サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 11

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

表　目　次 3

図　目　次 3

略号と用語の定義 4

1　　背景及び概観 5

2　　個々の試験結果の要約 6

2.1　　分析法 6

2.1.1　　血漿中 plerixafor 濃度分析法 6

2.1.2　　尿中 plerixafor 濃度分析法 7

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 9

参 考 文 献 10

4　　付録 11

表　目　次

表 1 - 生体試料中 plerixafor 濃度分析法 8

図　目　次

該当なし

略号と用語の定義

略語	定義
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid／エチレンジアミン四酢酸
LC-ECD	High performance liquid chromatography with electrochemical detection／電気化学検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー法
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry／液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
MM	Multiple myeloma／多発性骨髄腫
MTBE	Methyl t-butyl ether／メチル t-ブチルエーテル
NHL	Non-Hodgkin’s lymphoma／非ホジキンリンパ腫
PPK	Population pharmacokinetics／母集団薬物動態
TFA	Trifluoroacetic acid／トリフルオロ酢酸

1　背景及び概観

Plerixafor 20 mg/mL 製剤は、防腐剤無添加で、無菌で等張化された皮下投与用の注射液であり、無色～淡黄色澄明の液である。本剤は 1 バイアル中に plerixafor 24.0 mg 及び塩化ナトリウム 5.9 mg を含有し、必要に応じて塩酸又は水酸化ナトリウムにより pH を 6.0～7.5 に調整された溶液 1.2 mL がディスポーザブルの 2 mL 容量のガラスバイアルに充填されている。ガラスバイアルは、Flurotec® Plus ゴム栓で施栓し、Flip-Off®シールで密封されている。ラベル表示量 1.2 mL を採取できるように、バイアルには 1.45 mL を目標値として充填されている。市販製剤は、第 3 相試験（AMD3100-3102 試験[Module 5.3.5.1-2]）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。第 3 相臨床試験用製剤では 1.7 mL を抜き取れるように目標量を充填した。

初期の第 1 相試験（AMD3100-1002 試験[Module 5.3.3.1-2]）及び前期第 2 相試験で使用した臨床試験製剤は、10 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、20 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、溶液中に含まれる塩化ナトリウムの量にわずかな違いがあった[Module 2.3.P.2]。20 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[Module 5.3.3.1-1]）、腎機能障害患者の臨床薬理試験（AMD3100-1101 試験[Module 5.3.3.3-1]）及び QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験[Module 5.3.4.1-2]）においても使用された。また、非ホジキンリンパ腫（NHL）患者及び多発性骨髄腫（MM）患者を対象とした第 2 相試験（AMD3100-C201 試験[Module 5.3.5.2-3]）では、10 mg/mL 製剤（1 mL アンプル）及び 20 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。

10 mg/mL 製剤と 20 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。10 mg/mL 製剤と 20 mg/mL 製剤の化学成分は同一である（plerixafor 遊離塩基及び塩化ナトリウムを含む水溶液。必要に応じて塩酸又は水酸化ナトリウムにより pH を調整）。10 mg/mL 製剤では、plerixafor 240 µg/kg を投与する際、患者あたり 2 mL を超える注射量が必要となることがあったため、10 mg/mL 製剤から 20 mg/mL 製剤への変更が必要となった。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（外国人）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(1)）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（2.1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]。

2　個々の試験結果の要約

2.1　分析法

血漿中 plerixafor 濃度の測定には、2 種類の分析法を使用した。最初の分析法として、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）法を[redacted]、Canada）で開発及びバリデートした。本分析法を用いて外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験（AMD3100-1002 試験）の血漿試料を測定した。

次に、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を[redacted]、US）で開発及びバリデートした。Plerixafor の開発過程において、本法はさらに[redacted]、US）及び[redacted]、US）でそれぞれ一部変更及び再バリデートされた。これらの分析法を用いて、国内外の臨床試験（AMD3100-C201 試験、AMD3100-1101 試験、MOZ00707 試験、MOZ11809 試験[Module 5.3.5.1-7]、MOZ24211 試験、ACT12781 試験[Module 5.3.5.1-4]及び ACT13710 試験）の血漿試料を測定した。

さらに、尿試料の分析についても LC-MS/MS 法を[redacted]でバリデートし、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。

