg/kg 群では軽度 61%、中等度 39%であった。最もよくみられた有害事象は「注射部位紅斑」及び「錯感覚」で、320 μg/kg 群では 6 名全員に、240 μg/kg 群では 4 名中 1 名（25%）に発現しており、240 μg/kg 群に比べて 320 μg/kg 群に多くみられた。さらに、320 μg/kg 群についてのみ「胸部不快感」が 6 名中 4 名で報告されていた（[Module 2.7.6.2.4]）。

NHL 及び MM 患者を対象に plerixafor と G-CSF を併用した試験（AMD3100-2101 試験）からも過去の臨床成績から予測された範囲内の安全性成績が得られており、plerixafor の良好な忍容性が示されている。25 名の患者全員に 1 件以上の AE が発現し、plerixafor に関連して多くみられた有害事象は胃腸障害（主に下痢）及び局所的な注射部位反応であった。治験薬に関連した重篤な有害事象は認められ

なかった。本治験では、8 名の患者登録後に治験実施計画書が変更され、plerixafor の用量が 160 µg/kg から 240 µg/kg へ、また、 G-CSF 導入日数が 3 日から 4 日に増加された。しかし、各患者は、G-CSF + plerixafor 及び G-CSF 単独の各投与時期において、同じ G-CSF 導入日数であること、多くの解析は各時期内で投与された G-CSF + plerixafor 及び G-CSF 単独投与間の被験者内比較を前提に行っていることから、異なった G-CSF 導入日数の患者も併せて解析した。さらに、各用量群の被験者数が少なく、統計学的に用量群間の解析は適切ではないため、安全性の解析は 2 用量を併せて実施した[Module 2.7.6.2.15]。

4.7.3 臨床開発プログラムのための用量選択

前項までの試験成績から：

- 健康被験者において、plerixafor 単独投与時の作用（CD34 陽性細胞の動員）は、 160 µg/kg に比べて 240 µg/kg で高くかつ遅れたピーク反応を示した。
- 健康被験者において、plerixafor を G-CSF と併用した場合、CD34 陽性細胞のピーク時の平均値及び増加倍数は、160 µg/kg と 240 µg/kg で同程度であり、G-CSF 単独に比べて高かった。
- MM 及び NHL 患者において、plerixafor を G-CSF と併用した場合、アフェレーシス時の CD34 陽性細胞採取量の増加倍数は、160 µg/kg に比べて 240 µg/kg のほうが高かった。
- plerixafor 単独あるいは plerixafor を G-CSF と併用した場合の安全性プロファイルは 160 µg/kg と 240 µg/kg では類似していた。また、健康被験者では有害事象の重症度において 240 µg/kg と 320 µg/kg で用量関連性がみられた。

以上、第 1 相試験及び一つの第 2 相試験から得られた安全性及び有効性（PD）成績に基づいて、その後の臨床開発計画に用いる本剤の用量として 240 µg/kg が選択された。加えて、MM 患者と NHL 患者では移植及び生着の必要な末梢 CD34 陽性細胞数の動員目標値が異なることも考慮して 240 µg/kg が選択された。

4.7.4 腎機能障害患者での用量調節

腎機能障害患者（CL_{CR} ≤50 mL/min）では、plerixafor の用量を腎機能正常被験者に plerixafor 240 µg/kg を投与したときと同程度の全身曝露量が得られる 160 µg/kg に plerixafor の用量を減量することが推奨された。この減量は安全性の観点からの推奨であり、アフェレーシスの細胞収量には影響しないものと考えられている（3.2.5項）。

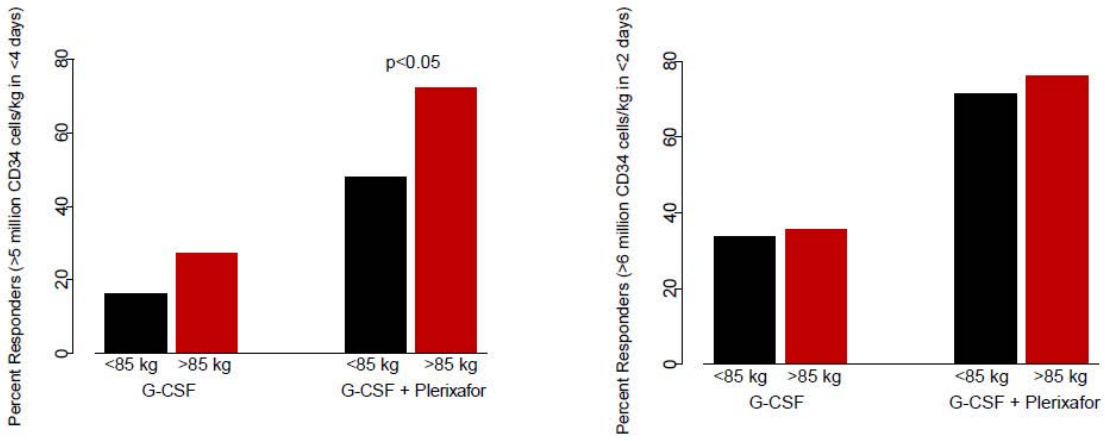
なお、血液透析患者に対する推奨用量は臨床経験が少ないため決まっていない。

4.7.5 体重当たりの用量と固定用量

米国での承認申請後に行われた Clinical Pharmacology Review において、NHL 患者（AMD3100-3101 試験）では、対象患者の体重の中央値（85 kg）より低体重の患者群は、高体重の患者群と比較して主要評価項目であるアフェレーシス実施 4 日以内に 5 ×10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取できた

患者の割合が有意に低く（図 3 の左）、低体重であるほど plerixafor の曝露量も低下するという PPK 解析の結果とも関連している可能性を指摘された（[Module 1.13-2]）。MM 患者では、低体重の患者群と高体重の患者群間にこのような相違はみられなかった（図 3 右）。

図 3 - 低体重（85 kg 未満）及び高体重（85 kg 以上）の患者群での主要評価項目の達成率の比較



このことから、低体重の NHL 患者群における推奨用量の更なる検討のための試験（MOZ11809 試験）が計画された。ジェンザイム社は MOZ11809 試験を計画する際に、上記の報告を考慮し、本剤の承認用量である 0.24 mg/kg を体重 85 kg の患者に投与する用量（20.4 mg）に近い 20 mg/body を固定用量として設定し、体重換算用量（0.24 mg/kg）と比較することとした。対象症例の体重は両群間で個体あたりの用量及び血漿中曝露量に差が生じるように 70 kg 以下とした（すなわち体重換算用量群の本剤投与量は 16.8 mg 以下となる）。なお、plerixafor と G-CSF 投与及びアフェレーシスのスケジュールは AMD3100-3101 試験と同じ設定とした。

この試験の結果から、plerixafor の曝露量（$AUC_{0\text{-}10}$）は固定用量群（20 mg/body）で 3991.2 ng・hr/mL、体重換算用量群（0.24 mg/kg）で 2792.7 ng・hr/mL と、両群間で約 1.4 倍の差が認められたが、CD34 陽性細胞の目標収量である 5×10^6 cells/kg に 4 回以内のアフェレーシスで到達した NHL 患者の割合は、体重換算用量群（0.24 mg/kg）で 54.8%（17/31 名）、固定用量群（20 mg/body）で 60%（18/30 名説明）と、見かけ上、固定用量で若干高い傾向を示したものの統計学的に有意な差は認められなかった。また、固定用量群と体重換算用量群間の安全性プロファイルに相違はなかった。したがって、体重 70 kg 以下の患者におけるリスク対ベネフィット比は用法・用量に影響されず、NHL 患者を対象とした主要試験（AMD3100-3101 試験）での体重換算用量の投与によるリスク対ベネフィット比と同等であると考えられた（[Module 2.7.6.2.14]、[Module 5.3.5.1-7]）

4.7.6 日本人 MM 患者及び NHL 患者に対する用量の妥当性

日本人 MM 患者及び NHL 患者に対する G-CSF 併用における plerixafor 240 μg/kg の妥当性は、日本人健康被験者、MM 患者及び NHL 患者を対象に実施した国内試験（MOZ24211/POP12425 、ACT13710 試験及び ACT12781）から得られた PK、PD、有効性及び安全性成績から確認された。

MOZ24211/POP12425 試験では、日本人健康被験者に対して 3 用量の plerixafor （160、240 及び 400 μg/kg）が G-CSF を併用せずに投与された。その結果、plerixafor の曝露量は外国人健康被験者に比べて低い傾向が認められたが、PD 成績は、外国人健康被験者及び外国人患者の成績とよく一致していた（3.2.3項及び3.3.1項）。

ACT13710 試験は、海外 AMD3100-3102 試験と同様の plerixafor、G-CSF 並びにアフェレーシスのスケジュールにおいて、日本人 MM 患者を対象に plerixafor 240 μg/kg と G-CSF 併用時の有効性及び安全性を評価するために実施された。その結果、以下に示すように有効性及び安全性プロファイルについて日本人と外国人の間で明らかな臨床的に意味のある相違は示されなかった。

- 治療の成功（アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上の動員）した患者の割合は G-CSF 単独群に比べて G-CSF + plerixafor 群が高かった。
- 安全性成績は良好な忍容性を示し、海外において確立している plerixafor と G-CSF 併用時の安全性プロファイルから予測される範囲内であった。
- PK データから、健康被験者と MM 患者で血漿中濃度はよく類似していた。

ACT12781 試験は、海外 AMD3100-3101 試験と同様の plerixafor、G-CSF 並びにアフェレーシスのスケジュールにおいて、日本人 NHL 患者を対象に plerixafor 240 μg/kg と G-CSF 併用時の有効性及び安全性を評価するために実施された。その結果、以下に示すように有効性及び安全性プロファイルについて日本人と外国人の間で明らかな臨床的に意味のある相違は示されなかった。

- 治療の成功（アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5× 10^6 cells/kg 以上の動員）した患者の割合は G-CSF 単独群に比べて G-CSF + plerixafor 群が高かった。
- 安全性成績は良好な忍容性を示し、海外において確立している plerixafor と G-CSF 併用時の安全性プロファイルから予測される範囲内であった。
- PK データから、健康被験者と NHL 患者で血漿中濃度はよく類似していた。

4.7.7 G-CSF の用法

4.7.7.1 異なる G-CSF 製剤の使用

臨床試験では通常単一の G-CSF 製剤（filgrastim）を使用していたが、MOZ00808 試験は、外国人 NHL 患者（25 名）、MM 患者（90 名）及び HL 患者（3 名）を対象とした後期第 3 相試験であり、filgrastim 以外の G-CSF 製剤（lenograstim）を使用した唯一の試験である。

本試験では合計 118 名の被験者が 1 回以上の治験薬が投与された。118 名の被験者のうち、99 名が filgrastim 、15 名が lenograstim、4 名が両剤の投与を受けていた。サブグループ解析の結果を表 16 及び表 17 に示す。NHL 及び HL 患者では CD34 陽性細胞数 $\geq 5 \times 10^6$ cells/kg、MM 患者では CD34 陽性細胞数 $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg を 4 日間以内のアフェレーシスで採取できた患者の割合は MM に対しては 88~89%、NHL に対しては 40~50%であり、G-CSF 製剤間に意味のある相違はなかった。

表 16 - G-CSF（filgrastim）併用による 4 日間以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞数が $\geq 5 \times 10^6$ cells/kg（MM では $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg）に到達した患者の割合（MOZ00808） – FAS -

	NHL (N=20)	HD (N=2)	MM (N=77)	All (N=99)
Patients Undergoing Apheresis	18 (90.0%)	2 (100%)	76 (98.7%)	96 (97.0%)
Patients Achieving Optimum Target Collection Within 4 Days of Apheresis	10 (50.0%)	1 (50.0%)	68 (88.3%)	79 (79.8%)

PGM=DEVOPS/GZ316455/OVERALL/QREG_JP_MOZ00808/REPORT/PGM/eff_t10_3.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t10_3_i.rtf (19NOV2013 - 2:05)

表 17 - G-CSF（lenograstim）併用による 4 日間以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞数が $\geq 5 \times 10^6$ cells/kg（MM では $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg）に到達した患者の割合（MOZ00808） – FAS -

	NHL (N=5)	HD (N=1)	MM (N=9)	All (N=15)
Patients Undergoing Apheresis	4 (80.0%)	1 (100%)	9 (100%)	14 (93.3%)
Patients Achieving Optimum Target Collection Within 4 Days of Apheresis	2 (40.0%)	1 (100%)	8 (88.9%)	11 (73.3%)

PGM=DEVOPS/GZ316455/OVERALL/QREG_JP_MOZ00808/REPORT/PGM/eff_t10_3.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_t10_3_i.rtf (19NOV2013 - 2:05)

4.7.7.2 Plerixafor 投与前までの G-CSF 使用日数

AMD3100-2101 試験は、NHL 患者 15 名及び MM 患者 10 名の計 25 名を対象とした多施設、非盲検、クロスオーバー試験であり、試験の最初、患者は 3 日間の G-CSF 導入後、plerixafor 160 µg/kg と G-CSF（10 µg/kg）が併用投与された。8 名の患者登録後に治験実施計画書が変更され、健康被験者における試験成績から plerixafor の用量が 160 µg/kg から 240 µg/kg へ、また、 G-CSF 導入日数が 3 日から 4 日に増加された（[Module 5.3.5.2-3]、AMD3100-2101 CSR）。結果的に 8 名中 7 名が 3 日間の G-CSF 導

入後、plerixafor 160 µg/kg と G-CSF が投与された。なお、この試験では、G-CSF はアフェレーシス実施と同じ日のアフェレーシス 6 時間前に投与された。

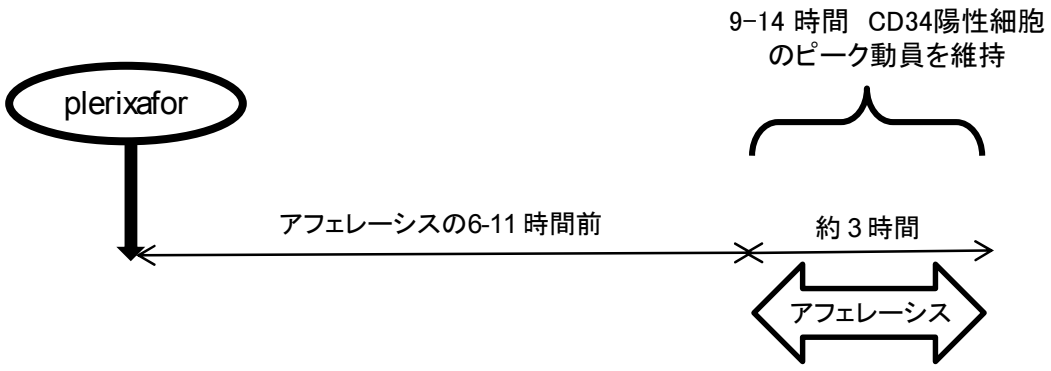
Plerixafor 240 µg/kg と G-CSF の併用時のアフェレーシスの細胞採取量について、G-CSF 導入期間の違い(3 日間と 4 日間)を直接比較したデータはないものの、4 日間導入後に plerixafor 240 µg/kg + G-CSF を使用した場合の平均細胞数（N=17、 8.05 × 10^6 cells/kg）は、3 日間導入後に 160 µg/kg + G-CSF を使用した場合の平均細胞数（N=7、 6.91 × 10^6 cells/kg）よりやや高い傾向であった (54)。

G-CSF 3 日間導入後に 160 µg/kg + G-CSF を使用した場合の患者数は限定されることから、G-CSF 4 日間導入後に plerixafor 240 µg/kg + G-CSF を使用する用法が第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）で選択され、その結果、既存の G-CSF 単独による動員に比べ、G-CSF 4 日間導入後に plerixafor 240 µg/kg + G-CSF を投与する本用法の方が、より多くの患者において移植のための十分な細胞を動員できることが確認された。

4.7.8 Plerixafor／G-CSF 投与及びアフェレーシスのスケジュール

AMD3100-1002 試験及び 1003 試験の PD データに基づき、Company Core Data Sheet (CCDS)で指示されている plerixafor の投与スケジュールは各アフェレーシスの 6～11 時間前である。すなわち、AMD3100-1002 試験では plerixafor 単独投与後 6～9 時間で CD34 陽性細胞の動員がピークを示しており、AMD3100-1003 試験では、G-CSF 併用での plerixafor 投与後 4～18 時間で末梢血 CD34 陽性細胞数が持続的に増加し、投与後 10 ～14 時間でピークに達した（3.3.1項及び3.3.2項）。図 4 に示すように、アフェレーシスの 6～11 時間前の投与は、約 3 時間を要するアフェレーシス中においても CD34 陽性細胞の動員がピークを保っていることになる。

図 4 - Plerixafor 投与とアフェレーシスのスケジュール – CCDS –



米国の第 2 相試験（AMD3100-2101 試験）では、G-CSF（10 µg/kg）導入期間として 3 日間又は 4 日間連続投与され、続いてアフェレーシス実施と同じ日のアフェレーシス 6 時間前に plerixafor と G-CSF が投与された（4.7.7.2項）。

米国の第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）では、plerixafor と G-CSF の投与スケジュールはより制限されていた。すなわち、G-CSF（10 μg/kg）による動員 4 日目の夜（午後 10 時、アフェレーシス前 10 ～11 時間）に plerixafor 又はプラセボが投与され、5 日目の朝に G-CSF がアフェレーシス 60 分前に投与された。　結果的に、米国添付文書では、plerixafor の投与はアフェレーシスの約 11 時間前で最大 4 日間までとされている。

国内第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）では、米国の第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）と比較するため、AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験とほぼ同様の投与スケジュールで実施された（plerixafor と G-CSF の投与時間の規定は国内試験の方がやや広い）。すなわち、G-CSF（400 μg/m^2、朝）連続 4 日間投与の後、4 日目の夜（翌日のアフェレーシス 9～12 時間前）に plerixafor 240 μg/kg が投与され、翌日 5 日目の朝（アフェレーシス 45～75 分前）に G-CSF 400 μg/m^2 が投与された。

注釈：日本では、末梢血幹細胞移植の適応を有する G-CSFs (filgrastim, lenograstim)の承認用量は 400 μg/m^2 であり(55)、これは、米国の承認用量 10 μg/kg に相当する。

4.7.9　日本人患者に対して推奨する Plerixafor／G-CSF 投与及びアフェレーシスのスケジュール

日本人患者に対して推奨する plerixafor の投与方法は、G-CSF との併用においてアフェレーシス終了時まで連日投与とし、各アフェレーシスの 6～12 時間前に投与することとした。以下にその根拠を述べる。

- MM 患者を対象とした AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験の有効性成績から、多くの患者（70%超）で治療の成功（アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上の動員）が達成された。
- NHL 患者を対象とした AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験の有効性成績から、多くの患者（50%超）で治療の成功（アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上の動員）が達成された。
- 前述のように、AMD3100-1002 試験及び AMD3100-1003 試験の PD データに基づき、Company Core Data Sheet（CCDS）に記載されている plerixafor の投与スケジュールは各アフェレーシスの 6～11 時間前である。
- AMD3100-1003 試験のデータから plerixafor と G-CSF の併用投与時、動員のピークは plerixafor 投与後 10 ～14 時間であるものの、投与後 4～18 時間にわたって末梢血 CD34 陽性細胞数が持続的に増加していた。
- 国内試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）において、アフェレーシス実施 9～12 時間前の plerixafor 投与によりアフェレーシスの治療成功を達成した。

- 実際の医療現場において、より幅広い投与時間を設定することは患者だけではなく医療機関にとっても利便性が増す。例えば、6 時間前は夕方のアフェレーシス実施に便利であり（図 6）、12 時間前の設定は翌日朝のアフェレーシス実施の際、深夜の投与を避けることが可能である（図 5 ）。

以下に、日本人 MM 患者及び NHL 患者に対して推奨する plerixafor／G-CSF 投与及びアフェレーシスのスケジュールについての添付文書（案）を示す。

用法及び用量：

通常、成人にはプレリキサホル 0.24 mg/kg を 1 日 1 回、連日皮下投与する。

本剤の投与は、G-CSF 製剤を連日投与した後、G-CSF 製剤との併用において末梢血幹細胞採取終了時まで連日投与する。なお、本剤の投与期間は最大 4 日間とする。

用法及び用量に関連する使用上の注意：

1. 国内外の臨床試験において、本剤の投与期間は概ね 2～4 日間であった。（「臨床成績」の項参照）
2. 本剤の投与は、G-CSF 製剤を 4 日間連日投与した後、各末梢血幹細胞採取実施 6～12 時間前に行う（臨床試験では G-CSF 製剤は連日午前中に投与していた）。なお、併用する G-CSF 製剤の用法については該当する製品の添付文書を熟読すること。
3. 体重の増加に伴い、本剤の曝露量も増加するが、本剤の用量は 40 mg/日を超えないこと。 [臨床試験では患者の実体重に基づき本剤の用量を算出した。臨床試験では 40 mg/日（体重約 167 kg に相当）を超える用量は検討していない。]
4. 腎障害のある患者での用量調節

   中等度～高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）50 mL/分以下）のある患者では、本剤の用量を 3 分の 1 減量して 0.16 mg/kg とする。体重の増加に伴い本剤の曝露量も増加するが、CL_{CR} が 50 mL/分以下の患者では用量が 27 mg/日を超えないこと。

図 5 - 事例 1 : アフェレーシスを G-CSF 投与開始から 5 日目の朝に実施する場合 – ACT13710 試験及び ACT12781 試験 –

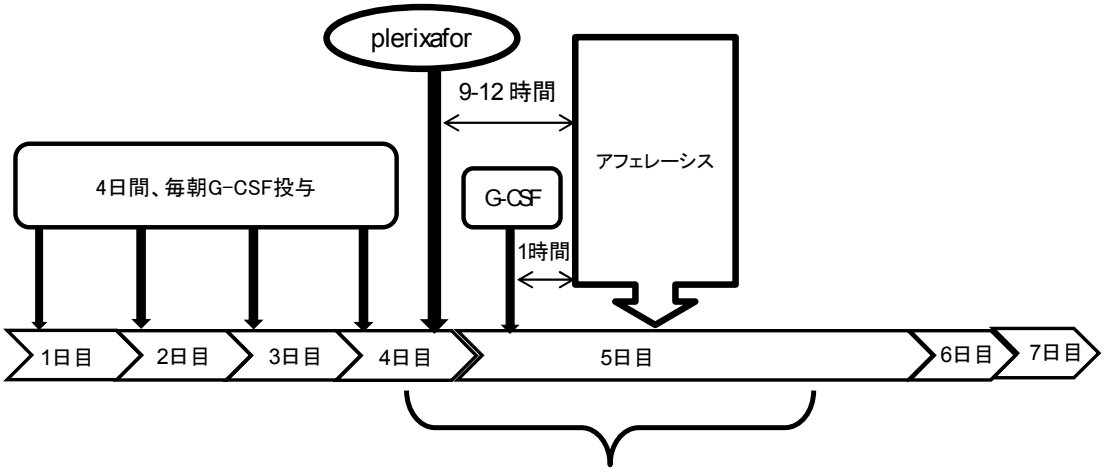
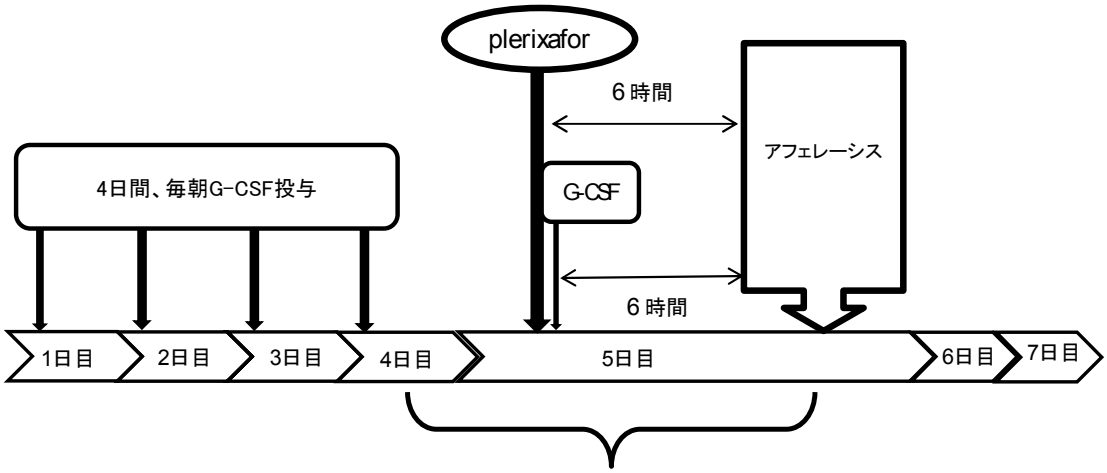


図 6 - 事例 2 : アフェレーシスを G-CSF 投与開始から 5 日目の夕方に実施する場合 – AMD3100-2101 試験 –



4.8 有効性に関する考察と結論

Plerixafor の有効性成績から以下の結論が得られた。

- 外国人 MM 患者を対象とした AMD3100-3102 試験より
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、自家移植に必要な目標 CD34 陽性細胞数（6×10^6 cells/kg）並びに移植に最小限必要な CD34 陽性細胞数（2×10^6 cells/kg）を動員できた MM 患者の割合を有意に増加した。
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、自家移植に必要な目標 CD34 陽性細胞数の採取に要するアフェレーシスの回数を有意に減少した。
  - さらに、G-CSF と plerixafor の併用による動員法は、G-CSF 単独による動員法と比較して、末梢血中 CD34 陽性細胞数を平均で 3 倍以上増加させた。
  - PMN 及び PLT の生着並びに定着までに要する時間については、G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と同様であった。
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、動員失敗あるいは移植に必要な最小の CD34 陽性細胞を採取するためのレスキュー療法に移行した患者は少なかった（G-CSF 単独群で 7 名に対して、G-CSF と plerixafor の併用群ではいなかった）。なお、G-CSF 単独群でレスキュー療法に移行した 7 名のうち、7 名全員で移植が実施され、7 名中 4 名はタンデム移植であった。
- 日本人 MM 患者を対象とした ACT13710 試験より
  - 日本人 MM 患者においても、G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、目標 CD34 陽性細胞数（6×10^6 cells/kg）並びに移植可能な最小 CD34 陽性細胞数（2×10^6 cells/kg）を達成した患者の割合が高かった。
  - CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上採取に要したアフェレーシスの日数は、G-CSF と plerixafor の併用では 2.0 日（中央値）であったが、G-CSF 単独では 6×10^6 cells/kg 以上採取できた患者はいなかった。
  - 4 日目から 5 日目までの末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数（中央値）についても G + plerixafor 群（5.01 倍）が G 単独群（1.95 倍）に比べて大きかった。
- 外国人 NHL 患者を対象とした AMD3100-3101 試験より
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、自家移植に必要な目標 CD34 陽性細胞数（5×10^6 cells/kg）並びに移植に最小限必要な CD34 陽性細胞数（2×10^6 cells/kg）を動員できた NHL 患者の割合を有意に増加した。