これらの血漿中及び尿中 plerixafor 濃度分析法の特性を表 1 に示す。

2.1.1　血漿中 plerixafor 濃度分析法

以下に、2 種類のヒト血漿中 plerixafor 濃度分析法の概要を説明する。

- LC-ECD を用いた分析法（980984/JGL 試験[Module 5.3.1.4-1]）

血漿試料に内標準物質を添加後、塩基性下でメチル t-ブチルエーテル（MTBE）を用いて抽出し、この MTBE 上澄み液にエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を含む 0.2%トリフルオロ酢酸（TFA）で逆抽出した。この抽出物を LC-ECD で分析し、plerixafor 及びその内標準物質を検出した。本法は、5～250 ng/mL の濃度範囲で良好な真度及び精度を示した（表 1）。血漿試料は、ブランク血漿を用いて 10 倍までの範囲で希釈して分析できることが確認された。

- LC-MS/MS を用いた分析法（06-2450 試験[Module 5.3.1.4-2]、DMPK08-R044 試験[Module 5.3.1.4-3]及び DMPK10-R029 試験[Module 5.3.1.4-4]）

血漿試料に内標準物質（安定同位体で標識した plerixafor）を添加後、TFA を含むアセトニトリルを加えて除タンパクを行った。これに TFA 溶液を加えて再溶解し、得られた試料を濃度勾配 HPLC によって分析した。Plerixafor 及び内標準物質は、それぞれ m/z 503.5 → m/z 503.5 及び m/z 507.5 → m/z 507.5（06-2450 試験）又はそれぞれ m/z 503 → m/z 105 及び m/z 507 → m/z 108（DMPK08-R044 試験及び

DMPK10-R029 試験）の MS/MS トランジションをモニターして検出した。本法は、5～1000 ng/mL の濃度範囲で良好な真度及び精度を示した（表 1）。また、血漿試料は、ブランク血漿を用いて 10 倍までの範囲で希釈して分析できることが確認された。

Plerixafor は、血漿試料中において-70°C で少なくとも 1108 日間安定であった（DMPK08-R044 試験）。

2.1.2 尿中 plerixafor 濃度分析法

- LC-MS/MS を用いた分析法（06-2490 試験[Module 5.3.1.4-5]）

ヒト尿試料にヒトブランク血漿及び内標準物質（安定同位体で標識した plerixafor）を添加後、TFA を含むアセトニトリルを加えて除タンパクを行った。これに TFA 溶液を加えて再溶解し、得られた試料を濃度勾配 HPLC によって分析した。Plerixafor 及び内標準物質は、それぞれ m/z 503.5 → m/z 503.5 及び m/z 507.5 → m/z 507.5 の MS/MS トランジションをモニターして検出した。本法は、100～10000 ng/mL の濃度範囲で良好な真度及び精度を示した（表 1）。また、尿試料は、ブランク尿を用いて 10 倍までの範囲で希釈して分析できることが確認された。

Plerixafor は、尿試料中において-70°C で少なくとも 733 日間安定であった。

表 1 - 生体試料中 plerixafor 濃度分析法

試験番号 (測定施設)	マトリクス	方法	定量下限 (ng/mL)	定量範囲 (ng/mL)	日内変動		日間変動		適用臨床試験
					真度(%)	精度(%)	真度(%)	精度(%)	
980984/JGL [redacted] [Module 5.3.1.4-1]	血漿	LC-ECD	5	5～250	-3.5～-1.6	1.1～5.7	-2.7～-1.4	0.6～3.5	AMD3100-1002 試験
06-2450 [redacted] [Module 5.3.1.4-2]	血漿	LC-MS/MS	5	5～1000	-8～8	1～11	-2～3	3～10	AMD3100-C201 試験 AMD3100-1101 試験
DMPK08-R044 [redacted] [Module 5.3.1.4.3]	血漿	LC-MS/MS	5	5～1000	-12.0～11.3	2.0～10.7	-9.8～4.0	4.7～8.0	MOZ00707 試験
DMPK10-R029 [redacted] [Module 5.3.1.4-4]	血漿	LC-MS/MS	5	5～1000	-6.1～10.7	1.2～10.8	-1.3～5.4	3.7～7.7	MOZ11809 試験 MOZ24211 試験 ACT12781 試験 ACT13710 試験
06-2490 [redacted] [Module 5.3.1.4-5]	尿	LC-MS/MS	100	100～10000	-10～1	1～12	-6～-1	2～8	AMD3100-1101 試験