- G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、自家移植に必要な目標 CD34 陽性細胞数の採取に要するアフェレーシスの回数を有意に減少した。
- さらに、G-CSF と plerixafor の併用による動員法は、G-CSF 単独による動員法と比較して、末梢血中 CD34 陽性細胞数を平均で 3 倍以上増加させた。
- PMN 及び PLT の生着並びに定着までに要する時間については、G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と同様であった。
- G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、動員失敗あるいは移植に必要な最小の CD34 陽性細胞を採取するためのレスキュー療法に移行した患者は少なかった（G-CSF 単独群で 52 名に対して、G-CSF と plerixafor の併用群では 10 名。なお、G-CSF 単独群でレスキュー療法に移行した 52 名のうち、37 名（59.7%）で移植に最小限必要な CD34 陽性細胞数（2×10^6 cells/kg）を動員できた。内訳は G-CSF と plerixafor の併用群で 4 名（40.0%）、G-CSF 単独群で 33 名（63.5%）であった。

- 日本人 NHL 患者を対象とした ACT12781 試験より
  - 日本人 NHL 患者においても、G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、目標 CD34 陽性細胞数（5×10^6 cells/kg）並びに移植可能な最小 CD34 陽性細胞数（2×10^6 cells/kg）を達成した患者の割合が高かった。
  - CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上採取に要したアフェレーシスの日数は、G-CSF と plerixafor の併用では 3.5 日（中央値）であったが、G-CSF 単独ではアフェレーシス 4 日以内に 5×10^6 cells/kg 以上採取できた患者は 1 名であった。
  - 4 日目から 5 日目までの末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数（中央値）についても G + plerixafor 群（5.82 倍）が G 単独群（1.92 倍）に比べて大きかった。

MM 患者及び NHL 患者における海外試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）及び国内試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）から、G-CSF と plerixafor の併用は G-CSF 単独と比較して、主要評価項目である目標 CD34 陽性細胞数（MM 患者：6×10^6 cells/kg、NHL 患者：5×10^6 cells/kg）を達成した患者の割合が高いことが確認された。また、その他の有効性評価項目の結果からも、日本人 MM 患者及び NHL 患者と外国人 MM 患者及び NHL 患者の間に臨床的に意味のある明らかな相違はなかった。

5　安全性の概括評価

5.1　安全性評価の概括

5.1.1 緒言

最初に、G-CSF と併用投与した plerixafor の安全性プロファイルは、米国での承認に用いられた健康被験者及びリンパ腫（NHL 及び HL）並びに MM の患者を対象とした海外臨床試験から十分に示されている。臨床試験成績からは、以下に示すように plerixafor の安全性プロファイルは好ましくかつ良好な忍容性を示した。

- G-CSF と plerixafor 併用投与した場合の有害事象プロファイルは、プラセボ対照試験の併合データとがん患者を対象とした試験（プラセボ対照及び非対照）の併合データとの間、並びに疾患の種類（NHL 及び MM）、年齢及び性別の解析間でほぼ一貫した結果であった。
- 下痢及び悪心などの胃腸障害、注射部位紅斑などの投与部位の状態及び浮動性めまいの発現割合が plerixafor を投与された患者で高かったことを除き、G-CSF と併用した plerixafor 投与後の有害事象の発現割合は G-CSF 単独投与後と同様であった。
- 移植に備えた化学療法／大量化学療法施行時から移植後 12 か月まで、投与群間で有害事象（AE）のプロファイルに臨床的意味のある相違はなかった。
- 因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は低く、臨床試験で治験責任医師により plerixafor 投与との因果関係ありと判断された死亡はなかった。
- 安全性に関する臨床検査パラメータの変化（白血球数増加及び血小板数減少）が最終アフェレーシス終了 24 時間後に G + plerixafor 群及び G + placebo 群の両群で認められたが、それぞれ plerixafor と G-CSF の作用機序及び幹細胞移植の採取方法（アフェレーシス）に関連した変化であった。

申請適応症である日本人 MM 患者及び NHL 患者における G-CSF と併用投与した plerixafor の安全性を、主に米国（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）及び国内（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）で実施されたランダム化、比較対照、並行群間、多施設共同試験 4 試験を用いて評価した。

安全性パートでは、日本人 MM 患者及び NHL 患者と外国人 MM 患者及び NHL 患者の安全性データに臨床的意味のある明らかな差がないことを示すため、主に評価資料とした MM 患者における 2 試験（AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験）或いは NHL 患者における 2 試験（AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験）の安全性データをそれぞれ並べて示すこととした。

健康被験者及び患者を対象に実施され、本臨床データパッケージに含まれる以下の臨床試験は参考資料として補完的に用いた。

- 健康被験者における plerixafor 単独投与の安全性（MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験及び AMD3100-1005 試験）
- 健康被験者、MM 及び NHL の患者における G-CSF（filgrastim）と併用投与した plerixafor の安全性（AMD3100-1003 試験及び AMD3100-1004 試験）
- QT/QTc 間隔に対する影響を評価した健康被験者における plerixafor 単独投与の安全性（MOZ00707 試験）
- MM 及び NHL の患者における G-CSF（filgrastim）と併用投与した plerixafor の安全性（AMD3100-2101 試験及び AMD3100-C201 試験）
- MM 患者の動員不良例における G-CSF（filgrastim）と併用投与した plerixafor の安全性（AMD3100-2102 試験）
- NHL、MM 及び HL 患者における G-CSF（filgrastim 又は lenograstim）と併用投与した plerixafor の安全性（MOZ00808 試験）
- 体重 70 kg 以下の NHL 患者における G-CSF（filgrastim）と併用投与した plerixafor（固定用量［20 mg］と体重換算用量［240 μg/kg］）の安全性（MOZ11809 試験）
- 腎機能障害患者における plerixafor 単独投与の安全性（AMD3100-1101 試験）

加えて、2008 年の米国における承認のため提出された Integrated Summary of Safety（ISS）（[Module 5.3.5.3-1]）の安全性の結果を、内因性因子又は外因性因子別の部分集団など特別な集団における安全性情報及び臨床的に重要な有害事象を評価するため補完資料として用いた。

ISS は膨大で、入手されたデータから plerixafor の安全性プロファイルを把握し、安全性に関する懸念の有無を評価するため、21 試験（第 3 相試験 2 試験、第 2 相試験 13 試験及び第 1 相試験 6 試験）及び北米コンパッショネート・ユースプログラム（CUP）1 試験の併合安全性解析が実施された。また、ISS 作成後に追加された 4 Month Safety Update Report（[Module 5.3.5.3-2]）は、4 つの臨床試験（AMD3100-3101 試験、AMD3100-3102 試験、AMD3100-2106 試験及び AMD3100-C201 試験）の最終データ時において、安全性プロファイルに何らかの変更があるかどうかを特定するために作成された。

5.1.2 安全性評価方法

評価資料とした 4 試験（AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験）の安全性評価方法を示す。その他の参考資料とした試験の安全性評価方法については Module 2.7.6 及び各 CSR に示す。

AMD3100-3102 試験及びAMD3100-3101 試験：

以下のように自家末梢血幹細胞 移植過程の各時期及び各時期に関連して内在するリスクに照らして、plerixafor の安全性を以下のように時期ごとに評価した。

- Period 1：動員及びアフェレーシス処置
- Period 2：大量化学療法、移植及び移植後から生着まで
- Period 3：生着後
- Period 4（Period 2 と同等）及び Period 5（Period 3 と同等）：タンデム移植を実施した患者の 2 回目の移植にのみ適用（AMD3100-3101 試験では該当しない）

自家末梢血幹細胞移植過程の各時期にはそれ自体に付随するリスクが関連すること、また患者に対する治療や処置が時期によって異なることから、有害事象及び重篤な有害事象の解析は移植全体及び上記の各時期について実施した（[Module 2.7.4.1.1.3、図 1]参照）。現在までに得られている薬物動態データ、plerixafor 投与との時間的な近さ及びその後における他の治療や処置が一因となる可能性を考慮すると、Period 1 に認められた有害事象は plerixafor に起因する可能性が最も高いと考えられる。

なお、移植後 12 か月以内に認められた生着不全（及び骨髄異形成症候群［myelodysplastic syndrome : MDS］のように生着不全の一因になると考えられる状態）は重篤な有害事象として報告された。

ACT13710 試験及びACT12781 試験：

以下の期間で構成された。

- 動員及びアフェレーシス期間：1～8 日間（この期間は以下の期間で構成される）
  - G-CSF 投与期間：1～8 日間
  - Plerixafor 投与期間：1～4 日間（G + plerixafor 群のみ）
  - アフェレーシス期間：1～4 日間
- フォローアップ期間：最大 30 日

AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験とは異なり、国内試験における観察期間は、AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験の Period 1 にほぼ相当する。したがって、本 CTD では、日本人と外国人 MM 患者の plerixafor の安全性を比較するため、Period 1 における安全性解析に着目し、移植過程全体及び各時期の安全性解析は AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験のデータを用いて示した。

有害事象の事象名については、本申請目的のための併合安全性データベースとして AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験では MedDRA 18.0 を、AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験では MedDRA 18.1 を用いて再コード化した。ISS に含まれる試験については MedDRA 10.0（又はデータ固定時のバージョン）を用いてコード化された併合安全性データベースをそのまま使用した。したがって、異なるバージョンの MedDRA でコードされた事象名に相違があるため、Module 2.5.5、2.7.4、2.7.6 で示す

有害事象の表の発現率には一致しない場合もある。なお、Module 2.5.5、2.7.4 及び 2.7.6 の各表については、使用した各 MedDRA のバージョンの日本語の事象名で示す。

5.1.3 安全性評価対象集団

評価資料とした 4 試験（AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験）の患者の内訳を示す。その他の参考資料とした試験については Module 2.7.6 及び各 CSR に示す。

AMD3100-3102 試験：

ランダム化された 302 名（G + plerixafor 群 148 名、G + placebo 群 154 名）のうち、動員及び投与／アフェレーシス期間（Period 1）に G-CSF 又は治験薬（plerixafor 又はプラセボ）が投与された 298 名（G + plerixafor 群 147 名、G + placebo 群 151 名）が安全性解析集団に含まれた。また、安全性解析対象集団の患者数は、移植過程の患者の治療時期によって変動するため、AE などのデータは治験の時期によって分母となる患者数が異なる（[Module 2.7.4.1.2.1、表 2～表 4]）。

注釈：G + placebo 群の 1 名（患者 09-604）は最初の治験薬として plerixafor が投与された（治験実施計画書からの重大な逸脱）。しかし、当該患者を G + plerixafor 群に含めたとしても結果は大きく変わらないと考えられたことから、当該患者は G + placebo 群として安全性の解析がなされた。

ACT13710 試験：

ランダム化された 14 名（G+plerixafor 群 7 名、G 単独群 7 名）全員が実際に治験薬を投与されたことから、14 名の患者が安全性解析対象集団に含まれた（[Module 2.7.4.1.2.1、表 5]）。

AMD3100-3101 試験：

ランダム化された 298 名（G + plerixafor 群 150 名、G + placebo 群 148 名）のうち、動員及び投与／アフェレーシス期間（Period 1）に G-CSF 又は治験薬（plerixafor 又はプラセボ）が投与された 295 名（G + plerixafor 群 150 名、G + placebo 群 145 名）が安全性解析集団に含まれた。また、安全性解析対象集団の患者数は、移植過程の患者の治療時期によって変動するため、AE などのデータは治験の時期によって分母となる患者数が異なる（[Module 2.7.4.1.2.1、表 6～表 8]）。

ACT12781 試験：

ランダム化された 32 名（G+plerixafor 群 16 名、G 単独群 16 名）全員が実際に治験薬を投与されたことから、32 名の患者が安全性解析対象集団に含まれた（[Module 2.7.4.1.2.1、表 9]）。

5.2 曝露状況及び人口統計学的特性

評価資料とした 4 試験（AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験）の結果を示す。その他の参考資料とした試験については Module 2.7.6 及び各 CSR に示す。

5.2.1 曝露状況

AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験における曝露状況の成績を表 18 及び（[Module 2.7.4.1.2.2、表 10～表 11]）に示す。

注釈：G + placebo 群又は G 単独群に割り当てられ、レスキュー療法において plerixafor が投与された患者は、G + placebo 群又は G 単独群としてカウントされ、G-CSF + placebo 又は G-CSF のみの曝露量を提示した。

AMD3100-3102 試験：

G-CSF の投与について、G + plerixafor 群においては、体重換算における G-CSF の平均累積投与量（± SD）は 57.87 µg/kg（±10.65）及び平均投与日数（±SD）は 5.8 日（±1.0）であった。G + placebo 群においては、体重換算における G-CSF の平均累積投与量（±SD）は 71.45 µg/kg（±12.15）及び平均投与日数（±SD）は 7.1 日（±1.0）であった。

治験薬（plerixafor 又は placebo）の投与について、G + plerixafor 群において、体重換算における plerixafor 又は placebo の平均累積投与量（±SD）は 455.32 µg/kg（±222.68）及び平均投与日数（±SD）は 1.9 日（±0.9）であった。G + placebo 群においては、体重換算における Plerixafor 又は Placebo の平均累積投与量（±SD）は 747.36 µg/kg（±234.38）及び平均投与日数（±SD）は 3.1 日（±1.0）であった。

ACT13710 試験：

G-CSF の投与について、G + plerixafor 群においては、体重換算における G-CSF の平均累積投与量（±SD）は 64.26 µg/kg（±8.38）及び平均投与日数（±SD）は 5.7 日（±0.5）であった。G 単独群においては、体重換算における G-CSF の平均累積投与量（±SD）は 80.65 µg/kg（±11.59）及び平均投与日数（±SD）は 7.4 日（±0.5）であった。

Plerixafor の投与について、G + plerixafor 群において、体重換算における plerixafor の平均累積投与量（±SD）は 446.27 µg/kg（±91.51）及び平均投与日数（±SD）は 1.9 日（±0.4）であった。

日本人第 2 相試験（ACT13710 試験）における plerixafor 又は G-CSF の曝露状況は外国人第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の曝露状況と類似していた。

表 18 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者における曝露状況の要約 – 安全性解析対象集団

	ACT13710		AMD3100-3102	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
The number of days treated under G-CSF (day)				
Number	7	7	147	151
Mean (SD)	5.7 (0.5)	7.4 (0.5)	5.8 (1.0)	7.1 (1.0)
Median	6.0	7.0	6.0	7.0
Min : Max	5 : 6	7 : 8	3 : 8	4 : 8

	ACT13710		AMD3100-3102	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
The cumulative dose of G-CSF(ug)				
Number	7	7	147	151
Mean (SD)	3727.43 (750.80)	4865.14 (1017.87)	4908.60 (1387.16)	6121.25 (1678.09)
Median	3888.00	4648.00	4800.00	6030.00
Min : Max	2880.0 : 5064.0	3264.0 : 6176.0	1710.0 : 8820.0	2400.0 : 12726.0
The cumulative dose of G-CSF/Body weight(ug/kg)				
Number	7	7	147	151
Mean (SD)	64.26 (8.38)	80.65 (11.59)	57.87 (10.65)	71.45 (12.15)
Median	63.51	80.99	58.11	73.72
Min : Max	51.7 : 76.7	63.1 : 96.0	30.5 : 86.8	22.5 : 106.6
The average G-CSF daily dose (ug/kg/day)				
Number	7	7	147	151
Mean (SD)	11.24 (1.05)	10.85 (1.35)	10.05 (0.51)	10.08 (0.74)
Median	11.12	10.66	10.00	10.00
Min : Max	9.9 : 12.8	9.0 : 13.0	8.6 : 12.4	5.6 : 13.3
The number of days treated under Plerixafor or Placebo (day)				
Number	7	0	144	149
Mean (SD)	1.9 (0.4)		1.9 (0.9)	3.1 (1.0)
Median	2.0		2.0	3.0
Min : Max	1 : 2		1 : 4	1 : 4
The number of days treated under Plerixafor or Placebo (day)				
1	1 (14.3%)	0	57 (39.6%)	8 (5.4%)
2	6 (85.7%)	0	58 (40.3%)	38 (25.5%)
3	0	0	17 (11.8%)	33 (22.1%)
4	0	0	12 (8.3%)	70 (47.0%)
The cumulative dose of Plerixafor or Placebo (ug/kg)				
Number	7	0	144	149
Mean (SD)	446.27 (91.51)		455.32 (222.68)	747.36 (234.38)
Median	480.38		477.56	740.09
Min : Max	238.8 : 483.3		227.8 : 1030.6	236.4 : 1036.5

	ACT13710		AMD3100-3102	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
The average Plerixafor or Placebo daily dose (ug/kg/day)				
Number	7	0	144	149
Mean (SD)	240.19 (0.96)		240.84 (5.81)	240.44 (6.64)
Median	240.19		240.00	240.00
Min : Max	238.8 : 241.6		225.8 : 257.6	225.4 : 260.5

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t_mm3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_mm3102_i.rtf (04AUG2015 - 8:55)

AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験における曝露状況の成績を表 19 及び（[Module 2.7.4.1.2.2、表 12～表 13]）に示す。

AMD3100-3101 試験：

G-CSF の投与について、G + plerixafor 群においては、体重換算における G-CSF の平均累積投与量（± SD）は 63.52 μg/kg（±13.98）及び平均投与日数（±SD）は 6.4 日（±1.4）であった。G + placebo 群においては、体重換算における G-CSF の平均累積投与量（±SD）は 69.24 μg/kg（±12.49）及び平均投与日数（±SD）は 6.9 日（±1.2）であった。

治験薬（plerixafor 又は placebo）の投与について、G + plerixafor 群において、体重換算における plerixafor 又は placebo の平均累積投与量（±SD）は 628.70 μg/kg（±269.23）及び平均投与日数（±SD）は 2.6 日（±1.1）であった。G + placebo 群においては、体重換算における Plerixafor 又は Placebo の平均累積投与量（±SD）は 742.51 μg/kg（±231.72）及び平均投与日数（±SD）は 3.1 日（±1.0）であった。

ACT12781 試験：

G-CSF の投与について、G + plerixafor 群においては、体重換算における G-CSF の平均累積投与量（±SD）は 77.45 μg/kg（±12.40）及び平均投与日数（±SD）は 7.0 日（±1.0）であった。G 単独群においては、体重換算における G-CSF の平均累積投与量（±SD）は 75.57 μg/kg（±17.39）及び平均投与日数（±SD）は 7.0 日（±1.2）であった。

Plerixafor の投与について、G + plerixafor 群において、体重換算における plerixafor の平均累積投与量（±SD）は 762.74 μg/kg（±198.43）及び平均投与日数（±SD）は 3.2 日（±0.8）であった。

日本人第 2 相試験（ACT12781 試験）における plerixafor 又は G-CSF の曝露状況は外国人第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の曝露状況と類似していた。

表 19 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者における曝露状況の要約 - 安全性解析対象集団

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
The number of days treated under G-CSF (day)				
Number	16	16	150	144
Mean (SD)	7.0 (1.0)	7.0 (1.2)	6.4 (1.4)	6.9 (1.2)
Median	7.0	7.0	6.0	7.0
Min : Max	5 : 8	4 : 8	1 : 8	2 : 8
The cumulative dose of G-CSF(ug)				
Number	16	16	150	144
Mean (SD)	4672.38 (948.96)	4588.25 (907.44)	5517.83 (1512.69)	6056.13 (1729.98)
Median	4710.00	4566.00	5490.00	5940.00
Min : Max	3104.0 : 6496.0	2768.0 : 6400.0	845.0 : 9360.0	1560.0 : 12168.0
The cumulative dose of G-CSF/Body weight(ug/kg)				
Number	16	16	150	144
Mean (SD)	77.45 (12.40)	75.57 (17.39)	63.52 (13.98)	69.24 (12.49)
Median	77.19	81.12	60.23	70.11
Min : Max	56.9 : 95.8	41.3 : 97.7	10.1 : 84.7	19.8 : 101.3
The average G-CSF daily dose (ug/kg/day)				
Number	16	16	150	144
Mean (SD)	11.11 (1.18)	10.72 (1.24)	9.94 (0.40)	9.96 (0.55)
Median	11.07	10.49	9.99	9.97
Min : Max	9.0 : 13.3	8.7 : 14.0	7.5 : 11.6	5.7 : 12.7
The number of days treated under Plerixafor or Placebo (day)				
Number	16	0	147	142
Mean (SD)	3.2 (0.8)		2.6 (1.1)	3.1 (1.0)
Median	3.0		2.0	3.0
Min : Max	2 : 4		1 : 4	1 : 4

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
The number of days treated under Plerixafor or Placebo (day)				
1	0	0	27 (18.4%)	3 (2.1%)
2	4 (25.0%)	0	50 (34.0%)	50 (35.2%)
3	5 (31.3%)	0	22 (15.0%)	21 (14.8%)
4	7 (43.8%)	0	48 (32.7%)	68 (47.9%)
The cumulative dose of Plerixafor or Placebo (ug/kg)				
Number	16	0	147	142
Mean (SD)	762.74 (198.43)		628.70 (269.23)	742.51 (231.72)
Median	719.97		500.57	744.67
Min : Max	478.5 : 964.2		230.5 : 1032.3	235.9 : 1015.9
The average Plerixafor daily dose or Placebo (ug/kg/day)				
Number	16	0	147	142
Mean (SD)	239.40 (2.06)		240.26 (6.70)	240.64 (6.70)
Median	239.86		240.00	240.09
Min : Max	231.9 : 241.0		227.0 : 264.1	225.8 : 260.9

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t_nhl3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:54)

5.2.2 人口統計学的特性

AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験における人口統計学的特性の成績は（[Module 2.7.4.1.3.1、表 14～表 17]）に示す。

人口統計学的特性について、安全性解析対象集団と有効性解析対象集団の間に臨床的に意味のある差はみられなかった（4.3.2項参照）。

5.3 有害事象

評価資料とした 4 試験（AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験）の結果を示す。その他の参考資料とした試験については Module 2.7.6 及び各 CSR に示す。

5.3.1 有害事象の概括

5.3.1.1 幹細胞動員及びアフェレーシス期間（Period 1）

AMD3100-3102 試験（Period 1）及び ACT13710 試験の有害事象の要約を表 20 に示す。

AMD3100-3102 試験：

AMD3100-3102 試験の造血幹細胞動員及びアフェレーシス期（Period 1）において、G + plerixafor 群の 95.2%（140/147 名）、G + Placebo 群の 92.7%（140/151 名）に 1 事象以上の有害事象が認められた。治験治療との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、G + plerixafor 群では 64.6%（95/147 名）、G + Placebo 群では 44.4%（67/151 名）であった。多くの有害事象は軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は、G + plerixafor 群で 2.7%（4/147 名）、G + Placebo 群で 4.0%（6/151 名）に認められたが、いずれも治験治療との因果関係はないと判断された。

有害事象により投与を中止した患者は、G + plerixafor 群で 1 名、G + Placebo 群で 2 名であった。これらの患者は薬剤の投与を中止したが、移植は実施し、うち G + Placebo 群の 2 名は Period 1 を完了した（[Module 2.7.4.2.1.5.1.1]）。

ACT13710 試験：

ACT13710 試験において、G + plerixafor 群の 85.7%（6/7 名）及び G 単独群の 57.1%（4/7 名）に 1 事象以上の有害事象が認められた。治験治療との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、G + plerixafor 群で 85.7%（6/7 名）で、G 単独群は 28.6%（2/7 名）であった。

G + plerixafor 群では、重症度がグレード 3 以上の有害事象が 14.3%（1/7 名）に認められたが、因果関係は否定された。G 単独群では 28.6%（2/7 名）にグレード 3 以上の有害事象が認められ、両患者に発現した事象は薬剤との因果関係ありと判断された。

重篤な有害事象は、G + plerixafor 群では認められず、G 単独群の 1 名にグレード 3 の食欲減退及び肝機能異常が認められた。食欲減退はスクリーニング期より発現していたため、肝機能異常のみ因果関係ありと判断された。

表 20 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者における有害事象の要約（Period 1）
- 安全性解析対象集団

	ACT13710		AMD3100-3102	
n (%)	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
Patients with any AEs	6 (85.7%)	4 (57.1%)	140 (95.2%)	140 (92.7%)
Patients with any related AEs	6 (85.7%)	2 (28.6%)	95 (64.6%)	67 (44.4%)
Patients with any grades ≥3 AEs	1 (14.3%)	2 (28.6%)	11 (7.5%)	11 (7.3%)
Patients with any grades ≥3 related AEs	0	2 (28.6%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Patients with any serious AEs(SAE)	0	1 (14.3%)	4 (2.7%)	6 (4.0%)
Patients with any related SAEs	0	1 (14.3%)	0	0
Patients who discontinued study treatment due to AEs	0	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0

n (%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7)	ACT13710 G (N=7)	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147)	AMD3100-3102 G + Placebo (N=151)
Deaths due to any reason	0	0	0	1 (0.7%)

AE: Adverse Event
Note: Adverse events are graded using NCI CTC,
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_onco_s_t_mm3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_mm3102_i.rtf (26AUG2015 - 11:47)

AMD3100-3101 試験（Period 1）及び ACT12781 試験の有害事象の要約を表 21 に示す。

AMD3100-3101 試験：

AMD3100-3101 試験の造血幹細胞動員及びアフェレーシス期（Period 1）において、G＋plerixafor 群の 97.3%（146/150 名）、G＋Placebo 群の 95.2%（138/145 名）に 1 事象以上の有害事象が認められた。治験治療との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、G＋plerixafor 群では 65.3%（98/150 名）、G＋Placebo 群では 41.4%（60/145 名）であった。多くの有害事象は軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は、G＋plerixafor 群で 5.3%（8/150 名）、G＋Placebo 群で 6.9%（10/145 名）に認められた。治験治療との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、G＋plerixafor 群で 2 名、G＋Placebo 群で 1 名であった。

有害事象により投与を中止した患者は、G＋plerixafor 群で 3 名、G＋Placebo 群で 3 名であった。G＋plerixafor 群の 1 名は plerixafor の投与前の G-CSF 投与中に起きた有害事象により中止したため、移植は実施されなかったが、他の患者では薬剤の投与を中止したが、移植は完了した（[Module 2.7.4.2.1.5.1.1]）。

ACT12781 試験：

ACT12781 試験において、G＋plerixafor 群の 81.3%（13/16 名）及び G 単独群の 75.0%（12/16 名）に 1 事象以上の有害事象が認められた。治験治療との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、G＋plerixafor 群で 75.0%（12/16 名）で、G 単独群は 68.8%（11/16 名）であった。

G＋plerixafor 群では、重症度がグレード 3 以上の有害事象が 25.0%（4/16 名）に認められ、1 名が因果関係ありと判断された。G 単独群では 18.8%（3/16 名）にグレード 3 以上の有害事象が認められ、1 名が因果関係ありと判断された。

重篤な有害事象は、G＋plerixafor 群では認められず、G 単独群の 1 名に低酸素症が認められ因果関係ありと判断された（[Module 2.7.4.2.1.4.1]）。

表 21 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者における有害事象の要約（Period 1）- 安全性解析対象集団

	ACT12781		AMD3100-3101	
n (%)	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
Patients with any AE	13 (81.3%)	12 (75.0%)	146 (97.3%)	138 (95.2%)
Patients with any related AE	12 (75.0%)	11 (68.8%)	98 (65.3%)	60 (41.4%)
Patients with any grade 3-4 AE	4 (25.0%)	3 (18.8%)	11 (7.3%)	14 (9.7%)
Patients with any related grade 3-4 AE	1 (6.3%)	1 (6.3%)	2 (1.3%)	3 (2.1%)
Patients with any serious AE	0	1 (6.3%)	8 (5.3%)	10 (6.9%)
Patients with any related serious AE	0	1 (6.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)
Patients permanently discontinued study treatment due to AE	1 (6.3%)	2 (12.5%)	3 (2.0%)	3 (2.1%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	5 (3.4%)
Deaths due to any reason	0	0	0	3 (2.1%)

AE: Adverse Event
Note: Adverse events are graded using NCI CTCAE or WHO AE grading scale,
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_onco_s_t_nhl3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:26)

5.3.1.2 自家末梢幹細胞移植の期間全体（Period 1 ～Period 5）

AMD3100-3102 試験：

自家末梢血幹細胞移植の期間全体（Period 1 ～Period 5）の有害事象の要約について、時期ごとに AMD3100-3102 試験の結果を表 22 に示す。なお、Period 1 における結果は5.3.1.1項に記載した。

1 事象以上の有害事象が認められた患者の発現割合は、Period 2（初回の化学療法～初回の移植後の生着）では、G + plerixafor 群で 45.8%（65/142 名）及び G + placebo 群で 39.7%（54/136 名）であった。Period 3（1 回目の移植後の生着～2 回目の移植の化学療法又はフォローアップ期間中）では、G + plerixafor 群で 16.3%（23/141 名）及び G + placebo 群で 14.0%（19/136 名）であった。Period 4（2 回目の化学療法～2 回目移植後の生着）では、G + plerixafor 群で 40.6%（13/32 名）及び G + placebo 群で 16.7%（4/24 名）であった。Period 5（2 回目の生着～フォローアップ期間）では、G + plerixafor 群で 12.5%（4/32 名）及び G + placebo 群で 4.2%（1/24 名）であった。

治験治療との因果関係ありと判断された有害事象の大部分は Period 1 で認められ、Period 2 及び Period 3 では各 1 名であった。

重篤な有害事象（SAE）の発現割合は、Period 2 では、G + plerixafor 群 25.4%（36/142 名）及び G + placebo 群で 20.6%（28/136 名）であった。Period 3 では、G + plerixafor 群で 14.2%（20/141 名）及び G + placebo 群で 14.0%（19/136 名）であった。Period 4 では、G + plerixafor 群で 21.9%（7/32 名）及び G + placebo

群で 8.3%（2/24 名）であった。Period 5 では、G + plerixafor 群で 12.5%（4/32 名）及び G + placebo 群の 4.2%（1/24 名）であった。SAE の大部分は重度（グレード 3）と判定された。因果関係ありと判断された SAE は認められなかった。

Period 2 から Period 5 において、有害事象により投与を中止した患者はなかった。

Period 2 から Period 5 において死亡は 12 名に認められた（G + plerixafor 群 7 名、G + placebo 群 5 名）。死亡数、死亡時期及ぶ死因に関して、G + plerixafor 群と G + placebo 群間に明らかな違いは認められなかった（5.4.1.1項）。

全体として、1 件以上の有害事象が認められた患者の割合は G + plerixafor 群と G + placebo 群で同様であった。Period 1 における AE の発現割合が最も高く、試験期間中に発現した AE の多くは基礎疾患に付随した事象、並びに自家幹細胞移植プロセスに内在する事象であった。Period 2 から Period 5 までに発現した SAE の多くは大量化学療法によるものであった。

表 22 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における有害事象の要約（Period 1～5） - 安全性解析対象集団

	G + Plerixafor					G + Placebo				
n (%)	Period1 (N=147)	Period2 (N=142)	Period3 (N=141)	Period4 (N=32)	Period5 (N=32)	Period1 (N=151)	Period2 (N=136)	Period3 (N=136)	Period4 (N=24)	Period5 (N=24)
Patients with any AEs	140 (95.2%)	65 (45.8%)	23 (16.3%)	13 (40.6%)	4 (12.5%)	140 (92.7%)	54 (39.7%)	19 (14.0%)	4 (16.7%)	1 (4.2%)
Patients with any related AEs	95 (64.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0	67 (44.4%)	0	0	0	0
Patients with any grades ≥3 AEs	11 (7.5%)	43 (30.3%)	17 (12.1%)	11 (34.4%)	3 (9.4%)	11 (7.3%)	36 (26.5%)	13 (9.6%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)
Patients with any grades ≥3 related AEs	2 (1.4%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
Patients with any serious AEs(SAE)	4 (2.7%)	36 (25.4%)	20 (14.2%)	7 (21.9%)	4 (12.5%)	6 (4.0%)	28 (20.6%)	19 (14.0%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)
Patients with any related SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients who discontinued study treatment due to AEs	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0	0	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0	0
Deaths due to any reason	0	1 (0.7%)	5 (3.5%)	0	1 (3.1%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	4 (2.9%)	0	0

AE: Adverse Event

Note: Adverse events are graded using NCI CTC and WHO AE grading scale,

n (%) = number and percentage of patients with at least one AE

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_onco_s_t_3102b.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_3102b_i.rtf (26AUG2015 - 11:46)

AMD3100-3101 試験：

自家末梢血幹細胞移植の期間全体（Period 1 ～Period 3）の有害事象の要約について、時期ごとにAMD3100-3101 試験の結果を表 23 に示す。なお、Period 1 における結果は5.3.1.1項に記載した。

1 事象以上の有害事象が認められた患者の発現割合は、Period 2（初回の化学療法～初回の移植後の生着）では、G + plerixafor 群で 46.7%（63/135 名）及び G + placebo 群で 51.2%（42/82 名）であった。Period 3（1回目の移植後の生着～2回目の移植の化学療法又はフォローアップ期間中）では、G + plerixafor 群で 21.5%（29/135 名）及び G + placebo 群で 19.5%（16/82 名）であった。

治験治療との因果関係ありと判断された有害事象の大部分は Period 1 で認められ、Period 2 で 1 名、Period 3 では認められなかった。

重篤な有害事象（SAE）の発現割合は、Period 2 では、G + plerixafor 群 18.5%（25/135 名）及び G + placebo 群で 20.7%（17/82 名）であった。Period 3 では、G + plerixafor 群で 20.0%（27/135 名）及び G + placebo 群で 17.1%（14/82 名）であった。SAE の大部分は重度（グレード 3）と判定された。因果関係ありと判断された SAE は認められなかった。

Period 2 及び Period 3 において、有害事象により投与を中止した患者はなかった。

Period 3 において、死亡が 28 名に認められた（G + plerixafor 群 16 名、G + placebo 群 12 名）。死亡数、死亡時期及ぶ死因に関して、G + plerixafor 群と G + placebo 群間に明らかな違いは認められなかった（5.4.1.1項）。

AMD3100-3102 試験と同様に、1 件以上の有害事象が認められた患者の割合は G + plerixafor 群と G + placebo 群で相違はなく、Period 1 における AE の発現割合が最も高く、試験期間中に発現した AE の多くは基礎疾患に付随した事象、並びに自家幹細胞移植プロセスに内在する事象であった。Period 2 以降に発現した SAE の多くは大量化学療法によるものであった。

表 23 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における有害事象の要約（Period 1～3） - 安全性解析対象集団

	G + Plerixafor 240 ug/kg			G + Placebo		
n (%)	Period 1 (N=150)	Period 2 (N=135)	Period 3 (N=135)	Period 1 (N=145)	Period 2 (N=82)	Period 3 (N=82)
Patients with any AE	146 (97.3%)	63 (46.7%)	29 (21.5%)	138 (95.2%)	42 (51.2%)	16 (19.5%)
Patients with any related AE	98 (65.3%)	1 (0.7%)	0	60 (41.4%)	0	0
Patients with any grade 3-4 AE	11 (7.3%)	37 (27.4%)	21 (15.6%)	14 (9.7%)	22 (26.8%)	11 (13.4%)
Patients with any related grade 3-4 AE	2 (1.3%)	0	0	3 (2.1%)	0	0
Patients with any serious AE	8 (5.3%)	25 (18.5%)	27 (20.0%)	10 (6.9%)	17 (20.7%)	14 (17.1%)
Patients with any related serious AE	2 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
Patients permanently discontinued study treatment due to AE	3 (2.0%)	0	0	3 (2.1%)	0	0
Patients with any AE leading to death	0	1 (0.7%)	7 (5.2%)	5 (3.4%)	2 (2.4%)	4 (4.9%)
Deaths due to any reason	0	0	16 (11.9%)	3 (2.1%)	0	12 (14.6%)

AE: Adverse Event
Note: Adverse events are graded using NCI CTCAE and WHO AE grading scale,
n (%) = number and percentage of patients with at least one AE. N = the number of patients entering the study period. The data of rescue patients were excluded from the summarizes of period 2 and 3.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_onco_s_t_3101b.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_3101b_i.rtf (10JUN2016 - 2:26)

5.3.2 有害事象の分析（比較的よくみられる有害事象）

5.3.2.1 幹細胞動員及びアフェレーシス期間（Period 1）

AMD3100-3102 試験（Period 1）及び ACT13710 試験において、いずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象を表 24 に示す。すべての有害事象は[Module 2.7.4.7.1、表 51] に、治験治療との因果関係ありと判断された有害事象は[Module 2.7.4.7.2、表 54]に示す。

AMD3100-3102 試験：

いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は、骨痛、悪心、下痢、疲労、錯感覚、注射部位紅斑、頭痛、背部痛、低カリウム血症、浮動性めまい、嘔吐、関節痛、カテーテル留置部位疼痛、感覚鈍麻、食欲減退、末梢性浮腫、疼痛、不眠症、口の錯感覚、低マグネシウム血症、不安、便秘、放屁、発熱、四肢痛、及び筋痙縮であった（表 24）。

G + placebo 群に比べて G + plerixafor 群の有害事象の発現割合が 5%以上大きい有害事象は、注射部位紅斑（G + plerixafor 群 21.8%、G +placebo 群 3.3%）、下痢（G + plerixafor 群 32.0%、G + placebo 群 19.2%）、悪心（G + plerixafor 群 34.7%、G + placebo 群 27.2%）、浮動性めまい（G + plerixafor 群 11.6%、G + placebo 群 6.6%）、並びに嘔吐（G + plerixafor 群 11.6%、G + placebo 群 6.6%）であった（表 24）。これらの事象の多くは治験治療との因果関係がありと判断され、それぞれの発現割合は、注射部位紅斑（G+plerixafor 群 20.4%、G + placebo 群 3.3%）、下痢（G + plerixafor 群 18.4%、G + placebo 群 5.3%）、悪心（G + plerixafor 群 16.3%、G + placebo 群 7.3%）、浮動性めまい（G + plerixafor 群 3.4%、G + placebo 群 3.3%）、並びに嘔吐（G + plerixafor 群 5.4%、G + placebo 群 2.6%）であった（[Module 2.7.4.7.2、表 54]）。

G + plerixafor 群に比べて G + placebo 群の有害事象の発現割合が 5%以上の大きい有害事象は、背部痛（G + plerixafor 群 15.6%、G + placebo 群 22.5%）、低カリウム血症（G + plerixafor 群 12.9%、G + placebo 群 19.2%］）及び骨痛（G + plerixafor 群 36.7%、G + placebo 群 42.4%）であった（表 24）。これらの事象の多くは治験治療との因果関係がありと判断され、それぞれの発現割合は、背部痛（G + plerixafor 群 2.7%、G + placebo 群 4.0%）、低カリウム血症（G + plerixafor 群 0.7%、G +placebo 群 0.7%）及び骨痛（G + plerixafor 群 9.5%、G + placebo 群 7.9%）であった（[Module 2.7.4.7.2、表 54]）。

嘔吐、下痢、並びに注射部位局所反応は、G-CSF による動員並びにアフェレーシス時に可能性のあるリスクとして知られている (56)(57) (58)。

錯感覚、頭痛、骨痛、低カリウム血症、食欲減退、低血圧及び血小板減少症もまた G-CSF による動員並びにアフェレーシス時に可能性のある副作用であり (56)(57) (58)、3102 試験においても G + placebo 群のこれらの AE の発現割合は G + plerixafor 群より高かった。

ACT13710 試験：

いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象（PT）は、背部痛（G + plerixafor 群 5 名［71.4%］、G 単独群 0 名）、頭痛（G + plerixafor 群 2 名［28.6%］、G 単独群 0 名）、並びに下痢（G + plerixafor 群 2 名［28.6%］、G 単独群 0 名）であり、G 単独群で 2 名以上に発現した有害事象は認められなかった（表 24）。背部痛は、G 単独群より G + plerixafor 群の方が多く発現したが、いずれの患者においても、

plerixafor投与前のG-CSF投与時に背部痛が発現し、plerixaforとの因果関係はないと判断された（[Module 2.7.6.2.8]）。なお、G + plerixafor群のみに認められた有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、末梢性ニューロパチー、動悸、下痢、腹痛、腹部不快感、湿疹、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛及び口唇損傷であった（表 24）。なお、末梢性ニューロパチー（グレード3）についてはplerixafor投与終了 3 週間後に発現しており薬剤との因果関係がなしと判断された（[Module 2.7.4.7.2、表 54]）。

表 24 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験の MM 患者における 5%以上の有害事象（Period 1） - 安全性解析対象集団

	ACT13710				AMD3100-3102			
	G + Plerixafor (N=7)		G (N=7)		G + Plerixafor (N=147)		G + Placebo (N=151)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	6 (85.7%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	140 (95.2%)	11 (7.5%)	140 (92.7%)	11 (7.3%)
感染症および寄生虫症	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	13 (8.8%)	0	11 (7.3%)	1 (0.7%)
鼻咽頭炎	1 (14.3%)	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)	39 (26.5%)	0	47 (31.1%)	4 (2.6%)
低カリウム血症	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	19 (12.9%)	0	29 (19.2%)	4 (2.6%)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	9 (6.1%)	0	16 (10.6%)	2 (1.3%)
食欲減退	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	12 (8.2%)	0	11 (7.3%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	3 (2.0%)	0
精神障害	0	0	1 (14.3%)	0	24 (16.3%)	0	18 (11.9%)	0
不眠症	0	0	1 (14.3%)	0	11 (7.5%)	0	11 (7.3%)	0
不安	0	0	0	0	9 (6.1%)	0	6 (4.0%)	0
神経系障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	69 (46.9%)	2 (1.4%)	75 (49.7%)	3 (2.0%)
頭痛	2 (28.6%)	0	0	0	30 (20.4%)	1 (0.7%)	35 (23.2%)	3 (2.0%)
錯感覚	0	0	0	0	33 (22.4%)	0	34 (22.5%)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	17 (11.6%)	0	10 (6.6%)	0

	ACT13710				AMD3100-3102			
	G + Plerixafor (N=7)		G (N=7)		G + Plerixafor (N=147)		G + Placebo (N=151)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
感覚鈍麻	0	0	1 (14.3%)	0	13 (8.8%)	1 (0.7%)	7 (4.6%)	0
末梢性ニューロパチー	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	1 (14.3%)	0	0	0	7 (4.8%)	1 (0.7%)	13 (8.6%)	0
動悸	1 (14.3%)	0	0	0	2 (1.4%)	0	4 (2.6%)	0
胃腸障害	4 (57.1%)	0	2 (28.6%)	0	96 (65.3%)	2 (1.4%)	81 (53.6%)	0
悪心	0	0	0	0	51 (34.7%)	2 (1.4%)	41 (27.2%)	0
下痢	2 (28.6%)	0	0	0	47 (32.0%)	0	29 (19.2%)	0
嘔吐	0	0	1 (14.3%)	0	17 (11.6%)	1 (0.7%)	10 (6.6%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	11 (7.5%)	0	13 (8.6%)	0
便秘	0	0	1 (14.3%)	0	9 (6.1%)	0	5 (3.3%)	0
放屁	0	0	0	0	9 (6.1%)	0	4 (2.6%)	0
腹痛	1 (14.3%)	0	0	0	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	0
腹部不快感	1 (14.3%)	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3%)	0	0	0	30 (20.4%)	0	21 (13.9%)	0
湿疹	1 (14.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (71.4%)	0	0	0	94 (63.9%)	2 (1.4%)	99 (65.6%)	2 (1.3%)
骨痛	0	0	0	0	54 (36.7%)	2 (1.4%)	64 (42.4%)	1 (0.7%)

	ACT13710				AMD3100-3102			
	G + Plerixafor (N=7)		G (N=7)		G + Plerixafor (N=147)		G + Placebo (N=151)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
背部痛	5 (71.4%)	0	0	0	23 (15.6%)	0	34 (22.5%)	1 (0.7%)
関節痛	1 (14.3%)	0	0	0	16 (10.9%)	0	17 (11.3%)	0
四肢痛	1 (14.3%)	0	0	0	8 (5.4%)	0	11 (7.3%)	0
筋痙縮	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	8 (5.3%)	0
筋骨格痛	1 (14.3%)	0	0	0	7 (4.8%)	0	5 (3.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (14.3%)	0	107 (72.8%)	0	86 (57.0%)	0
疲労	0	0	0	0	40 (27.2%)	0	41 (27.2%)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	32 (21.8%)	0	5 (3.3%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	13 (8.8%)	0	18 (11.9%)	0
疼痛	0	0	0	0	12 (8.2%)	0	11 (7.3%)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (14.3%)	0	12 (8.2%)	0	9 (6.0%)	0
発熱	0	0	0	0	9 (6.1%)	0	11 (7.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3%)	0	0	0	15 (10.2%)	1 (0.7%)	14 (9.3%)	0
口唇損傷	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 18.0 and graded using NCI CTC
n(%) = number and percentage of patients with at least one AE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j_5.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_mm3102_5p_i.rtf (27AUG2015 - 13:19)

AMD3100-3101 試験（Period 1）及び ACT12781 試験において、いずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象を表 25 に示す。すべての有害事象は[Module 2.7.4.7.1、表 52] に、治験治療との因果関係ありと判断された有害事象は[Module 2.7.4.7.2、表 55]に示す。

AMD3100-3101 試験：

いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は、下痢、悪心、注射部位紅斑、疲労、骨痛、頭痛、背部痛、錯感覚、低カリウム血症、関節痛、カテーテル留置部位疼痛、低マグネシウム血症、末梢性浮腫、浮動性めまい、疼痛、嘔吐、注射部位そう痒感、口の錯感覚、放屁、不眠症、腹痛、発熱、寝汗、腹部膨満、低血圧、潮紅、多汗症、注射部位疼痛、四肢痛、発疹、カテーテル留置部位紅斑、及び血中尿酸増加であった（表 25 ）。

G + placebo 群に比べて G + plerixafor 群の有害事象の発現割合が 5%以上大きい有害事象は、下痢（G + plerixafor 群 42.7%、G + placebo 群 13.8%）、注射部位紅斑（G + plerixafor 群 32.0%、G +placebo 群 6.9%）、悪心（G + plerixafor 群 33.3%、G + placebo 群 16.6%）、注射部位そう痒感（G + plerixafor 群 8.0%、G + placebo 群 0.7%）、並びに頭痛（G + plerixafor 群 24.0%、G + placebo 群 18.6%）であった（表 25 ）。これらの事象の多くは治験治療との因果関係がありと判断され、それぞれの発現割合は、下痢（G + plerixafor 群 37.3%、G + placebo 群 6.2%）、注射部位紅斑（G+plerixafor 群 29.3%、G + placebo 群 6.2%）、悪心（G + plerixafor 群 17.3%、G + placebo 群 5.5%）、注射部位そう痒感（G + plerixafor 群 8.0%、G + placebo 群 0.0%）、並びに頭痛（G + plerixafor 群 10.7%、G + placebo 群 6.2%）であった（[Module 2.7.4.7.2、表 55]）。

G + plerixafor 群に比べて G + placebo 群の有害事象の発現割合が 5%以上の大きい有害事象はなかったが、3%以上の大きい有害事象は、錯感覚（G + plerixafor 群 17.3%、G + placebo 群 20.7%）、カテーテル留置部位疼痛（G + plerixafor 群 10.7%、G + placebo 群 13.8%）、カテーテル留置部位紅斑（G + plerixafor 群 2.0%、G +placebo 群 5.5%）、胸痛（G + plerixafor 群 0.7%、G +placebo 群 4.8%）、血中尿酸増加（G + plerixafor 群 1.3%、G +placebo 群 5.5%）及び骨痛（G + plerixafor 群 25.3%、G +placebo 群 28.3%）であった（[Module 2.7.4.7.2、表 52]）。

下痢、悪心、注射部位局所反応、疲労、骨痛、背部痛、頭痛、錯感覚、低カリウム血症、関節痛、低マグネシウム血症などはG-CSFによる動員並びにアフェレーシス時に可能性のあるリスクとして知られているが (56)(57) (58)、いくつかの事象は G + plerixafor 群で高かった。発現割合の差が大きかった事象は、下痢（G + plerixafor 群 42.7%、G + placebo 群 13.8%）、注射部位紅斑（G + plerixafor 群 32.0%、G +placebo 群 6.9%）、悪心（G + plerixafor 群 33.3%、G + placebo 群 16.6%）であった。

ACT12781 試験：

G + plerixafor 群で 2 名以上に発現した有害事象は、背部痛（9/16 名［56.3%］）、血小板数減少（4/16 名［25.0%］）、頭痛（3/16 名［18.8%］）、下痢（3/16 名［18.8%］）、悪心（3/16 名［18.8%］）、及び関節痛（2/16 名［12.5%］）であった。Plerixafor で予測される副作用である頭痛、下痢、悪心、関節痛及び血小板減少は G 単独群に比べて多く発現していた（表 25 ）。背部痛の発現割合は両群間で同様であった（G + plerixafor 群 9 名、G +placebo 群 8 名）。これら背部痛のうち、1 名は G-CSF 及び

plerixafor 投与中に発現したため、治験治療との因果関係ありとされ、残りの背部痛については G-CSF による動員中に発現しており、plerixafor との因果関係は否定された（[Module 2.7.6.2.11]）。

なお、G + plerixafor 群のみに認められた有害事象は、爪囲炎、頭痛、潮紅、ほてり、悪心、口の感覚鈍麻、門脈ガス血症、水疱、皮膚剥脱、関節痛、注射部位そう痒感、カテーテル留置部位内出血、注射部位内出血、穿刺部位疼痛、血中乳酸脱水素酵素増加及びアフェレーシス関連合併症であった（表 25）。

発現頻度が多かったグレード 3 の有害事象は血小板数減少で、G + plerixafor 群で 3 名、G + placebo 群で 1 名であった（表 25）。

表 25 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験の NHL 患者における 5%以上の有害事象（Period 1） - 安全性解析対象集団

	ACT12781				AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=16)		G (N=16)		G + Plerixafor (N=150)		G + Placebo (N=145)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	13 (81.3%)	4 (25.0%)	12 (75.0%)	3 (18.8%)	146 (97.3%)	11 (7.3%)	138 (95.2%)	14 (9.7%)
感染症および寄生虫症	1 (6.3%)	0	3 (18.8%)	0	17 (11.3%)	1 (0.7%)	16 (11.0%)	5 (3.4%)
爪囲炎	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	3 (2.1%)	0
中耳炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	0	41 (27.3%)	0	34 (23.4%)	1 (0.7%)
低カリウム血症	0	0	1 (6.3%)	0	25 (16.7%)	0	20 (13.8%)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (6.3%)	0	17 (11.3%)	0	12 (8.3%)	0
高尿酸血症	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
精神障害	0	0	0	0	22 (14.7%)	0	12 (8.3%)	0
不眠症	0	0	0	0	11 (7.3%)	0	4 (2.8%)	0
神経系障害	3 (18.8%)	0	0	0	73 (48.7%)	2 (1.3%)	58 (40.0%)	1 (0.7%)
頭痛	3 (18.8%)	0	0	0	36 (24.0%)	0	27 (18.6%)	0
錯感覚	0	0	0	0	26 (17.3%)	0	30 (20.7%)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	14 (9.3%)	0	8 (5.5%)	0

	ACT12781				AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=16)		G (N=16)		G + Plerixafor (N=150)		G + Placebo (N=145)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
血管障害	2 (12.5%)	0	0	0	22 (14.7%)	1 (0.7%)	13 (9.0%)	0
潮紅	1 (6.3%)	0	0	0	8 (5.3%)	0	5 (3.4%)	0
低血圧	0	0	0	0	9 (6.0%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
ほてり	1 (6.3%)	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	23 (15.3%)	0	17 (11.7%)	1 (0.7%)
低酸素症	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0
胃腸障害	5 (31.3%)	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	105 (70.0%)	1 (0.7%)	62 (42.8%)	0
下痢	3 (18.8%)	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	64 (42.7%)	1 (0.7%)	20 (13.8%)	0
悪心	3 (18.8%)	0	0	0	50 (33.3%)	0	24 (16.6%)	0
嘔吐	0	0	0	0	12 (8.0%)	0	8 (5.5%)	0
放屁	0	0	0	0	11 (7.3%)	0	7 (4.8%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	11 (7.3%)	0	13 (9.0%)	0
腹痛	0	0	0	0	10 (6.7%)	0	4 (2.8%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	9 (6.0%)	0	3 (2.1%)	0
口の感覚鈍麻	1 (6.3%)	0	0	0	4 (2.7%)	0	0	0
門脈ガス血症	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	31 (20.7%)	0	21 (14.5%)	1 (0.7%)
寝汗	0	0	0	0	10 (6.7%)	0	4 (2.8%)	0
多汗症	0	0	0	0	8 (5.3%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
発疹	0	0	0	0	6 (4.0%)	0	8 (5.5%)	0
水疱	1 (6.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT12781 G + Plerixafor (N=16) All grades	 Grade ≥3	ACT12781 G (N=16) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=150) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3101 G + Placebo (N=145) All grades	 Grade ≥3
筋骨格系および結合組織障害	9 (56.3%)	0	9 (56.3%)	0	87 (58.0%)	2 (1.3%)	86 (59.3%)	1 (0.7%)
背部痛	9 (56.3%)	0	8 (50.0%)	0	32 (21.3%)	1 (0.7%)	30 (20.7%)	1 (0.7%)
骨痛	0	0	1 (6.3%)	0	38 (25.3%)	1 (0.7%)	41 (28.3%)	0
関節痛	2 (12.5%)	0	0	0	23 (15.3%)	0	19 (13.1%)	0
四肢痛	0	0	0	0	7 (4.7%)	0	10 (6.9%)	1 (0.7%)
関節周囲炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (37.5%)	0	3 (18.8%)	0	108 (72.0%)	3 (2.0%)	97 (66.9%)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	48 (32.0%)	0	10 (6.9%)	0
疲労	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	40 (26.7%)	0	33 (22.8%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	16 (10.7%)	0	20 (13.8%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	15 (10.0%)	0	17 (11.7%)	0
注射部位そう痒感	1 (6.3%)	0	0	0	12 (8.0%)	0	1 (0.7%)	0
疼痛	0	0	0	0	13 (8.7%)	1 (0.7%)	16 (11.0%)	0
発熱	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	10 (6.7%)	1 (0.7%)	8 (5.5%)	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	8 (5.3%)	0	4 (2.8%)	0
カテーテル留置部位出血	0	0	1 (6.3%)	0	6 (4.0%)	0	7 (4.8%)	0
カテーテル留置部位内出血	1 (6.3%)	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	8 (5.5%)	0
注射部位内出血	1 (6.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
穿刺部位疼痛	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
疾患進行	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT12781 G + Plerixafor (N=16) All grades	 Grade ≥3	ACT12781 G (N=16) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=150) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3101 G + Placebo (N=145) All grades	 Grade ≥3
臨床検査	5 (31.3%)	4 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	13 (8.7%)	0	18 (12.4%)	3 (2.1%)
血小板数減少	4 (25.0%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	8 (5.5%)	2 (1.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3%)	0	0	0	11 (7.3%)	0	11 (7.6%)	1 (0.7%)
アフェレーシス関連合併症	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0

Only rows with frequency of at least 5% in at least one column are shown
AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 18.1 and graded using NCI CTCAE
n(%) = number and percentage of patients with at least one AE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_nhl3101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_nhl3101_5p_i.rtf (10JUN2016 - 2:49)

5.3.2.2　自家末梢幹細胞移植の期間全体（Period 1 ～Period 5）

AMD3100-3102:

AMD3100-3102 試験における自家末梢血幹細胞移植の各時期（Period 2 ～Period 5）の器官別有害事象（PT）の結果は[Module 2.7.4.2.1.2.2、表 24～表 27]及び[Module 2.7.4.7.2、表 56～表 59]に示す。なお、Period 1 における結果は5.3.2.1項に記載した。

Period 2 は、移植前化学療法の初回投与から移植後の PMN 及び PLT の生着までの期間であり、患者は治験薬（plerixafor 又はプラセボ）を投与されず、移植後に G-CSF が投与された。Period 2 で発現割合が高かった有害事象（PT）は、発熱性好中球減少症、悪心、嘔吐並びに粘膜の炎症で、これらの事象は大量化学療法の副作用として知られている事象であった。両群間の有害事象発現割合の差が 5%以上の事象は認められず、最も差が大きかった事象は粘膜の炎症（G＋plerixafor 群 13.4%、G＋placebo 群 10.3%）であった（[Module 2.7.4.2.1.2.2、表 24]）。Period 2 において、治験治療との因果関係ありとされた有害事象は、G＋plerixafor 群の 1 名に認められた悪心（グレード 1）のみであった（[Module 2.7.4.7.2、表 56]）。

Period 3 は、単回移植を受けた患者の場合は初回の移植後の生着から移植後のフォローアップ期まで、タンデム移植を受けた患者の場合は初回の移植後の生着から 2 回目の化学療法前日までの期間とした。Period 3 で発現割合が高かった有害事象（PT）は、発熱、深部静脈血栓症、腹痛、脱水、真菌性肺炎、並びに肺炎であり、発熱以外の事象では両群間で少なくとも 2 名の差があった。G＋plerixafor 群で頻度が多かった事象は、深部静脈血栓症（G＋plerixafor 群 2.1%［3/141 名］、G＋placebo 群 0.7%［1/136 名］）、腹痛、脱水及び真菌性肺炎ではそれぞれ（G＋plerixafor 群 1.4%［2/141 名］、G＋placebo 群 0 名）であった（[Module 2.7.4.2.1.2.2、表 25]）。これらの事象は治験治療との因果関係がないと判断された（[Module 2.7.4.7.2、表 57]）。また、ほとんどは SAE として報告された（5.4.2.1項）。

Period 4 は、2 回目の移植後の化学療法から PMN 及び PLT の生着までの期間であり、タンデム移植を受けた患者のみが対象となった。Period 4 で発現割合が高かった有害事象（PT）は、粘膜の炎症、発熱性好中球減少症、悪心、並びに嘔吐で、これらの事象は大量化学療法の副作用として知られている事象であった。G＋plerixafor 群で頻度が多かった事象は、粘膜の炎症（G＋plerixafor 群 15.6%［5/32 名］、G＋placebo 群 4.2%［1/24 名］）、発熱性好中球減少症（G＋plerixafor 群 12.5%［4/32 名］、G＋placebo 群 0 名）、悪心及び嘔吐がそれぞれ（G＋plerixafor 群 9.4%［3/32 名］、G＋placebo 群 0 名）であった（[Module 2.7.4. 2.1.2.2、表 26]）。これらの事象は治験治療との因果関係がないと判断された（[Module 2.7.4.7.2、表 58]）。

Period 5 は、2 回目の移植後の生着からフォローアップ期までの期間であり、タンデム移植を受けた患者のみが対象となった。いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象（PT）は、発熱（G + plerixafor 群 6.3%（2/32 名）、G + placebo 群 0 名）のみであった（[Module 2.7.4.2.1.2.2、表 27]）。

報告された大部分の有害事象は Period 1（動員及びアフェレーシス処置）で発現しており、治験期間全体での有害事象のプロファイルは Period 1 のプロファイルと類似していた（5.3.2.1項）。

AMD3100-3101:

AMD3100-3101 試験における自家末梢血幹細胞移植の各時期（Period 2 ～Period 3）の器官別有害事象（PT）の結果は[Module 2.7.4.2.1.2.2、表 28～表 29]及び[Module 2.7.4.7.2、表 60～表 61]に示す。なお、Period 1 における結果は5.3.2.1項に記載した。

Period 2 で、いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は、粘膜の炎症、発熱性好中球減少症、悪心、下痢、発熱及び医療機器関連感染であった（[Module 2.7.4 2.1.2.2、表 28]）。

G + plerixafor 群で発現割合が高かったグレード 3 以上の有害事象は、粘膜の炎症（15/135、11.1%）、発熱性好中球減少症（5/135、3.7%）、ブドウ球菌性菌血症（4/135、3.0%）並びに下痢、錯乱状態と口内炎（それぞれ 2/135、1.5%）であり、G + placebo 群では、粘膜の炎症（9/82、11.0%）、発熱性好中球減少症（4/82、4.9%）及び医療機器関連感染（2/82、2.4%）であった。（[Module 2.7.4.2.1.2.2、表 28]）。Period 2 において、治験治療との因果関係ありとされた有害事象は、G + plerixafor 群の 1 名に認められた下痢、悪心、発疹及び粘膜の炎症であった（[Module 2.7.4.7.2、表 60]）。

Period 3 で、いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象はなかった。G + plerixafor 群で少なくとも 2 名多く発現した有害事象は、肺炎（4/135、3.0%）、発熱及び肺塞栓症（それぞれ 3/135、2.2%）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、うっ血性心不全、急性骨髄性白血病、発熱性好中球減少症、うっ血性心不全、間質性肺疾患、下痢及び多臓器不全（それぞれ 2/135、1.5%）であった（[Module 2.7.4.2.1.2.2、表 29]）。G + plerixafor 群で発現割合が高かったグレード 3 以上の有害事象は、肺塞栓症（3/135、2.2%）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、急性骨髄性白血病、発熱性好中球減少症、下痢、発熱及び多臓器不全（それぞれ 2/135、1.5%）であった。Period 3 において、治験治療との因果関係ありとされた有害事象はなかった（[Module 2.7.4.7.2、表 61]）。

5.4　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象に関する情報については、評価資料とした 2 試験（AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験）だけではなく、他の臨床試験についても提示する。

5.4.1 死亡

詳細情報は[Module2.7.4.7.3、表 62～表 69]及び各 CSR に示す。

5.4.1.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 及び AMD3100-3101）及び国内第 2 相試験（ACT13710 及び ACT12781）

AMD3100-3102 試験：

試験期間中に 13 名（G＋plerixafor 群 7 名、G＋placebo 群 6 名）が死亡した。両投与群において、死亡数、死亡時期及び死因（疾患の悪化 8 名、敗血症性ショック 2 名、不明 2 名、真菌性肺炎 1 名）について、両投与群に大きな違いは認められなかった。死因の多くは疾患の悪化で、移植後に死亡した。移植前に死亡したのは 1 名のみであった。レスキュー療法を受けた集団での死亡は認められなかった。G＋plerixafor 群の死亡した 1 名はタンデム移植を受けていた（表 26）。

表 26 - AMD3100-3102 試験における死亡例一覧

Patient Number	Sex / Age/ Race	Disease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
G + Plerixafor 240 µg/kg					
3102-Patient A*	F/54/C	MM	Post-transplantation/ 237 days	Progressive disease	N/Av
3102-Patient B*	M/62/C	MM	Post-transplantation/ 10 days	Septic shock	Not related
3102-Patient C*	M/57/C	MM	Post-transplantation/ 144 days	Progression of MM	Not related
3102-Patient D*	M/62/C	MM	Post-transplantation/ 293 days	Unknown	N/Av
3102-Patient E*	M/59/C	MM	Post-transplantation/ 355 days	Unknown	N/Av
3102-Patient F*	M/69/AA	MM	Post-transplantation/ 141 days	Fungal pneumonia	Not related
3102-Patient G*[d]	M/73/C	MM	Post-transplantation/ 264 days	Disease progression	N/Av
G + Placebo					
3102-[redacted]	M/52/C	MM	Post-transplantation/ 152 days[b]	Relapsed MM/adult respiratory distress syndrome complicating salvage chemotherapy	N/Av

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient Number	Sex / Age/ Race	Disease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
3102-[redacted]	F/57/C	MM	Post-transplantation / 194 days	Progressive disease subdural haematoma	Not related (subdural hematoma); N/Av (progressive disease)
3102-[redacted]	F/70/C	MM	Did not complete mobilization / not applicable	Disease progression	N/Av
3102-[redacted]	F/51/C	MM	Post-transplantation / 133 days	Disease progression[c]	N/Av
3102-[redacted]	F/59/AA	MM	Post-transplantation / 13 days	Septic shock	Not related
3102-[redacted][d]	M/55/C	MM	Post-transplantation / 137 days	Disease progression Cardiac failure	N/Av

MM = Multiple Myeloma. N/Av = not available

a Causality assessments only available when cause of death was also reported as an AE.

b Full date of death not available. Patient died in April 2006. Days from transplant to death assumes a death date of April 1, 2006.

c Listing 16.2.7.2 in CSR shows AEs of pneumonia and respiratory failure with outcome of death, but cause of death from CRF is disease progression.

d Patient Patient G* and Patient [redacted] are erroneously listed in the database as terminating early due to "other;" these patients actually remained on study until death. Information on the death is provided in the patients' CRF.

Source: AMD3100-3102 CSR, Table 12-18.

Note: Details on AEs with an outcome of death are available for patients Patient B*, Patient C*, Patient F*, [redacted], [redacted], and [redacted].For all other patients, cause and date of death are noted in the patient's CRF.

ACT13710 試験：

試験期間中（造血幹細胞動員とアフェレーシス期間［1～8 日間］及び 30 日間フォローアップ期間中）に死亡例の報告はなかった。

AMD3100-3101 試験：

試験期間中に 31 名（G＋plerixafor 群 16 名、G＋placebo 群 15 名）が死亡した。両投与群において、死亡数、死亡時期及び死因（疾患の悪化／再発など 19 名、肺炎など 4 名、多臓器不全 2 名、脳血管発作／脳出血 2 名、敗血症 1 名、心筋梗塞 1 名、AML1 名、呼吸不全 1 名）について、両投与群に大きな違いは認められなかった。死因の多くは疾患の悪化で、移植後に死亡した。移植前の投与／アフェレーシス期間中に死亡したのは、G＋placebo 群の 1 名（[redacted]）、また、レスキュー療法に移行した患者の 2 名（G＋plerixafor 群 1 名［Patient Y*］、G＋placebo 群 1 名［[redacted]］）であり、投与／アフェレーシス期間中に治験を中止し、その後死亡したのは 2 名（G＋placebo 群［[redacted]、[redacted]］）あった（表 27）。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

表 27 - AMD3100-3101 試験における死亡例一覧

Patient Number	Sex / Age / Race	Disease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
G + Plerixafor 240 µg/kg					
3101-Patient H[b]	F/74/C	NHL	Post-transplantation/ 275 days	Myocardial infarction	N/Av
3101-Patient I[b]	F/65/C	NHL	Post-transplantation/ 131 days	Progressive disease	N/Av
3101-Patient J[b]	M/71/C	NHL	Post-transplantation/ 147 days	Disease progression	N/Av
3101-Patient K[b]	M/58/C	NHL	Post-transplantation/ 132 days	Lymphoma	N/Av
3101-Patient L[b]	M/57/H	NHL	Post-transplantation/ 319 days	Disease progression	N/Av
3101-Patient M[b]	M/51/H	NHL	Post-transplantation/ 360 days	Aspergillus pneumonia	N/Av
3101-Patient N[d]	M/74/H	NHL	Post-transplantation/ 139 days	Bilateral pneumonia	Not related
3101-Patient O[b]	M/33/C	NHL	Post-transplantation/ 290 days	Progressive disease	N/Av
3101-Patient P[b]	M/61/C	NHL	Post-transplantation/ 117 days	Relapsed lymphoma	N/Av
3101-Patient Q[b]	M/60/C	NHL	Post-transplantation/ 190 days	Relapsed disease	N/Av
3101-Patient R[d]	F/55/C	NHL	Post-transplantation/ 18 days	Sepsis	Not related
3101-Patient S[d]	F/49/C	NHL	Post-transplantation/ 46 days	Cerebrovascular accident	Not related
3101-Patient T[b]	M/70/C	NHL	Post-transplantation/ 90 days	Complication of pneumonia	N/Av
3101-Patient U[b]	F/58/C	NHL	Post-transplantation/ 357 days	Multisystem failure	N/Av
3101-Patient V[d]	M/63/C	NHL	Post-transplantation/ 184 days	Acute myeloid leukemia	Not related
3101-Patient W[b]	M/33/AA	NHL	Post-transplantation/ 155 days	Progression of disease	N/Av

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient Number	Sex / Age / Race	Disease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
G + Placebo					
3101-[redacted][e]	F/49/C	NHL	Post-study/ NA[f]	Disease progression	Not related
3101-[redacted][d]	M/58/C	NHL	Post-transplantation/ 109 days	Peritonitis secondary to viscous rupture of colon secondary to NHL	Not related
3101-[redacted][d]	M/71/C	NHL	Post-transplantation/ 12 days	Parietal intraparenchymal hemorrhage	Not related
3101-[redacted][b]	M/55/C	NHL	Post-transplantation/ 212 days	NHL	N/Av
3101-[redacted][b]	F/52/C	NHL	Post-transplantation/ 121 days	Disease progression	N/Av
3101-[redacted][e]	M/41/C	NHL	Post-study/ NA[f]	Disease progression	Not related
3101-[redacted][b]	M/36/C	NHL	Post-transplantation/ 274 days	Disease progression	N/Av
3101-[redacted][b]	F/62/C	NHL	Post-transplantation/ 192 days	Lymphoma	N/Av
3101-[redacted][e]	F/45/C	NHL	Post-study / 354 days post-transplantation[f]	Disease progression (relapse)	Not related
3101-[redacted][b]	M/59/C	NHL	Post-transplantation/ 292 days	Multisystem failure	N/Av
3101-[redacted][b]	M/61/C	NHL	Post-transplantation/ 433 days	NHL	N/Av
3101-[redacted][b]	F/37/C	NHL	Post-transplantation/ 289 days	Disease relapse	N/Av
3101-[redacted][b]	M/71/C	NHL	Post-transplantation/ 187 days	*Pneumocystis carinii* pneumonia	N/Av
3101-[redacted][b]	M/41/C	NHL	Treatment/Apheresis / NA[g]	Disease progression	Not related
3101-[redacted][b]	M/41/C	NHL	Post-transplantation/ 159 days	Respiratory failure	N/Av
Rescue Patients					
G + Plerixafor 240 µg/kg					
3101-Patient X*[b]	F/30/C	NHL	Post-transplantation/ 315 days	Multiple infections -septic shock	N/Av

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient Number	Sex / Age / Race	Disease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
3101-Patient Y*[d]	M/65/C	NHL	Treatment/Apheresis / NA[g]	Progressive disease	Not related
G + Placebo					
3101-[redacted][b]	F/27/C	NHL	Treatment/Apheresis / NA[g]	Progressive disease	N/Av
3101-[redacted][d]	F/73/C	NHL	Post-transplantation/ 11 days	Multisystem organ failure	Not related
3101-[redacted][b]	M/67/C	NHL	Post-transplantation/ 243 days	Relapsed disease	N/Av
3101-[redacted][b]	M/58/C	NHL	Post-transplantation/ 272 days	Relapsed lymphoma	N/Av
3101-[redacted][d]	F/65/C	NHL	Post-transplantation/ 134 days	Multisystem failure	Not related
3101-[redacted][b]	M/68/C	NHL	Post-transplantation/ 100 days	Progression of disease	N/Av
3101-[redacted][d]	M/57/AA	NHL	Post-transplantation/ 101 days	Respiratory failure (secondary to disease progression)[h]	Not related

AA = African-American; AE = adverse event; C = Caucasian; CRF = Case Report Form; F = female; G = granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF); H = Hispanic/Latino; M = male; NA = not applicable; N/Av = not available; NHL = Non Hodgkin's lymphoma.

a Causality assessments only available when cause of death was also reported as an AE.

b Death recorded on End of Study CRF only.

c Full date of death not available. Patient died in March [redacted]. Days from transplant to death assumes a death date of 01 March [redacted]

d Death recorded on AE CRF and End of Study CRF.

e Death recorded on AE CRF only

f Patients withdrew from study (due to disease progression) prior to death. Patient [redacted] withdrew post transplantation and later died (354 days post-transplantation). Patients [redacted] and [redacted] withdrew during Treatment/Apheresis; time from last dose of study treatment to death [redacted] = 30+ days (only the month of the death is known), [redacted] = 96 days.

g Patients died prior to transplant. Time from last dose of study treatment to death: [redacted] = 53 days; Patient Y* = 90 days; [redacted] = 52 days.

h See narrative in Section 14.3.3.

Source: AMD3100-3101 CSR, Table 12-16.

ACT12781 試験：

試験期間中（造血幹細胞動員とアフェレーシス期間［1～8 日間］及び 30 日間フォローアップ期間中）に死亡例の報告はなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

5.4.1.2 がん患者におけるその他の試験（AMD3100-1104、AMD3100-2101、AMD3100-2102、AMD3100-C201、 MOZ00808 及び MOZ11809）

AMD3100-2101 試験：

本治験で、NHL 患者 1 名がフォローアップ期間（Period 3）に死亡した。当該患者は G 単独及び G＋plerixafor（plerixafor 160 μg/kg）の両レジメンを完了した。当該患者に 2 件の重篤な有害事象（敗血症及び低血圧）が発現し、移植後で 3 か月フォローアップの来院前の転帰は死亡であった。いずれの重篤な有害事象も治験治療との因果関係なしと判断された（[Module 2.7.4.7.3、表 65]）。

AMD3100-2102 試験：

試験期間中に MM 患者 3 名（G＋plerixafor 240 μg/kg）が死亡した。いずれも移植後のフォローアップ期間（Period 3 又は Period 5）に死亡した。2 件の死亡（疾患進行及び広範囲脳梗塞）は薬剤との因果関係なしと判断された。残り 1 件の死亡については、死因及び治験治療との因果関係が不明であった（[Module 2.7.4.7.3、表 66]）。

AMD3100-C201 試験：

本治験で死亡は報告されなかった。

MOZ00808 試験：

死亡が 4 名で報告され、いずれも plerixafor の最終投与から 46 日以降の発現であり、plerixafor との因果関係はおそらく関連なし又は関連なしと判断された。死因は、「限局したリンパ腫による可能性が高い肝不全」、「死亡前に SAE とされた骨髄腫の再発及び下顎の形質細胞腫悪化」、「腎臓、呼吸器及び心臓合併症を伴う敗血症性ショック」、並びに「死亡の原因となり得る心疾患の既往がない特発性の心肺停止」であった（[Module 2.7.4.7.3、表 67]）。

AMD3100-1004 試験：

試験期間中に 2 名が死亡し、いずれも plerixafor との因果関係はなしと判断された。1 名は 320 μg/kg 投与群で、plerixafor 投与後に採取された細胞の移植成功が認められてから 4 か月後にびまん性大細胞型 B 細胞性の NHL の再発により死亡した。別の MM 患者 1 名は 160 μg/kg 投与群で、うっ血性心不全が発現して多臓器不全に進行し、plerixafor の単回投与後 2 か月に死亡した（[Module 2.7.4.7.3、表 68]）。

MOZ11809 試験：

試験期間中に死亡例の報告はなかったが、体重換算用量群 1 名で原疾患（NHL）の悪化により plerixafor の最終投与から約 2 か月後に死亡が報告された。Plerixafor との因果関係はなしと判断された（[Module 2.7.4.7.3、表 69]）。

5.4.1.3 健康被験者及び腎機能障害患者における試験（MOZ24211/POP12425、AMD3100-1002、AMD3100-1003、 AMD3100-1005、 AMD3100-1101 及び MOZ00707）

健康被験者及び腎機能障害患者を対象とした試験で死亡は報告されなかった。

5.4.2 重篤な有害事象

詳細情報は[Module2.7.4.2.1.4、表 32～表 39]、[Module 2.7.4.7.4、表 70～表 81]及び各 CSR に示す。

5.4.2.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 及び AMD3100-3101）及び国内第 2 相試験（ACT13710 及び ACT12781）

AMD3100-3102 試験：

安全性解析対象集団で、Period 1 に発現した重篤な有害事象（SAE）は比較的少なかった。SAE の発現割合は、G + plerixafor 群及び G + placebo 群で Period 1 では、それぞれ 4/147 名（2.7%）及び 6/151 名（4.0%）、Period 2 では 36/142 名（25.4%）及び 28/136 名（20.6%）、Period 3 では 20/141 名（14.2%）及び 19/136 名（14.0%）、Period 4 では 7/32 名（21.9%）及び 2/24 名（8.3%）、Period 5 では 4/32 名（12.5%）及び 1/24 名（4.2%）であった。SAE の大多数は重度（グレード 3）と判断された。治験責任医師により、治験治療との因果関係ありと判断された SAE は認められなかった（表 22）。治験期間中に発現した SAE の大多数は、薬剤（plerixafor 又はプラセボ）が投与されていない期間、すなわち大量化学療法から移植後のフォローアップ期間までに認められた。SAE の発現割合は、Period 2 及び Period 3 では両投与群で同様であったが、Period 4 及び Period 5 では G + plerixafor 群でやや高かった。

治験期間中の主な SAE は、発熱性好中球減少症及び感染症に関する SAE であった。両投与群で、Period 2（化学療法、移植及び 1 回目の移植後の生着が含まれる期間）において発熱性好中球減少症は複数発現し、一方で G + plerixafor 群では Period 4（化学療法、移植及び 2 回目の移植後の生着が含まれる期間）において 4/32 名（12.5%）に発熱性好中球減少症が発現した。本治験では、移植後 12 か月以内に認められた生着不全は SAE として報告することとしたが、SAE として報告された生着不全はなかった（[Module2.7.4.2.1.4、表 32～表 36]）。

ACT13710 試験：

G + plerixafor 群において SAE は認められなかった。

G 単独群では 1 名の患者にグレード 3 の食欲減退及び肝機能異常が認められた。食欲減退はスクリーニング期に、肝機能異常は投与及びアフェレーシス期に発現した。当該患者はレスキュー療法に移行し、両事象はその後のフォローアップ期で消失が確認された（[Module2.7.4.7.4、表 71]）。

AMD3100-3101 試験：

安全性解析対象集団で、Period 1 に発現した重篤な有害事象（SAE）は比較的少なかった。SAE の発現割合は、G + plerixafor 群及び G + placebo 群で Period 1 では、それぞれ 8/150 名（5.3%）及び 10/145 名（6.9%）、Period 2 では 25/135 名（18.5%）及び 17/82 名（20.7%）及び Period 3 では 27/135 名（20.0%）及び 14/82 名（17.1%）であった（表 23 ）。SAE の大多数は重度（グレード 3）と判断された。治験責任医師により、治験治療との因果関係ありと判断された SAE は、G + plerixafor 群で 2 名（1 名は低血圧及び浮動性めまい、他の 1 名は血小板減少症）、G + placebo 群で 1 名（非心臓性胸痛）であり、すべて投与及びアフェレーシス期（Period 1）に発現した。治験期間中の主な SAE は、発熱性好中球減少症及び感染症に関する SAE であった。感染症の種類は両群とも多様で、各群 1～2 名であり、多くは、Period 2 及び Period 3 に発現していた。両群間で最も発現割合の差が大きかった SAE は Period 2 におけるブドウ球菌性菌血症で G + plerixafor 群で 3/135（2.2%）、G + placebo 群で 0 名であった（[Module2.7.4.2.1.4、表 37～表 39]）。

ACT12781 試験：

G＋plerixafor 群において SAE は認められなかったが、G 単独群では 1 名の患者にグレード 3 の低酸素症が認められた。また、レスキュー療法に移行した 1 名で疾患の進行が報告された（[Module2.7.4.7.4、表 74]）。

5.4.2.2 腫瘍患者におけるその他の試験（AMD3100-1104、AMD3100-2101、AMD3100-2102、AMD3100-C201、MOZ00808 及び MOZ11809）

AMD3100-2101 試験：

本治験中に 6 名（6/25 名、24.0%）の患者で計 9 件の SAE が認められた。治験責任医師によりすべての SAE は治験薬との因果関係がないと判定された。Period 1 に認められた 4 件中 3 件は plerixafor の投与前に発現し、残りの 1 件は G 単独療法中に発現した。Period 2 から Period 3 では、大量化学療法や幹細胞移植を受けた患者でよくみられる感染症及び胃腸障害が報告された（[Module2.7.4.7.4、表 75]）。

AMD3100-2102 試験：

本治験中に 8 名（8/20 名、40.0%）の患者で計 25 件の SAE が認められた。治験責任医師によりすべての SAE は治験薬との因果関係がないと判定された。Period 1 に認められた SAE はなく、Period 2 で 7 件、Period 3 で 8 件、Period 4 で 6 件、Period 5 で 4 件のの SAE が認められた（[Module2.7.4.7.4、表 76]）。

AMD3100-C201 試験：

患者の 36.4%（8/22 名）に 1 件以上の SAE が発現し、そのうち 7 名で 2 件以上の SAE が認められた。合計 23 件の SAE が報告されたが、数件は同じ患者に同時に発現したもので、全体の事象の一部であった。Period 1 で報告された重篤な有害事象はすべて plerixafor の初回投与前に発現していた。他の重篤な有害事象はすべて、細胞毒性を有する大量化学療法実施後の period 2 及び period 3 で認められた。治験責任医師によりすべての重篤な有害事象は治験薬との因果関係がないと判定された（[Module2.7.4.7.4、表 77]）。

MOZ00808 試験：

5 名の患者で治験治療期（Period 1）の SAE（TESAE）が認められた。認められた TESAE は、再発ミエローマ、心筋梗塞、医療機器関連感染、血中マグネシウム減少及び深部静脈血栓症であった。このうち 3 件（再発ミエローマ、心筋梗塞及び血中マグネシウム減少）は治験責任医師により治験薬との因果関係があると判定された（[Module2.7.4.7.4、表 78]）。

AMD3100-1004 試験：

重篤な有害事象が 5 名に 8 件報告されたが、8 件のうち、血液幹細胞移植生着不全（患者番号 [redacted]）及び生着遅延（患者番号 [redacted]）は、規定された plerixafor 投与後 30 日の後に報告された。いずれも plerixafor との関連性はなかった（[Module2.7.4.7.4、表 79]）。

MOZ11809 試験：

試験期間中、体重換算用量群の 3 名の患者で SAE（TESAE）が認められた。1 名は蜂巣炎、他の 2 名は疾患（NHL）の進行であったが、いずれも治験薬との因果関係がないと判定された（[Module2.7.4.7.4、表 80]）。

5.4.2.3 健康被験者及び腎機能障害患者における試験（MOZ24211/POP12425、AMD3100-1002、AMD3100-1003、 AMD3100-1005、 AMD3100-1101 及び MOZ00707）

健康被験者及び腎機能障害患者を対象とした試験で SAE は報告されなかった。

注釈：AMD3100-1003 試験において、総括報告書本文（12.3 項）の記載と添付資料（16.2.7、Listing 15）の間に不整合がある。すなわち、添付資料では 1 名の被験者に発現した頭痛（中等度）の重篤度のチェック欄が Yes とされているが、本文では「SAE は報告されなかった。」と記載されている。

5.4.3 治験薬（G-CSF、plerixafor 又は プラセボ）の投与中止に至った有害事象

詳細情報は、[Module 2.7.4.7.5、表 82～表 90]及び各 CSR に示す。

5.4.3.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 及び AMD3100-3101）及び国内第 2 相試験（ACT13710 及び ACT12781）

AMD3100-3102 試験：

投与中止に至った AE は 3 名に認められた。その内訳は、G + plerixafor 群の 1 名及び G + placebo 群の 2 名であった。中止に至った有害事象は下痢及び疲労（G + plerixafor 群の 1 名）、脾腫（G + placebo 群の 1 名）、悪心、腹痛及び嘔吐（G + placebo 群の他の 1 名）であった。これらの投与中止はすべて治験薬投与／アフェレーシス期間に認められ、いずれの患者も少なくとも移植までは治験を継続し、2 名は治験を完了した（[Module 2.7.4.7.5、表 82]）。

ACT13710 試験：

ACT13710 試験において、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

AMD3100-3101 試験：

投与中止に至った AE は 6 名に認められた。その内訳は、G + plerixafor 群の 3 名及び G + placebo 群の 3 名であった。中止に至った有害事象は腹痛、下痢、悪心、眼部腫脹及び錯感覚（G + plerixafor 群の 1 名）、中心静脈カテーテル感染（G + plerixafor 群の 1 名）、痙攣（G + plerixafor 群の 1 名）、心房細動（G + placebo 群の 1 名）、非心臓性胸痛（G + placebo 群の 1 名）及び骨痛、発熱、悪寒、悪心及び嘔吐（G + placebo 群の 1 名）であった。G-CSF 動員中の痙攣 1 名を除き、他の 5 名の投与中止はすべて治験薬投与／アフェレーシス期間に認められ、いずれの患者も少なくとも移植までは治験を継続し、3 名は治験を完了した（[Module 2.7.4.7.5、表 83～表 84]）。

ACT12781 試験：

投与中止に至った AE は 3 名に認められた。その内訳は、G + plerixafor 群の 1 名（血小板数減少症）及び G 単独群の 2 名（低酸素症、疲労）であった。また、レスキュー療法に移行した 1 名には疾患の進行のため投与を中止した。（[Module 2.7.4.7.5、表 85]）。

5.4.3.2 がん患者におけるその他の試験（AMD3100-1104、AMD3100-2101、AMD3100-2102、AMD3100-C201、MOZ00808 及び MOZ11809）

AMD3100-2101 試験：

1 名の患者で plerixafor の初回投与後 3 件の AE（菌血症、咳嗽及び咽頭紅斑）が発現し、治験薬の投与中止に至ったが、患者はその後のアフェレーシスによる細胞採取を受け、1 回のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の目標数を達成した（[Module 2.7.4.7.5、表 86]）。

AMD3100-2102 試験：

Period 1 において 1 名の患者が AE（脚ブロック、徐脈、多汗症）のため治験薬投与を中止した（[Module 2.7.4.7.5、表 87]）。

AMD3100- C201 試験：

投与中止又は治験中止に至った AE は認められなかった。

MOZ00808 試験：

1 名の患者が TEAE（血中マグネシウム減少）のため治験薬投与を中止した（[Module 2.7.4.7.5、表 88]）。

AMD3100-1004 試験：

Plerixafor 320 µg/kg を投与された 2 名の NHL 患者において治験を中止したためアフェレーシスを実施しなかった。1 名は疾患進行のため、他の 1 名は plerixafor 注射による口の灼熱感（burning sensation in the mouth）、ホットフラッシュ及び不安発作のために治験を中止した（[Module 2.7.4.7.5、表 89]）。注釈：AMD3100-1004 試験において、総括報告書本文（12.3.1.3 項）の記載と添付資料（16.2.7、Listing 13）の間に不整合がある。すなわち、Listing 13 では口の灼熱感（burning sensation in the mouth）、ホットフラッシュ及び不安発作は記録されていない。

MOZ11809 試験：

投与中止又は治験中止に至った AE は認められなかった。

5.4.3.3 健康被験者及び腎機能障害患者における試験（MOZ24211/POP12425、AMD3100-1002、AMD3100-1003、 AMD3100-1005、 AMD3100-1101 及び MOZ00707）

MOZ00707 試験を除いて、健康被験者及び腎機能障害患者を対象とした試験では AE のため治験中止に至った被験者は報告されなかった。

MOZ00707 試験：

Plerixafor 400 µg/kg を投与された 2 名の被験者で AE（起立性低血圧及び失神）のため治験中止に至った（[Module 2.7.4.7.5、表 90]）。

5.5 臨床検査データ及びバイタルサイン

5.5.1 臨床検査データ

AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験の臨床検査データの要約を表 28 ～表 33 に、詳細を[Module2.7.4.3、表 40～表 47]に示す。

AMD3100-3102 試験：

血液学的検査；

白血球数及び好中球数については、ベースラインにおける平均値は、G + plerixafor 群と G + placebo 群で同程度であったが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では両群ともに増加していた。また、最終アフェレーシス終了 24 時間後の平均値及び中央値は、ともに G + placebo 群より G + plerixafor 群が高く、ベースラインからの変化量も G + plerixafor 群の方が大きかった（表 28）。両群ともに、ベースラインの白血球数及び好中球数は基準範囲内であったものが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値上限より高値にシフトした患者が多かった（表 29）。

ヘモグロビンについては、ベースライン及び最終アフェレーシス終了 24 時間後の平均値、並びにベースラインからの変化量は両群間で同程度であった。血小板数については、ベースラインにおける平均値は両群で同程度であったが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では G + placebo 群に比べ G + plerixafor 群が高かった（表 28）。両群ともに多くの患者では、最終アフェレーシス終了 24 時間後のヘモグロビン値は基準範囲内又は基準値下限より低値であり、血小板数はベースラインでは基準値範囲内であったが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値下限よりも低値であった。これらの傾向は、G + placebo 群の方により多く認められた（表 29 ）。

白血球増多症（leukocytosis）については健康被験者に plerixafor を単回皮下注射した場合 (59)、並びに G-CSF 単独投与でもみられる事象である（Neupogen® [filgrastim] Prescribing Information, 2007 (60)）。白血球うっ滞（leukostasis）については plerixafor の臨床試験ではみられていない。血小板減少症についても末梢血造血幹細胞移植中の血小板損失によるものでアフェレーシス終了の患者でよくみられる事象である (61)。

表 28 - AMD3100-3102 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 -

Parameter (unit)	AMD3100-3102					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Hemoglobin (g/L)						
Number	147	131	131	151	133	133
Mean (SD)	127.41 (13.69)	119.29 (14.81)	-8.40 (8.47)	129.14 (13.74)	116.49 (13.65)	-12.31 (8.49)
Median	128.00	119.00	-8.00	129.00	115.00	-12.00
Min : Max	90.0 : 161.0	76.0 : 156.0	-32.0 : 16.0	82.0 : 156.0	80.0 : 148.0	-32.0 : 12.0

Parameter (unit)	AMD3100-3102					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Platelets (10^9/L)						
Number	147	131	131	151	133	133
Mean (SD)	277.94 (79.81)	132.32 (60.74)	-147.05 (77.21)	270.44 (86.17)	86.87 (57.73)	-182.10 (78.79)
Median	264.00	119.00	-146.00	257.00	75.00	-180.00
Min : Max	110.0 : 558.0	33.0 : 403.0	-380.0 : 219.0	101.0 : 565.0	7.0 : 415.0	-448.0 : 120.0
WBC (10^9/L)						
Number	147	131	131	150	133	132
Mean (SD)	6.18 (2.90)	52.93 (16.60)	46.70 (16.00)	6.38 (4.14)	40.88 (15.91)	34.83 (15.91)
Median	5.60	52.30	47.20	5.89	40.00	34.85
Min : Max	2.5 : 26.9	4.3 : 99.8	-2.6 : 93.8	1.8 : 42.3	3.2 : 92.3	-9.8 : 87.5
Neutrophils (10^9/L)						
Number	144	125	124	146	124	122
Mean (SD)	3.92 (2.71)	44.92 (17.49)	40.94 (17.26)	3.88 (2.39)	35.25 (14.66)	31.71 (14.55)
Median	3.27	44.07	41.14	3.44	35.48	31.46
Min : Max	0.0 : 23.1	0.0 : 90.8	-1.5 : 86.8	0.3 : 23.0	2.1 : 86.6	-0.7 : 82.4

Source data: Module 2.7.4.3, Table 40

表 29 - AMD3100-3102 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（基準値外の患者数）- 安全性解析対象集団 -

Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
Hemoglobin		
Normal/Missing		
<LLN	28/66 (42.4%)	44/78 (56.4%)
>ULN	0/66	0/78
<LLN		
<LLN	69/81 (85.2%)	64/73 (87.7%)
>ULN	0/81	0/73
Platelets		
Normal/Missing		
<LLN	88/134 (65.7%)	110/136 (80.9%)
>ULN	0/134	1/136 (0.7%)

Laboratory parameters **Baseline status** **Normal/abnormal status n/N1(%)**	**G + Plerixafor** **(N=147)**	**G + Placebo** **(N=151)**
<LLN		
<LLN	1/2 (50.0%)	5/5 (100%)
>ULN	0/2	0/5
>ULN		
<LLN	3/11 (27.3%)	4/10 (40.0%)
>ULN	0/11	0/10
WBC		
Normal/Missing		
<LLN	0/123	1/126 (0.8%)
>ULN	108/123 (87.8%)	110/126 (87.3%)
<LLN		
<LLN	0/17	0/18
>ULN	15/17 (88.2%)	14/18 (77.8%)
>ULN		
<LLN	0/7	0/6
>ULN	7/7 (100%)	5/6 (83.3%)
Neutrophils		
Normal/Missing		
<LLN	1/111 (0.9%)	1/122 (0.8%)
>ULN	75/111 (67.6%)	75/122 (61.5%)
<LLN		
<LLN	1/12 (8.3%)	0/8
>ULN	10/12 (83.3%)	6/8 (75.0%)
>ULN		
<LLN	1/21 (4.8%)	0/16
>ULN	16/21 (76.2%)	12/16 (75.0%)

Source data: Module 2.7.4.3, Table 41

生化学的検査；

血液生化学的検査の多くの項目では、G＋plerixafor 群及び G＋placebo 群に認められた所見は同様であったが、いくつかの項目では両群で違いが認められた。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値については、G＋placebo 群ではベースラインから最終アフェレーシス終了 24 時間後に増加したが、G＋plerixafor 群ではわずかに減少していた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の平均値は、G＋plerixafor 群に比べて G＋placebo 群の方が大きく増加した。クレアチニンについては、平均値では G＋placebo 群に比べて G＋plerixafor 群の方が大きく減少したが、ベースラインからの変化量の中央値は両群とも 0.00 であった。カリウムに

ついては、両群ともベースラインから最終アフェレーシス終了24時間後に減少していたが、G + plerixafor群の方がG + placebo群より大きく減少していた。尿酸値は両群ともに最終アフェレーシス終了時で増加しているが、G + placebo群の方がG + plerixafor群より大きく増加していた（表30）。

なお、基準値上限及び下限からの逸脱を見たシフト解析においても上記と同様の結果が得られた（[Module2.7.4.3.1、表41]）。

全体として、血液生化学的検査において、G + plerixafor群及びG + placebo群に臨床的意味のある差は認められなかった。

G-CSFの使用により血清カリウム及び血清マグネシウムの低下などの臨床検査値異常を起こすこと(57)(9)、アフェレーシスの結果、いくつかの電解質低下を起こすこと(8)、並びにアフェレーシス中に使用するクエン酸ナトリウム（抗凝固剤）の代謝物である重炭酸塩から生じる代謝性アルカローシスによる低カリウム血症(58)が報告されている。しかし、AMD3100-3102試験で認められた両群間の相違が実際の薬剤による影響か、あるいは移植に伴う標準的処理によるものかについては不明確である。例えば、マグネシウム濃度のモニタリングは電解質輸液の交換／補充方法と同様に施設間で統一されたものではなかった。

表30 - AMD3100-3102試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後24時間）の生化学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 -

Parameter (unit)	AMD3100-3102					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Sodium (mmol/L)						
Number	145	127	126	149	127	125
Mean (SD)	140.15 (3.14)	141.42 (2.91)	1.21 (2.98)	140.46 (2.57)	141.33 (2.50)	0.82 (2.34)
Median	140.00	142.00	1.00	141.00	141.00	1.00
Min : Max	129.0 : 147.0	133.0 : 149.0	-5.0 : 14.0	133.0 : 147.0	132.0 : 148.0	-6.0 : 7.0
Potassium (mmol/L)						
Number	144	127	125	149	128	126
Mean (SD)	3.97 (0.36)	3.46 (0.40)	-0.51 (0.43)	3.97 (0.44)	3.60 (0.46)	-0.38 (0.53)
Median	4.00	3.50	-0.50	4.00	3.60	-0.40
Min : Max	2.7 : 5.1	2.6 : 4.6	-1.7 : 0.5	2.9 : 5.8	2.6 : 5.0	-2.4 : 1.1
Chloride (mmol/L)						
Number	142	127	123	145	126	120
Mean (SD)	104.80 (3.43)	103.31 (3.78)	-1.56 (3.39)	105.23 (2.78)	103.60 (3.44)	-1.65 (3.37)
Median	105.00	103.00	-2.00	105.00	103.50	-2.00
Min : Max	91.0 : 114.0	92.0 : 115.0	-10.0 : 9.0	97.0 : 112.0	93.0 : 114.0	-10.0 : 6.0

Parameter (unit)	AMD3100-3102					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Phosphate (mmol/L)						
Number	124	109	97	123	106	91
Mean (SD)	1.08 (0.20)	1.08 (0.25)	0.01 (0.26)	1.04 (0.20)	1.13 (0.24)	0.06 (0.24)
Median	1.10	1.07	-0.03	1.03	1.10	0.03
Min : Max	0.7 : 1.5	0.5 : 1.7	-0.5 : 0.6	0.5 : 1.6	0.5 : 1.8	-0.5 : 0.7
ALT (IU/L)						
Number	145	122	121	145	121	116
Mean (SD)	28.91 (16.87)	27.06 (17.04)	-1.21 (15.67)	28.90 (16.99)	35.16 (32.59)	6.69 (31.65)
Median	26.00	25.00	-2.00	25.00	28.00	1.50
Min : Max	5.0 : 149.0	3.0 : 126.0	-47.0 : 104.0	6.0 : 109.0	8.0 : 319.0	-45.0 : 271.0
AST (IU/L)						
Number	144	120	119	149	119	117
Mean (SD)	24.80 (9.42)	31.07 (11.87)	6.18 (11.19)	25.06 (9.79)	34.20 (18.68)	9.03 (18.27)
Median	23.00	28.50	4.00	23.00	30.00	5.00
Min : Max	9.0 : 74.0	12.0 : 78.0	-25.0 : 50.0	10.0 : 64.0	13.0 : 162.0	-29.0 : 132.0
ALP (IU/L)						
Number	146	121	120	148	125	122
Mean (SD)	69.65 (26.66)	227.78 (69.10)	158.63 (63.01)	74.21 (29.58)	238.59 (82.35)	163.11 (74.52)
Median	64.00	219.00	150.00	66.50	227.00	154.00
Min : Max	29.0 : 180.0	97.0 : 461.0	53.0 : 384.0	33.0 : 196.0	77.0 : 468.0	14.0 : 394.0
Creatinine (umol/L)						
Number	145	127	126	151	128	128
Mean (SD)	270.77 (2263.19)	87.88 (27.74)	-212.01 (2426.07)	109.14 (341.61)	84.73 (23.89)	-29.11 (371.74)
Median	79.56	88.40	0.00	79.56	79.56	0.00
Min : Max	26.5 : 27333.3	44.2 : 203.3	-27228.1 : 26.5	35.4 : 4269.7	17.7 : 194.5	-4199.0 : 53.0
Uric acid (umol/L)						
Number	126	102	96	122	96	86
Mean (SD)	329.83 (312.83)	424.47 (107.54)	88.10 (358.70)	297.10 (83.24)	436.65 (110.18)	143.35 (73.98)
Median	297.40	437.18	115.99	291.45	434.20	148.70
Min : Max	89.2 : 3687.8	166.5 : 832.7	-3324.9 : 303.3	107.1 : 511.5	190.3 : 690.0	-17.8 : 392.6

Source data: Module 2.7.4.3, Table 40

ACT13710 試験：

全体的に、日本人 MM 患者におけるベースラインから最終アフェレーシス 24 時間後までの臨床検査データの変化は外国人 MM 患者（3102 試験）のデータと類似していた。

血液学的検査；

最終アフェレーシス終了 24 時間後の白血球数及び好中球数の平均値及び中央値は増加しており、また、ベースラインからの増加量は G＋plerixafor 群と G 単独群で大きな差はみられなかった（表 31）。両群のほとんどの患者は、ベースラインの白血球数及び好中球数は基準値範囲内又は基準値下限より低値であったが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値上限より高値にシフトしていた（表 32）。

ヘモグロビン及び血小板数については、ベースライン及び最終アフェレーシス終了 24 時間後の平均値及びベースラインからの減少量に、G＋plerixafor 群と G 単独群で大きな差はみられなかった（表 31）。ヘモグロビンについては、両群ともほとんどの患者のベースライン及び最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値範囲内又は基準値下限よりも低値であった。血小板数に関しては、両群ともほとんどの患者はベースラインで基準値範囲内であったが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値下限より低値にシフトしていた（表 32）。

表 31 - ACT13710 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 -

Parameter (unit)	ACT13710					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Hemoglobin (g/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	121.7 (12.1)	118.7 (11.7)	-3.0 (7.9)	115.4 (12.3)	106.7 (12.4)	-8.7 (10.7)
Median	121.0	117.0	-5.0	116.0	105.0	-10.0
Min : Max	105 : 141	101 : 136	-10 : 13	99 : 131	93 : 130	-23 : 6
Platelets (10^9/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	245.9 (28.6)	90.1 (31.7)	-155.7 (8.9)	247.7 (69.4)	84.6 (25.4)	-163.1 (76.6)
Median	234.0	77.0	-156.0	273.0	73.0	-163.0
Min : Max	202 : 280	54 : 133	-168 : -143	140 : 330	58 : 113	-267 : -67

Parameter (unit)	ACT13710					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
WBC (10^9/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	4.60 (1.01)	56.60 (5.23)	52.00 (5.44)	8.17 (4.37)	49.07 (26.97)	40.90 (23.01)
Median	4.30	57.60	53.30	6.70	42.50	37.90
Min : Max	3.3 : 5.9	48.1 : 62.7	43.8 : 57.5	4.6 : 16.2	23.1 : 100.3	17.1 : 84.1
Neutrophils (10^9/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	2.807 (0.994)	50.656 (5.106)	47.850 (5.231)	5.509 (2.860)	46.107 (25.883)	40.598 (23.553)
Median	2.498	51.686	49.513	4.440	39.865	37.197
Min : Max	1.81 : 4.24	42.14 : 56.40	39.64 : 54.58	2.67 : 10.53	21.11 : 94.68	16.67 : 84.15

Source data: Module 2.7.4.3, Table 42

表 32 - ACT13710 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（基準値外の患者数）- 安全性解析対象集団 -

Laboratory parameters **Baseline status** **Normal/abnormal status n/N1(%)**	**G + Plerixafor** **(N=7)**	**G** **(N=7)**
Hemoglobin		
Normal/Missing		
<LLN	1/4 (25.0%)	1/2 (50.0%)
>ULN	0/4	0/2
<LLN		
<LLN	3/3 (100%)	5/5 (100%)
>ULN	0/3	0/5
Platelets		
Normal/Missing		
<LLN	6/7 (85.7%)	6/6 (100%)
>ULN	0/7	0/6
<LLN		
<LLN	0/0	1/1 (100%)
>ULN	0/0	0/1
WBC		
Normal/Missing		
<LLN	0/6	0/5
>ULN	6/6 (100%)	5/5 (100%)
<LLN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	1/1 (100%)	0/0
>ULN		
<LLN	0/0	0/2
>ULN	0/0	2/2 (100%)
Neutrophils		
Normal/Missing		
<LLN	0/6	0/7
>ULN	6/6 (100%)	7/7 (100%)
>ULN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	1/1 (100%)	0/0

Source data: Module 2.7.4.3, Table 43

生化学的検査；

ほとんどのパラメータで、G＋plerixafor 群と G 単独群で大きな差は認められなかったが、いくつかのパラメータでは両群に違いが認められた。

ALT については、G 単独群ではベースラインから最終アフェレーシス終了 24 時間後で増加していたのに対し、G＋plerixafor 群ではほとんど変化はなかった。AST 及びアルカリフォスファターゼ（ALP）については、G＋plerixafor 群より G 単独群の方が最終アフェレーシス終了 24 時間後で大きく増加していた。カリウムについては、両群ともに最終アフェレーシス終了 24 時間後で減少していたが、G＋plerixafor 群の方がより大きく減少していた。リンについては、G 単独群では最終アフェレーシス終了 24 時間後で減少していたが、G＋plerixafor 群ではほとんど変化はなかった。尿酸値は両群で増加が認められたが、G＋plerixafor 群の増加は G 単独群よりも小さかった（表 33）。

なお、基準値上限及び下減からの逸脱を見たシフト解析においても同様の結果が得られた（[Module2.7.4.3.2、表 43]）。

表 33 - ACT13710 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の生化学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 –

Parameter (unit)	ACT13710					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Sodium (mmol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	142.1 (2.3)	143.6 (2.1)	1.4 (1.9)	140.7 (3.4)	141.9 (3.4)	1.1 (1.2)
Median	142.0	143.0	1.0	142.0	142.0	1.0
Min : Max	139 : 146	142 : 148	-1 : 5	134 : 144	135 : 145	-1 : 3
Potassium (mmol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	4.10 (0.24)	3.41 (0.17)	-0.69 (0.31)	4.11 (0.36)	3.76 (0.50)	-0.36 (0.30)
Median	4.00	3.30	-0.60	4.20	3.70	-0.20
Min : Max	3.8 : 4.5	3.3 : 3.7	-1.2 : -0.2	3.6 : 4.5	3.1 : 4.3	-0.9 : -0.1
Chloride (mmol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	106.0 (2.1)	103.6 (2.2)	-2.4 (1.7)	104.4 (2.8)	104.1 (3.1)	-0.3 (4.0)
Median	107.0	104.0	-3.0	106.0	105.0	0.0
Min : Max	103 : 109	100 : 107	-4 : 1	101 : 108	99 : 108	-7 : 5

Parameter (unit)	ACT13710					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Phosphate (mmol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	1.245 (0.136)	1.195 (0.140)	-0.051 (0.091)	1.250 (0.197)	1.144 (0.154)	-0.106 (0.235)
Median	1.292	1.195	-0.065	1.259	1.195	0.032
Min : Max	1.00 : 1.39	1.00 : 1.42	-0.19 : 0.06	0.94 : 1.55	0.87 : 1.29	-0.55 : 0.10
ALT (IU/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	16.1 (4.6)	16.7 (8.1)	0.6 (9.3)	17.0 (4.3)	46.4 (78.8)	29.4 (77.4)
Median	16.0	16.0	-2.0	19.0	15.0	-3.0
Min : Max	10 : 23	10 : 34	-7 : 20	10 : 21	7 : 224	-7 : 204
AST (IU/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	17.6 (4.2)	24.6 (11.8)	7.0 (11.0)	15.3 (2.9)	55.3 (95.3)	40.0 (94.9)
Median	18.0	20.0	2.0	14.0	19.0	5.0
Min : Max	12 : 25	16 : 50	0 : 31	12 : 21	13 : 271	-3 : 255
ALP (IU/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	209.6 (76.6)	687.0 (203.9)	477.4 (155.2)	259.6 (79.5)	784.1 (164.3)	524.6 (168.0)
Median	216.0	657.0	469.0	279.0	794.0	504.0
Min : Max	114 : 338	410 : 997	285 : 676	156 : 371	527 : 1051	248 : 730
Creatinine (umol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	67.6 (23.9)	68.4 (24.0)	0.9 (6.2)	77.8 (42.3)	85.6 (49.3)	7.8 (11.2)
Median	63.6	58.3	3.5	78.7	83.1	7.1
Min : Max	34 : 102	38 : 105	-9 : 9	39 : 153	33 : 171	-6 : 26
Uric acid (umol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	313.5 (73.5)	418.1 (86.0)	104.5 (44.1)	294.0 (165.7)	429.1 (228.4)	135.1 (84.0)
Median	321.2	422.3	107.1	255.8	380.7	113.0
Min : Max	214 : 416	321 : 571	30 : 155	137 : 541	214 : 862	71 : 321

Source data: Module 2.7.4.3, Table 42

AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験の臨床検査データの要約を表 34 ～表 39 に、詳細を[Module2.7.4.3、表 44～表 47]に示す。

AMD3100-3101 試験：

全体的に、外国人 NHL 患者におけるベースラインから最終アフェレーシス 24 時間後までの臨床検査データの変化は外国人 MM 患者（3102 試験）のデータと類似していた。

血液学的検査；

白血球数及び好中球数については、ベースラインにおける平均値は、G + plerixafor 群と G + placebo 群で同程度であったが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では両群ともに増加していた。また、最終アフェレーシス終了 24 時間後の平均値及び中央値は、ともに G + placebo 群より G + plerixafor 群が高く、ベースラインからの変化量も G + plerixafor 群の方が大きかった（表 34）。両群ともに、ベースラインの白血球数及び好中球数は基準範囲内であったものが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値上限より高値にシフトした患者が多かった（表 35）。

ヘモグロビン及び血小板数については、ベースライン及び最終アフェレーシス終了 24 時間後の平均値、並びにベースラインからの変化量は両群間で同程度であった（表 34）。両群ともに多くの患者では、最終アフェレーシス終了 24 時間後のヘモグロビン値は基準値下限より低値であり、血小板数はベースラインでは基準値範囲内であったが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値下限よりも低値であった（表 35）。

表 34 - AMD3100-3101 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 -

Parameter (unit)	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Hemoglobin (g/L)						
Number	142	142	142	137	137	137
Mean (SD)	122.5 (14.8)	114.8 (14.4)	-7.6 (9.9)	121.4 (14.7)	112.9 (13.7)	-8.4 (9.7)
Median	123.0	115.5	-7.0	123.0	114.0	-7.0
Min : Max	77 : 165	68 : 153	-39 : 21	78 : 155	82 : 150	-42 : 17
Platelets (10^9/L)						
Number	142	142	142	137	137	137
Mean (SD)	249.6 (99.0)	89.8 (48.3)	-159.8 (85.2)	238.4 (107.9)	76.6 (33.5)	-161.9 (102.8)
Median	232.5	81.0	-136.0	223.0	71.0	-147.0
Min : Max	102 : 628	27 : 460	-523 : -32	23 : 907	15 : 167	-740 : 102

Parameter (unit)	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
WBC (10^9/L)						
Number	142	142	142	137	137	137
Mean (SD)	5.92 (2.36)	52.31 (19.75)	46.39 (18.76)	5.54 (1.94)	36.50 (16.29)	30.96 (15.56)
Median	5.30	51.95	45.19	5.23	32.90	27.60
Min : Max	2.7 : 17.4	14.6 : 110.3	9.6 : 102.3	2.1 : 11.6	3.5 : 85.8	0.3 : 79.5
Neutrophils (10^9/L)						
Number	142	142	142	137	137	137
Mean (SD)	3.914 (1.961)	47.675 (18.145)	43.761 (17.436)	3.955 (3.247)	33.311 (15.202)	29.355 (14.702)
Median	3.305	47.018	43.128	3.240	30.550	26.272
Min : Max	1.24 : 14.44	11.24 : 96.91	8.54 : 88.28	0.25 : 37.00	2.60 : 79.79	-0.10 : 74.89

Source data: Module 2.7.4.3, Table 44

表 35 - AMD3100-3101 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（基準値外の患者数）- 安全性解析対象集団 -

Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
Hemoglobin		
Normal/Missing		
<LLN	29/45 (64.4%)	26/40 (65.0%)
>ULN	0/45	0/40
<LLN		
<LLN	94/97 (96.9%)	93/97 (95.9%)
>ULN	0/97	0/97
Platelets		
Normal/Missing		
<LLN	109/119 (91.6%)	109/113 (96.5%)
>ULN	0/119	0/113
<LLN		
<LLN	14/14 (100%)	17/17 (100%)
>ULN	0/14	0/17
>ULN		
<LLN	7/9 (77.8%)	4/7 (57.1%)
>ULN	1/9 (11.1%)	0/7

Laboratory parameters **Baseline status** **Normal/abnormal status** **n/N1(%)**	**G + Plerixafor** **(N=150)**	**G + Placebo** **(N=145)**
WBC		
Normal/Missing		
<LLN	0/109	0/103
>ULN	109/109 (100%)	101/103 (98.1%)
<LLN		
<LLN	0/26	1/32 (3.1%)
>ULN	26/26 (100%)	28/32 (87.5%)
>ULN		
<LLN	0/7	0/2
>ULN	7/7 (100%)	2/2 (100%)
Neutrophils		
Normal/Missing		
<LLN	0/53	0/52
>ULN	53/53 (100%)	52/52 (100%)
<LLN		
<LLN	0/88	2/84 (2.4%)
>ULN	88/88 (100%)	76/84 (90.5%)
>ULN		
<LLN	0/1	0/1
>ULN	1/1 (100%)	1/1 (100%)

Source data: Module 2.7.4.3, Table 45

生化学的検査；

ALT 以外の血液生化学的検査の項目では、G + plerixafor 群及び G + placebo 群に認められた所見は同様であった。ALT の平均値については、両群ともベースラインから最終アフェレーシス終了 24 時間後に増加したが、G + placebo 群の 1 名において高値（1126 U/L）であったことから、平均値では G + plerixafor 群に比べて G + placebo 群の方がより大きく増加した（表 36 ）。基準値上限及び下限からの逸脱を見たシフト解析においても、両群間に臨床的意味のある差は認められなかった。ALP については、ベースラインは基準値範囲内であったが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値上限より高値にシフトした患者が多かった（[Module2.7.4.3、表 45]）。

表 36 - AMD3100-3101 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の生化学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 -

Parameter (unit)	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Sodium (mmol/L)						
Number	137	137	137	130	130	130
Mean (SD)	140.5 (2.5)	141.2 (2.7)	0.6 (2.5)	140.1 (3.1)	141.2 (2.7)	1.1 (3.0)
Median	141.0	141.0	1.0	140.0	141.0	1.0
Min : Max	130 : 146	133 : 150.	-6 : 7	122 : 148	133 : 149	-7 : 11
Potassium (mmol/L)						
Number	137	137	137	130	130	130
Mean (SD)	4.00 (0.37)	3.62 (0.37)	-0.38 (0.44)	4.06 (0.37)	3.69 (0.33)	-0.37 (0.41)
Median	4.00	3.60	-0.40	4.05	3.70	-0.30
Min : Max	3.1 : 5.1	2.5 : 4.5	-1.7 : 0.6	3.2 : 5.3	2.6 : 4.5	-1.3 : 0.4
Chloride (mmol/L)						
Number	135	135	135	130	130	130
Mean (SD)	103.7 (8.6)	102.9 (3.2)	-0.7 (8.3)	104.3 (3.0)	103.0 (3.0)	-1.2 (2.9)
Median	104.0	103.0	-2.0	104.0	103.0	-1.0
Min : Max	11 : 111	93 : 110	-10 : 90	94 : 116	95 : 113	-9 : 8
Phosphate (mmol/L)						
Number	109	109	109	97	97	97
Mean (SD)	1.289 (0.989)	1.179 (0.185)	-0.110 (0.992)	1.179 (0.204)	1.210 (0.195)	0.031 (0.200)
Median	1.195	1.163	0.000	1.163	1.227	0.000
Min : Max	0.61 : 11.31	0.81 : 1.68	-10.17 : 0.61	0.74 : 1.74	0.68 : 1.62	-0.48 : 0.58
ALT (IU/L)						
Number	134	134	134	130	130	130
Mean (SD)	32.4 (18.5)	37.1 (29.4)	4.7 (24.2)	32.9 (20.9)	52.1 (102.5)	19.2 (100.7)
Median	28.0	30.0	0.0	28.5	33.0	2.0
Min : Max	9 : 109	9 : 255	-43 : 216	2 : 161	6 : 1126	-107 : 1081
AST (IU/L)						
Number	134	134	134	129	129	129
Mean (SD)	28.3 (11.4)	37.5 (22.4)	9.2 (20.9)	29.6 (11.0)	42.9 (53.2)	13.3 (50.8)
Median	26.0	31.0	4.0	28.0	33.0	4.0
Min : Max	12 : 88	16 : 197	-30 : 175	11 : 86	10 : 547	-43 : 504

Parameter (unit)	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
ALP (IU/L)						
Number	134	134	134	130	130	130
Mean (SD)	89.0 (38.6)	254.0 (84.6)	165.1 (75.6)	85.8 (29.3)	236.1 (99.5)	150.3 (94.7)
Median	82.0	245.5	146.0	82.5	223.5	135.5
Min : Max	33 : 337	93 : 550	31 : 471	1 : 196	25 : 790	-133 : 654
Creatinine (umol/L)						
Number	136	136	136	130	130	130
Mean (SD)	83.1 (21.5)	82.0 (20.7)	-1.1 (10.1)	82.8 (25.3)	86.1 (28.1)	3.3 (11.9)
Median	79.6	79.6	0.0	79.6	79.6	0.0
Min : Max	35 : 150	35 : 150	-27 : 27	35 : 230	44 : 283	-35 : 53
Uric acid (umol/L)						
Number	107	107	107	91	91	91
Mean (SD)	319.6 (85.8)	427.6 (114.3)	108.0 (77.6)	321.5 (95.2)	439.3 (118.3)	117.8 (75.1)
Median	315.3	416.4	101.1	315.3	428.3	113.0
Min : Max	137 : 583	178 : 684	-54 : 482	119 : 559	137 : 684	-42 : 357

Source data: Module 2.7.4.3, Table 44

ACT12781 試験：

全体的に、日本人 NHL 患者におけるベースラインから最終アフェレーシス 24 時間後までの臨床検査データの変化は外国人 NHL 患者（3101 試験）のデータと類似していた。

血液学的検査；

最終アフェレーシス終了24時間後の白血球数及び好中球数の平均値及び中央値は両群ともに増加していた。また、最終アフェレーシス終了 24 時間後の平均値及び中央値は、ともに G + placebo 群より G + plerixafor 群がやや高く、ベースラインからの変化量も G + plerixafor 群の方が大きかった（表 37）。両群ともに、ベースラインの白血球数及び好中球数は基準範囲内であったものが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値上限より高値にシフトした患者が多かった（表 38）。

ヘモグロビンついては、ベースラインの平均値、並びにベースラインからの減少量は両群間で同程度であった。血小板数ついては、ベースラインの平均値は、G + plerixafor より G + placebo 群が高く、ベースラインからの減少の程度は G + plerixafor 群に比べて G + placebo 群の方が大きかった（表 37）。両群ともに多くの患者では、最終アフェレーシス終了 24 時間後のヘモグロビン値は基準値範囲内或いは基準値下限より低値であり、血小板数はベースラインでは基準値範囲内であったが、最終アフェレーシス終了 24 時間後では基準値下限よりも低値であった（表 38）。

表 37 - ACT12781 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 -

Parameter (unit)	ACT12710					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Hemoglobin (g/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	112.1 (19.2)	106.3 (14.1)	-5.8 (13.5)	112.6 (17.1)	106.2 (16.0)	-6.4 (8.0)
Median	108.5	102.0	-8.5	117.0	104.0	-4.5
Min : Max	82 : 154	84 : 138	-29 : 21	74 : 136	80 : 138	-20 : 6
Platelets (10^9/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	188.4 (45.4)	66.1 (15.4)	-122.4 (41.2)	237.1 (91.0)	69.9 (40.8)	-167.1 (64.9)
Median	200.0	66.0	-122.5	229.0	59.5	-177.0
Min : Max	105 : 252	39 : 98	-185 : -48	118 : 492	29 : 204	-288 : -78
WBC (10^9/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	4.09 (1.50)	47.06 (20.67)	42.97 (20.58)	5.30 (2.60)	37.70 (18.77)	32.40 (18.51)
Median	3.83	45.35	38.87	3.78	41.42	36.67
Min : Max	2.7 : 9.1	6.1 : 78.4	2.9 : 73.6	2.7 : 11.5	10.3 : 68.3	3.5 : 64.7
Neutrophils (10^9/L)						
Number	16	16	16	16	15	15
Mean (SD)	2.591 (1.424)	42.549 (19.922)	39.958 (20.009)	3.293 (1.863)	33.453 (17.540)	30.113 (17.193)
Median	2.246	38.097	35.621	2.539	34.713	33.012
Min : Max	1.53 : 7.55	4.77 : 71.25	2.48 : 69.05	1.70 : 8.00	7.97 : 64.81	5.25 : 62.67

Source data: Module 2.7.4.3, Table 46

表 38 - ACT12781 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の血液学的検査データの要約（基準値外の患者数）- 安全性解析対象集団 -

Laboratory parameters **Baseline status** **Normal/abnormal status n/N1(%)**	**G + Plerixafor (N=16)**	**G (N=16)**
Hemoglobin		
Normal/Missing		
<LLN	3/5 (60.0%)	2/3 (66.7%)
>ULN	0/5	0/3

Laboratory parameters **Baseline status** **Normal/abnormal status n/N1(%)**	**G + Plerixafor (N=16)**	**G (N=16)**
<LLN		
<LLN	11/11 (100%)	13/13 (100%)
>ULN	0/11	0/13
Platelets		
Normal/Missing		
<LLN	13/13 (100%)	13/13 (100%)
>ULN	0/13	0/13
<LLN		
<LLN	3/3 (100%)	2/2 (100%)
>ULN	0/3	0/2
>ULN		
<LLN	0/0	0/1
>ULN	0/0	0/1
WBC		
Normal/Missing		
<LLN	0/9	0/10
>ULN	9/9 (100%)	10/10 (100%)
<LLN		
<LLN	0/7	0/5
>ULN	7/7 (100%)	5/5 (100%)
>ULN		
<LLN	0/0	0/1
>ULN	0/0	1/1 (100%)
Neutrophils		
Normal/Missing		
<LLN	0/14	0/14
>ULN	14/14 (100%)	13/14 (92.9%)
<LLN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	1/1 (100%)	0/0
>ULN		
<LLN	0/1	0/2
>ULN	1/1 (100%)	2/2 (100%)

Source data: Module 2.7.4.3, Table 47

生化学的検査；

ほとんどのパラメータで、G＋plerixafor 群と G 単独群で大きな差は認められなかった。カリウムについては、両群ともに最終アフェレーシス終了 24 時間後でやや減少していた。ALP 及び尿酸値については、両群ともに最終アフェレーシス終了 24 時間後で増加していた（表 39 ）。なお、基準値上限及び下減からの逸脱を見たシフト解析においても同様の結果が得られた（[Module2.7.4.3.2、表 47]）。

表 39 - ACT12781 試験におけるベースラインから最終アフェレーシス終了時（又は終了後 24 時間）の生化学的検査データの要約（記述統計量）- 安全性解析対象集団 -

Parameter (unit)	ACT12781					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Sodium (mmol/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	141.4 (1.3)	143.6 (1.2)	2.2 (1.6)	141.2 (2.2)	143.6 (1.3)	2.5 (2.5)
Median	141.0	143.0	2.0	141.0	144.0	2.5
Min : Max	139 : 144	142 : 146	0 : 6	137 : 147	141 : 146	-3 : 8
Potassium (mmol/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	4.11 (0.33)	3.51 (0.32)	-0.59 (0.45)	4.26 (0.45)	3.67 (0.38)	-0.59 (0.46)
Median	4.05	3.40	-0.50	4.20	3.70	-0.50
Min : Max	3.7 : 5.0	3.0 : 4.2	-1.3 : 0.3	3.6 : 5.1	3.0 : 4.3	-1.5 : 0.1
Chloride (mmol/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	105.5 (2.4)	104.2 (2.5)	-1.3 (3.1)	105.8 (3.3)	105.3 (1.8)	-0.4 (2.9)
Median	105.0	104.0	-1.5	106.0	105.5	0.0
Min : Max	101 : 109	99 : 108	-6 : 6	99 : 112	102 : 108	-6 : 5
Phosphate (mmol/L)						
Number	16	16	16	16	15	15
Mean (SD)	1.189 (0.163)	1.302 (0.155)	0.113 (0.186)	1.211 (0.280)	1.324 (0.298)	0.103 (0.211)
Median	1.211	1.292	0.065	1.130	1.292	0.065
Min : Max	0.81 : 1.42	1.07 : 1.71	-0.16 : 0.52	0.90 : 2.07	0.77 : 1.97	-0.19 : 0.48
ALT (IU/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	20.8 (10.7)	18.1 (9.0)	-2.8 (8.7)	27.1 (11.7)	27.8 (15.3)	0.6 (13.1)
Median	18.0	17.5	-1.5	23.0	22.5	-2.5
Min : Max	10 : 41	8 : 40	-23 : 11	14 : 59	15 : 74	-28 : 32

Parameter (unit)	ACT12781					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
AST (IU/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	26.8 (12.9)	30.6 (11.3)	3.8 (14.4)	24.6 (7.3)	31.6 (12.0)	6.9 (11.0)
Median	22.5	28.5	5.5	22.5	32.0	3.5
Min : Max	14 : 66	16 : 52	-29 : 27	16 : 40	16 : 54	-7 : 31
ALP (IU/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	255.7 (71.2)	706.4 (170.2)	450.8 (193.0)	304.1 (69.1)	717.4 (187.9)	413.3 (198.0)
Median	238.0	668.5	414.0	304.5	682.5	367.5
Min : Max	142 : 369	496 : 1061	137 : 868	155 : 453	469 : 1098	147 : 795
Creatinine (umol/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	74.1 (18.1)	73.4 (19.4)	-0.7 (6.6)	65.9 (16.2)	67.8 (16.2)	1.9 (7.7)
Median	76.5	73.8	-0.4	66.3	65.9	4.4
Min : Max	42 : 110	42 : 105	-11 : 8	35 : 88	42 : 97	-17 : 13
Uric acid (umol/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	346.8 (60.1)	434.9 (88.5)	88.1 (65.1)	323.8 (83.2)	446.8 (97.8)	123.0 (80.1)
Median	348.0	410.4	86.2	306.3	428.3	98.1
Min : Max	232 : 428	291 : 595	-36 : 202	178 : 470	274 : 571	-6 : 280

Source data: Module 2.7.4.3, Table 46

5.5.2 バイタルサイン

Potentially clinically significant abnormalities（PCSA）基準を用いて、心拍数並びに拡張期及び収縮期血圧の異常変動を検討した。心拍数並びに拡張期及び収縮期血圧ごとに、1 つ以上の PCSA 基準に合致した患者の割合を表 40 及び表 41 に示す。

MM 患者（AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験）並びに NHL 患者（AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験）において、1 つ以上の PCSA 基準に合致した患者の割合に関して、G + Plerixafor 群と G + Placebo 群又は G 単独群に臨床的意味のある違いは認められなかった。

表 40 - ACT13710 試験及び AMD3100-3102 試験における血圧及び脈拍（PCSA）- 安全性解析対象集団 –

	ACT13710		AMD3100-3102	
Vital Signs parameter	**G + Plerixafor**	**G**	**G + Plerixafor**	**G + Placebo**
PCSA criteria n/N1 (%)	**(N=7)**	**(N=7)**	**(N=147)**	**(N=151)**
Heart Rate				
≤ 50 bpm and decrease from baseline ≥ 20 bpm	0/7	0/7	0/141	0/147
≥120 bpm and increase from baseline ≥ 20 bpm	0/7	0/7	2/141 (1.4%)	4/147 (2.7%)
Systolic Blood Pressure				
≤ 95 mmHg and decrease from baseline ≥ 20 mmHg	2/7 (28.6%)	1/7 (14.3%)	1/142 (0.7%)	4/149 (2.7%)
≥ 160 mmHg and increase from baseline≥ 20 mmHg	0/7	0/7	10/142 (7.0%)	10/149 (6.7%)
Diastolic Blood Pressure				
≤ 45 mmHg and decrease from baseline ≥ 10 mmHg	1/7 (14.3%)	0/7	0/142	1/149 (0.7%)
≥ 110 mmHg and increase from baseline ≥ 10 mmHg	0/7	0/7	1/142 (0.7%)	0/149

Note: % calculated using the number of patients with at least one event (n) over the number of patients assessed for each parameter (N1) during the period 1

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/osa_vs_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_pcsa_s_t_mm3102_i.rtf (26AUG2015 - 9:46)

表 41 - ACT12781 試験及び AMD3100-3101 試験における血圧及び脈拍（PCSA）- 安全性解析対象集団 –

	ACT12781		AMD3100-3101	
Vital Signs parameter	**G + Plerixafor**	**G**	**G + Plerixafor**	**G + Placebo**
PCSA criteria n/N1 (%)	**(N=16)**	**(N=16)**	**(N=150)**	**(N=145)**
Heart Rate				
≤ 50 bpm and decrease from baseline ≥ 20 bpm	0/16	0/16	0/143	0/138
≥120 bpm and increase from baseline ≥ 20 bpm	0/16	0/16	7/143 (4.9%)	6/138 (4.3%)
Systolic Blood Pressure				
≤ 95 mmHg and decrease from baseline ≥ 20 mmHg	3/16 (18.8%)	2/16 (12.5%)	3/145 (2.1%)	3/141 (2.1%)
≥ 160 mmHg and increase from baseline≥ 20 mmHg	0/16	1/16 (6.3%)	3/145 (2.1%)	8/141 (5.7%)

Vital Signs parameter PCSA criteria n/N1 (%)	ACT12781 G + Plerixafor (N=16)	ACT12781 G (N=16)	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=150)	AMD3100-3101 G + Placebo (N=145)
Diastolic Blood Pressure				
≤ 45 mmHg and decrease from baseline ≥ 10 mmHg	2/16 (12.5%)	1/16 (6.3%)	0/145	0/141
≥ 160 mmHg and increase from baseline ≥ 20 mmHg	0/16	0/16	0/145	0/141

Note: % calculated using the number of patients with at least one event (n) over the number of patients assessed for each parameter (N1) during the period 1

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/osa_vs_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_pcsa_s_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 3:00)

5.5.3 心電図

Plerixafor の心再分極に対する作用を検討する目的で QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験）を実施した。この QT/QTc 評価試験で PR 間隔及び QRS 間隔を評価した結果、房室伝導及び心脱分極に対する作用がないことが明らかになった。QTcF 間隔によって評価した心再分極に対する plerixafor の作用及び PK-PD 相関に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった（3.3.3項）。MOZ00707 試験の有害事象の結果は[Module 2.7.4.4.2]及び[Module 2.7.6.2.7]）に示す。

5.6 その他の安全性情報

5.1.1項に記述したように、2008年、米国における承認のため海外CTDが提出されたときにISS（[Module 5.3.5.3-1]）のデータに基づいて安全性解析が実施された。ISSは膨大で、21試験（第3相試験2試験、第2相試験13試験及び第1相試験6試験）及び北米コンパッショネート・ユースプログラム（CUP）1試験を併合した安全性解析である。また、ISS作成後に追加された4 Month Safety Update Report（[Module 5.3.5.3-2]）は、4つの臨床試験（AMD3100-3101試験、AMD3100-3102試験、AMD3100-2106試験及びAMD3100-C201試験）の最終データ時において、安全性プロファイルに何らかの変更があるかどうかを特定するために作成された。

4 Month Safety Update Reportの安全性情報がISSの情報と一貫していたことが示されたため、臨床的に重要な有害事象あるいは特別な集団における安全性情報を、本項（その他の安全性情報）の項にISSデータに基づいて示すこととした。ISSでは、以下の3つの解析グループでの安全性データが提示されている。

- 第3相試験（併合解析）
- がん患者を対象としたすべての試験（併合解析）
- 動員不良患者の部分集団（併合解析）

5.6.1 注意すべき全身性反応

5.6.1.1 急性全身性反応（Acute Systemic Reactions）

第2相AMD3100-2104試験の患者においてplerixaforに対する過敏症反応の疑いが報告されたことを踏まえて、投与日又は最終投与の1日後に発現した注意すべき全身性反応の可能性が疑われる有害事象名を調べるために、第3相試験安全性データベース並びにより広範囲のISSデータベースでの調査が実施された。全体で、plerixafor皮下投与に関連した全身性反応の疑いがあった患者は6名で、蕁麻疹（2名）、眼窩周囲腫脹（2名）、呼吸困難（1名）、低酸素症（1名）であった。これらの事象は軽度から中等度で、ほとんどの場合plerixafor投与後約30分以内に発現していた。概して、症状は治療（例えば、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、水分補給又は酸素補給）に反応するか、あるいは自然に回復したが、これらの事象が発現する可能性があるため適切な注意喚起が必要である（[Module 5.3.5.3-1、Section 6.1.4.1]）。

さらに、QT/QTcを評価したMOZ00707試験の健康被験者1名が、plerixafor 240 µg/kgの皮下投与後にアレルギー反応のAEを発現した。当該被験者は救急処置室で治療を行った医師に対し2か月間間欠的に同様の症状があったことを報告している。当該AEは中等度でplerixaforと関連する可能性があると判断された。その後、この被験者はplerixafor 400 µg/kgを投与されたが、同様の反応はなく治験を完了している（[Module 2.7.6.2.7]）。

5.6.1.2 感染症

血液を介した感染症（blood-borne infections）、肺感染症又は発熱性好中球減少症が、第3相試験（併合データ）でG + plerixafor群56名（18.8%）及びG + placebo群44名（14.9%）に、がん患者を対象としたすべての試験（併合データ）のplerixaforを投与された患者で83名（15.4%）に発現していた。

Period 1の後の事象は重症度の高いAE及びSAEに限られており、結果的に臨床試験データにおいては公表されている文献報告に比べて感染症の絶対数は比較的少ないことが示されている。また、がん患者を対象とした集団では、感染症のリスクについて疾患の違いによるいかなる重要な差も認められていない。結論として、plerixafor投与による治療が感染症リスクを増大させることはなく、幹細胞移植を実施する患者に対して特に注意喚起の必要性はないと考えられる（[Module 5.3.5.3-1、Section 6.1.4.2]）。

5.6.1.3 血管迷走神経性反応（Vasovagal reactions）

皮下注射により血管迷走神経性反応（起立性低血圧及び／又は失神）が発現することがある。がん患者及び健康被験者を対象としたplerixaforの臨床試験で、plerixafor 240 µg/kg以下の皮下投与後に血管迷走神経性反応（起立性低血圧及び／又は失神）が1%未満の被験者で発現した。ほとんどの事象は、plerixaforの投与から1時間以内に認められた。これらの事象が発現する可能性があるため、適切な注意喚起が必要である。

5.6.1.4　心血管系イベント

第 3 相試験の併合データベース及び QT/QTc 評価試験のデータからは、心臓障害又は ECG 変化と plerixafor 投与との間の関連性は示されていない。

第 3 相試験において、器官別大分類（SOC）で「心臓障害」に含まれる AE の発現頻度は G＋plerixafor 群及び G＋placebo 群で、試験期間全体でそれぞれ 8.7%及び 10.8%、Period 1（plerixafor が投与された期間及び因果関係又は重症度にかかわらずすべての AE が記録された期間）で 6.0%及び 8.5%と 2 群間で同様であった。がん患者を対象としたすべての試験について「心臓障害」のすべての PT を同様に再調査したところ、心臓に関する安全性のシグナルは明らかにされなかった。

心筋梗塞：

心筋梗塞は G-CSF 投与後に発現することが知られているが、その作用機序、発現頻度及び G-CSF との時間的関連は明確にはなっていない（Neupogen® [filgrastim] Prescribing Information、2007 年 (60)）。Plerixafor の半減期は約 3～5 時間である。さらに、plerixafor による末梢血白血球数及び CD34 陽性細胞数の変動は 24 時間までに減少する。これらのデータに基づくと、plerixafor の一時的な薬物動態及び薬力学的作用により動員後に心筋梗塞のリスクを増加させるとは予測されない。

臨床試験では、G＋plerixafor が投与されたがん患者 679 名のうち 7 名で、plerixafor 及び G-CSF による幹細胞動員後に心筋梗塞が認められた。すべての事象は plerixafor 最終投与から 14 日以上経過した後に発現していた。また、北米コンパッショネート・ユースプログラム（CUP）のがん患者 2 名で plerixafor 及び G-CSF による幹細胞動員後に心筋梗塞が認められた。このうち 1 件の事象は plerixafor 最終投与の 4 日後に発現していた。心筋梗塞が発現した計 9 名のうち 8 名は時間的関連がないこと、並びに、これらの患者における他のリスク因子を併せて考えると、G-CSF の併用投与を受けた患者で、plerixafor は独立した心筋梗塞のリスクをもたらさないことが示唆される。

QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験）で PR 間隔、QRS 間隔及び QTc 間隔を評価した結果、房室伝導及び心脱分極に対する作用はないことが明らかになった。また、QTcF 間隔によって評価した心再分極に対する plerixafor の作用及び PK-PD 相関に対する影響は認められなかった（3.3.3 項及び 5.5.3 項）。

5.6.2　部分集団及び特別な状況下における安全性

5.6.2.1　内因性因子

5.6.2.1.1　疾患別（NHL、MM 及び HL）

がん患者を対象としたすべての試験における有害事象の概要（ISS 解析）から、がん患者を対象としたすべての試験で Period 1 から Period 5 に認められた有害事象は、第 3 相プラセボ対照試験の併合の結果と同様であった。疾患別（NHL、MM 及び HL）の解析では、NHL 患者と MM 患者の部分集団における有害事象の発現割合及びその事象内容に意味のある差は認められなかった。概して AE の発

現割合は、HL患者の部分集団がNHLとMM患者の部分集団に比べて最も低かった([Module 5.3.5.3-1、Section 6.1])。

5.6.2.1.2 動員不良患者（AMD3100-2102試験）

AMD3100-2102試験では、動員不良が確定しているMM患者（A群10名）又は動員不良が予測されるMM患者（B群10名）の20名を対象にG＋plerixaforの有効性を検討した。主なAEは、注射部位紅斑、低マグネシウム血症、血小板減少症、疲労、悪心、貧血、食欲不振、低カリウム血症及び下痢であった。Period 1において、治験薬との因果関係ありと判断されたAEが18名（90.0%）に認められ、主に注射部位に関連する事象であった。Period 2で認められた1件（軽度、右内頸の中心静脈ラインの紅斑）は治験薬との因果関係ありと判断された。Period 3からperiod 5に認められたすべてのAEは、治験薬との因果関係なしと判断された。主な臨床検査所見は、血液学的検査における好中球及び白血球数数の増加（upward shifts）、ヘモグロビン及びPLTの減少（downward shifts）であった（[Module 2.7.6.2.16]）。

動員不良患者で認められた主なAEは、第3相プラセボ対照試験で認められたものと同様であった。

5.6.2.1.3 腎機能障害患者（AMD3100-1101試験）

AMD3100-1101試験は米国で実施され、がんではない軽度腎機能障害患者（CL_{CR}：51～80 mL/min）、中等度腎機能障害患者（CL_{CR}：31～50 mL/min）及び重度腎機能障害患者（CL_{CR}：＜31 mL/min、透析不要）並びに腎機能正常の対照被験者（CL_{CR}：＞90 mL/min）（6名）を対象とした（3.2.5項参照）。治験中、腎機能障害患者17名のうち10名（58.8%）に1件以上のAEが発現した。重度又は生命を脅かすAEは発現しなかった。全体の発現頻度又は腎機能障害の重症度に応じたAEの種類に一定の傾向は認められなかった。発現頻度が高かったSOCは「胃腸障害」（35.3%）、「神経系障害」（35.3%）及び「全身障害および投与局所様態」（29.4%）であった。発現頻度が10%超に認められたPTは、下痢（23.5%）、注射部位紅斑（17.6%）、錯感覚（17.6%）及び注射部位反応（11.8%）であった（[Module 2.7.6.2.6]）。

5.6.2.1.4 年齢、性別、人種など

第3相プラセボ対照試験のAEデータの解析（ISS解析）は、人種／民族、カテゴリー別のベースラインの年齢（18～64歳、65歳以上）及び性別の部分集団で実施された。年齢別及び性別の解析の結果は、全体の安全性解析対象集団の結果と同様であり、注目すべき部分集団内に意味のある差は認められなかった。人種／民族別の解析はほとんどの患者が白人であったため意味のある結果は得られなかった（[Module 5.3.5.3-1、Section 6.1.7]）。

5.6.2.1.5 腫瘍細胞の動員

末梢血又は骨髄から得られたいずれの移植細胞においても、自家移植時における原発腫瘍細胞の混入はよく認識された事実である。末梢血幹細胞移植の場合、G-CSFを含めたあらゆる動員方法におい

ても、移植細胞への腫瘍細胞混入の可能性がある(62)(63)(64)(65)(66)(67)(Neupogen® [filgrastim] Prescribing Information、2007 年 (60))。アフェレーシス採取物への腫瘍細胞が混入したことによる臨床的意義は明らかではない (68)。

Plerixafor は、ケモカイン（C-X-C モチーフ）受容体 4（CXCR4）が発現している細胞を選択的に動員するが(69)、この抗原は造血前駆細胞 (70)だけでなく多くの種類の腫瘍細胞(71) にも発現していることが示されている。したがって、幹細胞動員のために plerixafor の投与を受けた患者において、plerixafor が骨髄微小環境下で CXCR4 と SDF-1 の結合を阻害することにより、腫瘍細胞が骨髄から放出され動員されるという仮説が考えられる。

臨床試験（AMD3100-2101 試験、AMD3100-2102 試験、AMD3100-2103 試験、AMD3100-3101 試験及び EU21 試験）で実施された調査では、リンパ腫患者及び MM 患者において plerixafor による腫瘍細胞の動員の増大は認められていない。一方で、北米コンパッショネート･ユースプログラム（CUP）では plerixafor 及び G-CSF を投与された急性骨髄性白血病（AML）及び形質細胞性白血病（PCL）への移行段階にある MM 患者で循環血中の白血病細胞数が増加した例がある（[Module 5.3.5.3-1、Section 9.4.5]）。なお、EMA から指示されているフォローアップのひとつとして探索的な第 2 相試験（ARD12858/MOZ23510 試験）が現在進行中である。

5.6.2.2　外因性因子

5.6.2.2.1　レスキュー療法を受けた患者（MM 及び NHL）

AMD3100-3102 試験で、7 名が移植に必要な最小細胞数に到達できず、非盲検のレスキュー療法に移行した。7 名全員が二重盲検試験で G + placebo 群の患者であった。7 名全員が移植を受け、4/7 名がタンデム移植を受けた（4.6.2項）。

AMD3100-3101 試験では、G + placebo 群 52 名に対し、G + plerixafor 群で 10 名が移植に必要な最小細胞数に到達できず、非盲検のレスキュー療法に移行した（4.6.2項）。G + plerixafor 群でレスキュー療法に移行した 10 名の患者では plerixafor を動員及びアフェレーシス時に加えてレスキュー療法時にも再度使用された患者であるが、レスキュー療法時においても plerixafor でよくみられる注射部位反応、胃腸系及び中枢性の有害事象（錯感覚、頭痛など）が多くみられた。これらの事象の多くは軽度であり、plerixafor の 2 回目の使用においても有害事象の発現割合や重症度が高まる可能性は低いと考えられた([Module 2.7.4.7、表 53]。

レスキュー療法を受けた患者における安全性の結果は主要安全性解析対象集団の結果と一貫していた。治験中、ほとんどすべての患者に 1 件以上の AE が発現し、概して AE の種類は主要安全性解析対象集団と同様であった。レスキュー療法を受けた患者の多くは、当初プラセボを投与されたため、本患者集団で投与群間における効果の比較は可能ではない。これらの患者において臨床検査又はバイタルサインに注目すべき所見はなかった（[Module 2.7.6.2.9]及び [Module 2.7.6.2.12]）。NHL 及び MM 患者を対象とした第 3 相試験の併合解析（ISS 解析）におけるレスキュー療法を受けた患者の安全性情報は[Module 5.3.5.3-1、Section 9.5.3]に提示した。

5.6.2.2.2 併用療法

治験の過程では非常に異なる治療が実施されるため、また、治験の時期によって患者数が異なるため、第 3 相プラセボ対照試験（ISS 解析）で使用された併用療法を治験時期ごとに要約した（[Module 5.3.5.3-1、Section 6.3]参照）。

Period 1 で最もよく使用された薬剤は、電解質補液（カルシウム、カリウム及びマグネシウム）であり、各投与群で 71%超の患者に使用された。両投与群でのその他の主な併用薬剤は、電解質平衡に影響を及ぼす輸液（各投与群で >26%）、ベンゾジアゼピン誘導体（各投与群で >26%）、天然アヘンアルカロイド（各投与群で >24%）及びアニリド（各投与群で>21%）であった。投与群間の差が最も大きかった薬剤は、止瀉薬（G + plerixafor 群及び G + placebo 群でそれぞれ 10.1%及び 1.7%）、プロトンポンプ阻害薬（9.1%及び 5.1%）及びその他の制吐薬（13.1%及び 8.8%）であった。これらの併用療法は、plerixafor 投与に伴う胃腸障害に対する対症療法と考えられる。

Period 2 で投与群間の差が最も大きかった薬剤は、ベンゾジアゼピン誘導体（G + plerixafor 群及び G + placebo 群でそれぞれ 64.4%及び 54.4%）であった。しかし、「不安」の AE の発現割合は両投与群で同様であったため、ベンゾジアゼピン誘導体の使用率に差がみられた原因は不明である。

Period 3 は生着後からフォローアップまでであった。G-CSF、エリスロポエチン（EPO）及び／又は輸血は、100 日、6 か月及び／又は 12 か月のフォローアップ来院時の前月に投与された場合に記録された。いずれかの投与群で 5%以上の患者に使用された薬剤は、その他の抗貧血製剤（G + plerixafor 群 16/277 名[5.8%]、G + placebo 群 7/217 名[3.2%]）のみであった。

Period 4 は 2 回目の移植の大量化学療法初日から 2 回目の移植の生着までであった。いずれかの投与群で 40%以上の患者に使用された薬剤は、アミノアルキルエーテル（G + plerixafor 群及び G + placebo 群でそれぞれ 53.1%及び 33.3%）、グルココルチコイド（50.0%及び 45.8%）ヌクレオシド及び逆転写酵素阻害薬を除くヌクレオシド（43.8%及び 37.5%）及びセロトニン拮抗薬（56.3%及び 45.8%）が含まれていた。

Period 5 は 2 回目の移植の生着翌日からフォローアップまで（2 回目の移植後 12 か月まで）であった。いずれかの投与群で 5%以上の患者に使用された薬剤は、グルココルチコイド（9.4%及び 4.2%）及びその他の免疫抑制剤（9.4%及び 12.5%）であった。

5.6.3 薬物相互作用

Plerixafor について正式な臨床薬物相互作用試験は実施されていない。これは、plerixafor の半減期が短く（$t_{1/2}$ の範囲は 3～5 時間）、投与期間が短い（通常 2～4 日、最大 7 日）こと、plerixafor は代謝されず、また主な CYP 酵素に対して阻害及び誘導しなかったこと、さらに、P-gp の基質とはならず阻害もしないことが示されたことによる（3.5項参照）。これらの所見は、plerixafor が CYP 酵素あるいは P-gp を介した臨床的に意味のある薬物相互作用に関与する可能性が低いことを示唆している。なお、plerixafor は腎排泄されるが、腎排泄される他剤との併用の影響については評価されていない。

5.6.4 妊娠及び授乳

Plerixafor を使用したいずれの臨床試験において妊娠は報告されなかった。

SDF-1α 及び CXCR4 は胎児の発達に重要な役割を果たす。ラット及びウサギにおいて、plerixafor は吸収胚増加、胎児体重の減少、骨格発達遅延、及び胎児異常の増加を引き起こすことが示されている（[Module 2.4.4]）。動物モデルの文献報告でも、SDF-1α 及び CXCR4 による胎児の造血、血管新生及び小脳発達のモジュレーションが示唆されている。ラット及びウサギにおける無毒性量（NOAEL）はそれぞれ 3 mg/kg/日及び 0.6 mg/kg/日であり、臨床推奨用量に相当する 240 µg/kg/日（8.9 µg/m^2/日）の約 2.0 倍及び 0.8 倍であった（[Module 2.4.5.5.2]）。妊婦を対象とした適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されていない。したがって、治療上の有益性が胎児に対する潜在的なリスクを上回らない限り、妊娠中に plerixafor を使用すべきではない。さらに、plerixafor がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは明らかではない。多くの薬物がヒト乳汁中に排泄されるため、授乳中の女性に plerixafor を投与する場合には注意が必要である。

5.6.5 過量投与

がん患者を対象とした臨床試験中、4 名が不注意により治験実施計画書で規定された用量より多い量を投与されていたことが判明した。内訳は北米コンパッショネート・ユースプログラム（CUP）の 3 名が 480 µg/kg の皮下投与を受け、EU21 試験の 1 名が 606 µg/kg の皮下投与を受けた。これらの患者における AE の種類は、推奨用量である 240 µg/kg の皮下投与を受けた患者で報告されたものと同様であった（[Module 5.3.5.3-1、Section 9.9]）。

5.6.6 脾臓に対する影響

ヒトでの plerixafor 推奨用量の約 4 倍の用量をラットに長期間（2～4 週間）連日反復皮下投与した結果、髄外造血に伴う脾臓の絶対重量あるいは相対重量の増加が認められたが、イヌでは認められなかった（[Module 2.4.4]及び [Module 2.4.5.5.1]）。これは、動員された細胞が骨髄に戻るだけではなく、脾臓のように SDF-1 が発現している他の組織への移行が原因であると推測される。脾臓の大きさに対する plerixafor の影響を特別に評価した臨床試験は実施されていないものの、その用量及び投与回数から、ヒトへの plerixafor の単剤投与による脾臓腫大は予測しがたい。一方、G-CSF 単独投与後に脾臓の腫大及び脾破裂が報告されているため (72)（Neupogen® [filgrastim] Prescribing Information、2007 年 (60)）、G-CSF と plerixafor を併用投与した場合に脾臓の腫大が誘発される可能性は否定できない。したがって、plerixafor と G-CSF の併用中に左上腹部痛及び／又は肩甲骨部痛又は肩痛が報告された患者では脾臓の状態を評価しなければならない。

5.7 市販後の使用経験

本剤は国内未承認であり、国内の市販後安全性情報はない。

5.7.1 海外市販後安全性情報

本剤は、2008 年に米国で承認（国際誕生日 2008 年 12 月 15 日）され、世界 50 ヵ国を超える国／地域で承認されている。本項には最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT、PBRER：調査単位期間 2013 年 12 月 16 日～2014 年 12 月 15 日）（[Module 5.3.6-1] の情報の要約を記載した。

5.7.1.1 曝露の要約

2014 年 12 月 15 日までの全世界における販売量から算出した本剤の累積推定使用患者数は約 50,917 人である。

5.7.1.2 海外市販後の副作用報告数（自発報告）

表 42 に 2014 年 12 月 15 日までに海外において市販後に報告（文献からの報告を含む）された副作用の器官別大分類の件数を示す。

報告件数が多かった重篤な副作用は「一般・全身障害および投与部位の状態」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」であった。

なお、海外において市販後に報告された基本語（PT）別の副作用については、[Module 2.7.4.7.6、Table 91] に示した。

表 42 - 海外で市販後に報告された副作用の器官別大分類（2014 年 12 月 15 日まで）

SOC	Serious	Non-se12rious	Total
血液およびリンパ系障害	16	13	29
心臓障害	8	2	10
眼障害	0	3	3
胃腸障害	16	53	68
一般・全身障害および投与部位の状態	37	132	168
肝胆道系障害	2	1	3
免疫系障害	10	1	11
感染症および寄生虫症	15	2	17
傷害、中毒および処置合併症	13	40	53
臨床検査	9	8	17
代謝および栄養障害	3	6	9
筋骨格系および結合組織障害	1	10	11
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18	0	18
神経系障害	9	19	27
精神障害	7	13	16
腎および尿路障害	3	1	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	0	10
皮膚および皮下組織障害	1	14	15

SOC	Serious	Non-se12rious	Total
外科および内科処置	0	7	7
血管障害	6	7	13

MedDRA ver17.0

5.8 安全性に関する考察及び結論

Plerixafor の安全性成績から以下の結論が得られた。

- 外国人 MM 患者を対象とした AMD3100-3102 試験より
  - G + plerixafor の有害事象のプロファイルは、胃腸に対する影響（主に下痢及び悪心）並びに注射部位の局所反応の発現割合が G + plerixafor を投与された患者で高かったことを除き、G + placebo と同様であった。有害事象の重症度は大部分軽度又は中等度であった。
  - 本治験で、治験治療との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。G + plerixafor 投与後に報告された死亡数及び重篤な有害事象の発現割合は、G + placebo 投与と同様であった。両投与群で、重篤な有害事象の大多数は大量化学療法開始後に発現し、死亡の多くは移植後であった。
  - 臨床検査値及びバイタルサインに対する影響は、G + plerixafor 及び G + placebo で同様であった。安全性に関する臨床検査パラメータの変化（白血球数増加及び血小板数減少）が最終アフェレーシス 24 時間後に G + plerixafor 群及び G + placebo 群の両投与群で認められたが、それぞれ plerixafor と G-CSF の作用機序及び幹細胞移植の採取方法に関連した変化であった。
- 外国人 NHL 患者を対象とした AMD3100-3101 試験より
  - G + plerixafor の有害事象のプロファイルは、胃腸に対する影響（主に下痢及び悪心）並びに注射部位の局所反応の発現割合が G + plerixafor を投与された患者で高かったことを除き、G + placebo と同様であった。有害事象の重症度は大部分軽度又は中等度であった。
  - 本治験で、治験治療との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は少数であった。G + plerixafor 投与後に報告された死亡数及び重篤な有害事象の発現割合は、G + placebo 投与と同様であった。両投与群で、重篤な有害事象の大多数は大量化学療法開始後に発現し、死亡の多くは移植後であった。
  - 臨床検査値及びバイタルサインに対する影響は、G + plerixafor 及び G + placebo で同様であった。安全性に関する臨床検査パラメータの変化（白血球数増加及び血小板数減少）が最終アフェレーシス 24 時間後に G + plerixafor 群及び G + placebo 群の両投与群で認められたが、それぞれ plerixafor と G-CSF の作用機序及び幹細胞移植の採取方法に関連した変化であった。

両試験では胃腸に関する事象及び注射部位反応の発現割合が G + plerixafor 群で G + placebo 群に比べて高かった。しかし、両試験における臨床検査及びバイタルサインの所見をあわせた有害事象データは、自家造血幹細胞移植を受ける MM 患者及び NHL 患者において、動員及び CD34 陽性細胞の採取を目的として G-CSF と併用投与した plerixafor 240 μg/kg の良好な忍容性を示している。

- 日本人 MM 患者を対象とした ACT13710 試験より
  - G + plerixafor 群で多く発現した頭痛及び下痢は、plerixafor に対する薬物反応であることが知られている。背部痛は、G 単独群より G + plerixafor 群の方が多く発現したが、plerixafor 投与前の G-CSF 投与時に発現した事象であった。
  - 治験治療下で発現した重篤な有害事象は G 単独群で 1 名に認められたが、G + plerixafor 群では認められなかった。Plerixafor の投与中止に至った AE 及び死亡は報告されなかった。
  - 本治験で認められた plerixafor の安全性プロファイルは、本剤ですでに知られていることと矛盾しなかった。日本人患者において安全性に関する特別な懸念は特定されなかった。
  - 安全性成績から、日本人と外国人の MM 患者の安全性プロファイルについて臨床的に意味のある明らかな相違はないことが示された。
- 日本人 NHL 患者を対象とした ACT12781 試験より
  - G + plerixafor 群で多く発現した頭痛、下痢、悪心、関節痛及び血小板減少は、plerixafor に対する薬物反応であることが知られている。背部痛の発現割合は両群間で同様であった。これら背部痛のうち、1 名は G-CSF 及び plerixafor 投与中に発現したため、治験治療との因果関係ありとされたが、残りの背部痛は G-CSF による動員中に発現しており、plerixafor との因果関係は否定された。
  - 治験治療下で発現した重篤な有害事象は G 単独群で 1 名に認められたが、G + plerixafor 群では認められなかった。死亡は報告されなかった。
  - 本治験で認められた plerixafor の安全性プロファイルは、本剤ですでに知られていることと矛盾しなかった。日本人患者において安全性に関する特別な懸念は特定されなかった。
  - 安全性成績から、日本人と外国人の NHL 患者の安全性プロファイルについて臨床的に意味のある明らかな相違はないことが示された。

国内第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）の MM 患者及び NHL 患者から得られた有害事象のプロファイルは、ISS（[Module 5.3.5.3-1]）に示すプラセボ対照試験の併合及びがん患者を対象とした試験（プラセボ対照及び非対照）の併合とほぼ一貫した結果であった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　ベネフィット

多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫患者において、G-CSF＋plerixafor 併用により自家移植に要する CD34 陽性細胞の目標数（多発性骨髄腫：≥ 6 x 10^6 cells/kg、非ホジキンリンパ腫：≥ 5 x 10^6 cells/kg）並びに最小目標採取数（≥ 2 x 10^6 cells/kg）の動員が可能となった患者の割合は G-CSF 単独に比べて有意に増加し、細胞採取に必要なアフェレーシスの回数についても有意に減少した。Plerixafor により動員された細胞を用いた移植片は問題なく、速やかに生着し、定着した。

本 CTD に示したデータから、G-CSF＋plerixafor 併用の動員レジメンでは G-CSF 単独に比べて動員不良患者が減少し、より多くの患者が移植に進むことが明らかになった。その結果、G-CSF＋plerixafor 併用法では治癒の見込める大量化学療法に続いて、自家移植によるレスキューを行うとの選択肢が多くの患者に与えられることとなる。

多くの場合、plerixafor 投与による動員効率の改善は、アフェレーシス時の CD34 陽性細胞採取量の増加に繋がる。すなわち、利用可能な CD34 陽性細胞数の増加は、より多量の CD34 陽性細胞を移植に使用できることに繋がる。第 3 相試験及び文献報告より、移植に用いた CD34 陽性細胞数が多いほど生着までの時間が短縮することが裏付けられており (14)(49)(50)、生着が早まれば、輸血及び血小板輸血の必要性や好中球数を増加させる G-CSF の必要性が軽減するとともに、感染症及び出血の発現率も低下させる。さらに、CD34 陽性細胞を多く使用した移植では、無病生存期間（DFS）及び全生存期間（OS）も延長するとの報告もある (49)(50)。このように公表文献のデータに基づくと、G-CSF ＋plerixafor 併用法によって移植の転帰及び生存期間の改善をもたらすことができる。

アフェレーシス実施日数の減少についても、回数の減少による患者の負担軽減という極めて明快な利点だけでなく、アフェレーシス自体に関連する有害事象（電解質異常、血小板減少症、低血圧、カテーテルの問題、血栓症、出血、感染など）の減少という実のある利点まで、多くの利点をもたらす (19)。加えて、各患者のアフェレーシス日数が減少すれば、アフェレーシス装置並びに関連するリソース（医療従事者を含む）の最適な運用が可能となり、動員治療に要する費用も軽減される。

Plerixafor ＋G-CSF 併用レジメンによる動員効率の改善は G-CSF 投与日数の減少も意味し、したがって G-CSF 曝露が減少すると同時に、G-CSF 投与に随伴する副作用も減少することとなる。

以上、データからは、plerixafor と G-CSF を併用した動員法は G-CSF 単独による動員法にとって代わることができるだけでなく、動員反応のピークの予測が困難で好ましくない副作用を伴う化学療法剤主体の動員法の代替治療法となり得ることが示された。

さらに、plerixafor 投与の別の重要なベネフィットとして、動員不良患者におけるベネフィットが示されている。

MM 患者における第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）では、G-CSF＋placebo 群の 7 名が移植に必要な最低細胞数に達せず、G-CSF＋plerixafor 動員法を受けるレスキュー療法（オープンラベル）に登録された。重要な点は、これらレスキュー療法に登録された 7 名全員が G-CSF＋plerixafor 動員法により、動員に必要な CD34 陽性細胞数（2×10^6 cells/kg 以上を 4 日以内）を達成したことである。すなわち、当初の割付治療法である G-CSF 単独に比べて plerixafor 併用による初回動員の改善が強調された。

NHL 患者における第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）では、G-CSF + placebo 群 52 名に対し、G + plerixafor 群で 10 名が移植に必要な最小細胞数に到達できず、非盲検のレスキュー療法に移行した。レスキュー療法中、レスキュー療法を受けた患者 37/62 名（59.7%）がアフェレーシス 4 日以内で最小の目標値である 2×10^6 cells/kg 以上に到達した。内訳は、G + plerixafor 群 4/10 名（40.0%）、G + placebo 群 33/52 名（63.5%）であった。さらに、レスキュー療法を受けた患者 62 名中 5 名（すべて G + placebo 群）がアフェレーシス 4 日以内で 5×10^6 cells/kg 以上に到達した。

レスキュー療法患者で立証されたように、G-CSF に plerixafor を併用すると、「動員不良患者」に対しては十分な造血幹細胞を採取する成功率の高い代替の治療選択肢が提供され、悪性疾患の治療法としての自家造血幹細胞移植を受けることが可能となる。

定義上、動員不良患者では動員及びアフェレーシスによる幹細胞採取の処置が 2 回実施されることになるが、これは患者にとって負担である。さらに、複数回の動員が実施されるとしばしば大量化学療法の実施が遅れ、基礎疾患が進行する可能性が高くなる。より良い戦略は、ファーストラインの動員法として最適の治療法を用い、動員不良のリスクを軽減することである。この目的のため、本 CTD に提示したデータによって立証されたように、G-CSF と plerixafor 併用法をファーストラインの造血幹細胞動員法の優れた候補として考慮すべきである。

6.2　リスク

多数の臨床試験から得られた plerixafor の安全性プロファイルの解釈にあたっては、基礎疾患の臨床症状に加えて、G-CSF の併用並びにアフェレーシス処置（これら自身にリスクが内在し、合併症を伴う）による症状も考慮する必要がある。

Plerixafor の安全性プロファイルについては非ホジキンリンパ腫患者と多発性骨髄腫患者との間に差はなく、plerixafor に関連すると考えられる頻度の高い事象は胃腸系の有害事象、注射部位反応、浮動性めまいであった。全体的にこれらの事象は軽度から中等度、一過性であり、後遺症もなく消失した。

Plerixafor の薬力学的作用機序の一環である白血球増加症が認められたものの、白血球症（leukostasis）はみられていない。しかし、plerixafor 使用中は白血球数のモニタリングを行い、末梢血好中球数が 50,000/μL を超えた場合には臨床的に適切な処置が求められる。

また、大部分の患者で、ベースライン（投与前）から最終アフェレーシスの 24 時間後までの間に基準値下限を下回る血小板数の減少がみられた。血小板減少症はアフェレーシスによる影響のひとつであるが (61)、plerixafor によってアフェレーシス時の血小板減少作用が増悪するというデータはない。Plerixafor 使用患者において、SAE として 2 件の血小板減少症が報告されており、いずれも治験責任医師は試験治療法と関連ありと判断している。このうち 1 件は NHL 患者を対象とした第 3 相試験においてアフェレーシスを実施した患者に発現し、残る 1 件は HIV 患者を対象とした第 1 相試験において発現しておりアフェレーシスを実施していない。リスクマネジメントのひとつとして、plerixafor を投与し､その後アフェレーシスを実施するすべての患者で血小板数をモニタリングすることが推奨される。

コンパッショネート・ユースプログラム（CUP）において plerixafor 及び G-CSF を投与された登録急性骨髄性白血病及び形質細胞性白血病患者の中に、循環血中の白血病細胞数が増加する事例があった。したがって、白血病患者の造血幹細胞の動員及び採取のための plerixafor の使用は推奨されない。一方、plerixafor の推奨用法及び用量を使用した移植に適格なリンパ腫及び多発性骨髄腫患者では、現時点で利用可能な最も感度や選択性が高い検出法によっても、循環血中又はアフェレーシス採取物中への腫瘍細胞の動員は殆どなかった。

少数であるが、plerixafor＋G-CSF 併用による造血幹細胞動員及びアフェレーシスの後に心筋梗塞の報告があった。心筋梗塞を発現した 9 名のうち 8 名では plerixafor 投与と心筋梗塞との間に時間的関係がないこと、さらに発現例での他のリスク因子を考慮すると、plerixafor と G-CSF を併用した患者において新たに心筋梗塞のリスクが追加されるとは示唆されない。また、QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験）において、PR、QRS 及び QTc 間隔の持続時間を評価した結果、plerixafor には房室伝導及び心脱分極に対する作用がないことも示されている。

頻度は高くないが、重篤な事象となり得る反応として、蕁麻疹、眼窩周囲腫脹、呼吸困難、低酸素症などの全身性反応が挙げられる。また、海外市販後においてアナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応が報告されている。これらの全身性反応は、自然に消失するか、適切な治療法（抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、水分補給、酸素補給など）によってコントロールされるが、適切な注意喚起が必要である。さらに、皮下注射に伴って、血管迷走神経性反応、起立性低血圧あるいは失神が起こる場合があるため、これらについても適切な注意喚起が必要である。

腎機能障害患者（CR_{CL} ≤50 mL/min）における plerixafor の使用経験から、plerixafor を複数回投与した場合でも臨床的に関連ある安全性上の懸念は認められていない。Plerixafor の排泄と CR_{CL} の間の正の相関性から CR_{CL} ≤ 50 mL/min の患者に対して plerixafor の用量を 160 µg/kg とすることは適切であると考えられた。

患者の脾臓サイズに対する plerixafor の影響を特に評価した臨床試験はない。非臨床試験では、ラットに plerixafor の臨床推奨用量の約 4 倍を長期（2～4 週間）にわたり連日皮下投与した後に脾臓サイズの増大が確認されたが、イヌではこのような変化はみられなかった。したがって、増殖因子である G-CSF と plerixafor の併用によって脾臓腫大が誘発される可能性は否定できないこと、G-CSF 投与後に脾破裂がまれに発現しているため (72)、plerixafor と G-CSF を併用中に左上腹部痛を訴えた患者、肩甲骨部又は肩痛を訴えた患者では脾臓の状態を評価すべきである。

動物実験から予測されるもののヒトで試験されていないリスクとして、胚･胎児発生過程への影響の可能性が挙げられる。妊婦を組み入れた試験はないことから、plerixafor はそのベネフィットが胎児に対するリスクを明らかに上回る場合にのみ妊娠中に投与されるべきである。

以上、安全性データから、申請適応症である自家骨髄幹細胞移植を受ける多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者において、plerixafor の忍容性は良好で好ましい安全性プロファイルを示し、plerixafor 投与による有害事象及びリスクは、推奨した用法及び用量のもとでは全体的に穏和で管理可能である。

6.3　結論

自家造血幹細胞移植は造血器腫瘍に対する大量化学療法後の造血機能及び免疫機能の回復を目的として広く使用されている治療法である。大量化学療法後の自家造血幹細胞移植は、しばしば疾患の治癒の可能性のある唯一の治療法とみなされ、標準的な化学療法を上回る全生存率及び無イベント生存率の改善が示されてきた。自家移植を目的とした造血幹細胞の動員並びにその採取のための既存の方法では、動員効果が不十分（G-CSF のようなサイトカインによる動員）、動員時期の予測が難しくかつ好ましくない副作用の発現（化学療法剤主体の動員）などの問題がある。末梢血中への造血幹細胞の動員不成功では、治癒の可能性のある治療法である自家幹細胞移植の開始時期が遅延するだけではなく（結果として疾患の進行を早める）、患者にとって必ずしも最適ではない他の治療法（例：骨髄採取による自家移植、同種移植、化学療法の追加など）を選択せざるを得なくなる。したがって、自家末梢血幹細胞移植のための幹細胞の動員と、その採取の成功率を向上させることができる安全かつ有効な動員法が医療上必要とされている。

今般、成人多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者において、plerixafor がその新規の作用機序を介して、自家幹細胞移植に使用する造血幹細胞の末梢血への動員を促進することが臨床試験で確

認されたことから、本申請を行った。成人多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした主要な臨床試験（AMD3100-3102試験及びACT13710試験、並びにAMD3100-3101試験及びACT12781試験）において、G-CSF と plerixafor の併用動員レジメンは、G-CSF 単独の動員レジメンに比べて、CD34 陽性細胞の末梢血中への動員を有意に促進し、その採取に必要なアフェレーシスの日数を減少し、移植に必要な目標細胞数に達成した患者の割合が増加し、その結果、動員不成功例の減少並びに動員後の大量化学療法と移植に移行する患者の割合を増加させた。さらに、移植を受けた患者において多核白血球及び血小板の迅速かつ持続的な生着も確認された。本剤の臨床的意義のあるこのようなベネフィットは、本剤の良好な安全性プロファイルとともに申請適応症の承認申請を支持するものである。

7 参考文献

1. Hendrix C, Collier A, Lederman M, Schols D, Pollard R, Brown S, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of AMD3100, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;37(2):1253-62.
2. Hendrix C, Flexner C, MacFarland R, Giandomenico C, Fuchs E, Redpath E, et al. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44(6):1667-73.
3. Horowitz MM. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum F, eds. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 3rd Ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing 2004:9-15.
4. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burms LJ, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood. 2003;102(10):3521-29.
5. Lopez M, Lemoine FM, Firat H, Fouillard L, Laporte JP, Lesage S, et al. Bone marrow versus peripheral blood progenitor cells CD34 selection in patients with non-Hodgkin's lymphomas: different levels of tumor cell reduction. Implications for autografting. Blood. 1997;90(7):2830-8.
6. Cottler-Fox MH, Lapidot T, Petit I, Kollet O, DiPersio JF, Link D, et al. Stem cell mobilization. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003;419-37.
7. Kessinger A, Sharp JG. The whys and hows of hematopoietic progenitor and stem cell mobilization. Bone Marrow Transplant. 2003;31(5):319-29.
8. Mechanic SA, Krause D, Proytcheva MA, Snyder E. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles and Practices. 2nd Ed. Bethesda, MD: AABB Press 2003:503-30.
9. Körbling M. Mobilization regimens for harvesting autologous and allogeneic peripheral blood stem cells. In: Atkinson K, Fibbe WE, Champlin R, Ljungman P, Ritz J, Brenner MK, eds. Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation. 3rd Ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2004:383-403.
10. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. Transfus Apher Sci. 2007;37(2):179-85.
11. Gazitt Y, Freytes CO, Callander N, Tsai TW, Alsina M, Anderson J, et al. Successful PBSC mobilization with high-dose G-CSF for patients failing a first round of mobilization. J Hematotherapy. 1999;8(2):173-83.
12. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, Nelson J, Tindle S, Miller L, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. Blood. 1995;85(2):588-96.
13. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzberg LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematotherapy. 1992;1(4):329-41.

14. Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. Biol Blood Marrow Transplant. 1998;4(2):84-92.
15. Haas R, Mohle R, Fruhauf S, Goldschmidt H, Witt B, Flentje M, et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. Blood. 1994;83(12):3787-94.
16. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, et al. An analysis of engraftment kinetics as a funciton of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. Blood. 1995;86(10):3961-9.
17. Schwella N, Beyer J, Schwaner I, Heuft HG, Rick O, Huhn D, et al. Impact of preleukapheresis cell counts on collection results and correlation of progenitor-cell dose with engraftment after high-dose chemotherapy in patients with germ cell cancer. J Clin Oncol. 1996;14(4):1114-21.
18. Anderlini P, Korbling M, Dale D, Gratwohl A, Schmitz N, Stroncek D, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors. Blood. 1997;90(3):903-8.
19. Canadian Blood Services. Clinical Guide to Transfusion. July 2007. Accessed 01 October 2010. Available from: http://www.transfusionmedicine.ca/ resources/clinical-guide-transfusion.
20. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Casben AF, et al. Impact of Mobilization and Remobilization Strategies on Achieving Sufficient Stem Cell Yields for Autologous Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14(9); 1045-56.
21. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 490–9.
22. Filshie RJ. Cytokines in haemopoietic progenitor mobilisation for peripheral blood stem cell transplantation. Current Pharmaceutical Design. 2002;8(5):379-94.
23. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence
24. 日本造血細胞移植学会　平成 26 年度　全国調査報告書（表 6.1　疾患別移植の種類）.
http://www.jdchct.or.jp/data/report/2014/2-6-1.pdf
25. 日本造血細胞移植学会　平成 25 年度　全国調査報告書（表 6.1　疾患別移植の種類）.
http://www.jdchct.or.jp/data/report/2013/2-6-1.pdf
26. NCCN clinical practice guideline in oncology Myeloma.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
27. NCCN clinical practice guideline in oncology non-Hodgkin’s lymphoma.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/non-Hodgkin’s lymphoma.pdf
28. Guideline of clinical practice for hematopoietic cancer. http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_1.html#algo

29. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. REVIEW ARTICLE: Therapeutic Relevance of CD34+ Cell Dose in Blood Cell Transplantation for Cancer Therapy. J Clin Oncol 2000;18:1360-77.
30. Giralt S, Stadtmauer E, Harousseau J, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo R, et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). Leukemia. 2009; 23(10):1904-12.
31. London Cancer New Drugs Group. APC/DTC Briefing Plerixafor for Stem Cell mobilisation prior to BMT. June 2010
32. Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, Hangoc G, Cooper S, Plett PA, et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. J Exp Med. 2005;201(8):1307-18.
33. Larochelle A, Krouse A, Metzger M, Orlic D, Donahue RE, Fricker S, et al. AMD3100 mobilizes hematopoietic stem cells with long-term repopulating capacity in nonhuman primates. Blood. 2006;107(9):3772-8.
34. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E,Wood B, Hubei K, Cooper S, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. Blood. 2003;102(8):2728-30.
35. Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, Dehner C, Badel K, Calandra G, et al. Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. Transfusion. 2005;45(3):295-300.
36. Flomenberg N, Comenzo R, Badel K, Calandra G. Single agent AMD3100 mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation in patients with multiple myeloma (MM). Blood. Nov 16 2006;108(11 Pt 1):965a.
37. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, Liesveld JL, McCartly JM, Rowley SD, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. Blood. 2005;106(5):1867-74.
38. Fassas A, Fox M, Calandra G, Tricot G. Successful mobilization of peripheral blood stem cells (PBSCs) with AMD3100 in patients failing to collect with hematopoietic growth factors (HGF) and/or chemotherapy. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). July 15, 2004 2004;22(14_suppl):6643.
39. Dugan M, Akard L, Thompson J, Nademanee A, Maziarz RT, Bensinger WL, et al. Treatment with AMD3100 in multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given with a mobilizing regimen of chemotherapy and G-CSF. Blood. 2004;104(11 Pt 1):2860.
40. Stiff P, Micallef I, McCarthy P, MagaIhaes-Silverman M, Flomenberg N, Weisdorf D, et al. AMD3100 combined with standard doses of G-CSF leads to rapid, consistent mobilization of hematopoietic progenitor

cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and multiple myeloma. Blood. 2004;104 (11 Pt 1):2847.

41. Fruehauf S, Seeger T, Topaly J, Herrmann D, Dillmann F, humpert P, et al. The CXCR4-antagonist AMD3100 augments the number of mobilized peripheral blood progenitor cells (PBPC) when added to a G-CSF standard mobilization regime and AMD3100-mobilized PBPC result in rapid hematopoietic reconstitution after autologous transplantation. Blood. 2005;106 (11 Pt 1):555a.
42. Gazitt Y, Freytes CO, Akay C, Badel K, Calandra G. Improved mobilization of peripheral blood CD34+ cells and dendritic cells by AMD3100 plus granulocyte-colony-stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma patients. Stem Cells Dev. 2007;16(4):657-66.
43. Kaufman J, Cook A, Flowers C, Langston AA, Lonial S, Lechowicz, et al. The effect of rituximab on mobilisation with AMD3100 plus G-CSF in patients with relapsed or refractory NHL or HD. Blood. 2007;110(11):568a.
44. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, Tricot G, Crocker SA, Badel K, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. Bone Marrow Transplant. 2008;41(4):331-8.
45. Cashen A, Lopez S, Gao F, Calandra G, MacFarland R, Badel K, et al. A Phase II Study of Plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for Autologous Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization in Patients with Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14:1253-61.
46. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
47. Andrews RG, Singer JW and Bernstein SJ. Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. Blood. 1986;67(3):842-5.
48. Vogel W, Scheding S, Kanz L, Brugger W. Clinical Applications of CD34+ Peripheral Blood Progenitor Cells (PBPC). Stem Cells. 2000;18(2):87-92.
49. Blystad AK, Delabie J, Kvaloy S, Holte H, Valerhaugen H, Ikonomou I, et al. Infused CD34 cell dose, but not tumor cell content of peripheral blood progenitor cell grafts, predicts clinical outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma grade 3 treated with high-dose therapy. Br J Haematol. 2004;125(5):605-12.
50. Toor AA, Ayers J, Strupeck J, Parthasarathy M, Creech S, Rodriguez T, et al. Favourable results with a single autologous stem cell transplant following conditioning with busulphan and cyclophosphamide in patients with multiple myeloma. Br J Haematol. 2004;124(6):769-76.
51. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al; for InterGroupe Francophone du Myelome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;349(26):2495-502.

52. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplantation 2012; 47: P342-51.
53. Mothy M, Hubel K, Kroger N, Aljurt J, Apperley J, Basak GW, et al. Review : Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation; 2014 49:865-72.
54. Internal report entitled "Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report. CLINICAL Assessment of the response to the CPMP List of Questions. Mozobil 20 mg/ml solution for injection plerixafor" EMEA/H/C/1030/0000
55. Filgrastim Japanese package insert
56. Cashen AF, Lazarus HM, Devine SM. Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF? Bone Marrow Transplant. 2007;39(10):577-88.
57. Murata M, Harada M, Kato S, Takahashi S, Ogawa H, Okamoto S, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis:analysis of adverse events in 94 normal donors. Bone Marrow Transplant. 1999;24(10):1065-71.
58. Canadian Blood Services. Clinical Guide to Transfusion. July 2006. Available from http://www.tranfusionMedicine.ca.
59. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Cooper S, et al. Leukocytosis and Mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. Supportive Cancer Therapy. 2004;1(3):165-72.
60. Neupogen® [filgrastim] Prescribing Information, 2007
61. Moog R. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells. Current Stem Cell Research & Therapy. 2006;1(2):189-201.
62. Anagnostopoulos A, Aleman A, Yang Y, Donato M, Weber D, Champlin R, et al. Outcomes of autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma who received dexamethasone-based nonmyelosuppressive induction therapy. Bone Marrow Transplant. Mar 2004;33(6):623-8.
63. Kopp HG, Yildirim S, Weisel KC, Kanz L, Vogel W. Contamination of autologous peripheral blood progenitor cell grafts predicts overall survival after high-dose chemotherapy in multiple myeloma. J Cancer Res Clin Oncol. 2009;135(4):637-42.
64. Bertolini F, Lanza A, Peccatori F, Zibera C, Gibelli N, Perotti C, et al. Hematopoietic progenitor cell collection and neoplastic cell contamination in breast cancer patients receiving chemotherapy plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) or G-CSF alone for mobilization. Ann Oncol. Aug 1998;9(8):913-6.
65. Gazitt Y, Reading CC, Hoffman R, Wickrema A, Vesole DH, Jagannath S, et al. Purified CD34+ Lin- Thy+ stem cells do not contain clonal myeloma cells. Blood. 1995;86(1):381-9.

66. Gazitt Y, Tian E, Barlogie B, Reading CL, Vesole DH, Jagannath S, et al. Differential mobilization of myeloma cells and normal hematopoietic stem cells in multiple myeloma after treatment with cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Blood. 1996;87(2):805-11.
67. Gazitt Y. Homing and mobilization of hematopoietic stem cells and hematopoietic cancer cells are mirror image processes, utilizing similar signaling pathways and occurring concurrently: circulating cancer cells constitute an ideal target for concurrent treatment with chemotherapy and antilineage-specific antibodies. Leukemia. 2004;18(1):1-10.
68. Demirkazik A, Kessinger A, Armitage JO, Bierman PJ, Lynch J, Vose J, et al. Progenitor and lymphoma cells in blood stem cell harvests: impact on survival following transplantation. Bone Marrow Transplant. Jul 2001;28(2):207-12.
69. Takahashi Y, Chakrabarti S, Sriniivasan R, Lundqvist A, Read EJ, Khuu H, et al. A detailed phenotypic analysis using six color flow cytometry of lymphocyte subsets mobilised with AMD3100 compared to G-CSF. Blood. 2004;104(11 Pt 1).
70. Mohle R, Bautz F, Rafii S, Moore MA, Brugger W, Kanz L. The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34+ hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1. Blood. 1998;91(12):4523-30.
71. Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. Blood. 2006;107(5):1761-7.
72. Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. Bone Marrow Transplantation. 2007;39:361-4.