3　全試験を通しての結果の比較と解析

1項に記載したように、plerixafor の異なる製剤間の相対的バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性の検討を目的とした臨床試験は実施されていない。PPK 解析において薬物濃度分析法及び製剤処方（10 mg/mL 製剤と 20 mg/mL 製剤）が異なる試験間で比較したとき、plerixafor の PK に明らかな差がないことが示唆された [Module 2.7.2.3]。

参 考 文 献

1. 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

4 付録

該当なし

サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 65

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

表　目　次 5

図　目　次 7

略号と用語の定義 8

1　背景及び概観 10

1.1　背景 10

1.2　概観及び評価方法 10

1.2.1　In vitro 試験 10
1.2.1.1　血漿タンパク結合 10
1.2.1.2　血球への分配 11
1.2.1.3　肝ミクロソームにおける代謝的安定性 11
1.2.1.4　肝細胞における代謝的安定性 11
1.2.1.5　全血中における安定性 11
1.2.1.6　CYP アイソフォームに対する阻害作用 11
1.2.1.7　CYP アイソフォームに対する誘導作用 11
1.2.1.8　P-糖タンパク質との相互作用 11

1.2.2　臨床薬物動態及び薬力学 12
1.2.2.1　日本人健康被験者における第 1 相試験（MOZ24211/POP12425 試験） 16
1.2.2.2　外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1002 試験） 16
1.2.2.3　外国人健康被験者における薬力学試験（AMD3100-1003 試験） 16
1.2.2.4　外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験（AMD3100-1005 試験） 17
1.2.2.5　非ホジキンリンパ腫患者及び多発性骨髄腫患者（外国人）を対象とした第 1 相試験（AMD3100-1004 試験） 17
1.2.2.6　NHL 患者及び MM 患者（外国人）を対象とした第 2 相試験（AMD3100-C201 試験） 17
1.2.2.7　腎機能障害患者（外国人）を対象とした臨床薬理試験（AMD3100-1101 試験） 18
1.2.2.8　QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験） 19

2　個々の試験結果の要約 20

2.1　臨床薬理試験に関連する分析試験 20

2.2 In vitro 試験 20
2.2.1 血漿タンパク結合 20
2.2.2 血球への分配 20
2.2.3 肝ミクロソームにおける代謝的安定性 20
2.2.4 肝細胞における代謝的安定性 20
2.2.5 全血中における安定性 20
2.2.6 CYP アイソフォームに対する阻害作用 21
2.2.7 CYP アイソフォームに対する誘導作用 21
2.2.8 P-糖タンパク質との相互作用 21
2.3 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 22
2.3.1 日本人健康被験者における第 1 相試験（MOZ24211/POP12425 試験） 22
2.3.1.1 薬物動態の結果 22
2.3.1.2 薬力学の結果 24
2.3.2 外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1002 試験） 26
2.3.2.1 薬物動態の結果 26
2.3.2.2 薬力学の結果 27
2.3.3 外国人健康被験者における薬力学試験（AMD3100-1003 試験） 28
2.3.3.1 薬力学の結果 28
2.3.4 外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1005 試験） 30
2.3.4.1 薬力学の結果 30
2.4 患者における薬物動態及び忍容性試験 31
2.4.1 外国人 MM 患者及び NHL 患者における第 1 相試験（AMD3100-1004 試験） 31
2.4.1.1 薬力学の結果 31
2.4.2 外国人 MM 患者及び NHL 患者における第 2 相試験（AMD3100-C201 試験） 32
2.4.2.1 薬物動態の結果 32
2.4.2.2 薬力学の結果 33
2.4.3 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） 34
2.4.3.1 薬物動態の結果 34
2.4.4 外国人 NHL 患者における第 4 相試験（MOZ11809 試験） 35
2.4.4.1 薬物動態の結果 35
2.4.5 Poor mobilizer の患者（外国人）を対象とした第 2 相試験（AMD3100-2112 試験） 37
2.4.5.1 薬物動態の結果 37

2.5 内因性要因を検討した試験 38
2.5.1 腎機能障害（AMD3100-1101 試験） 38
2.5.1.1 薬物動態の結果 38
2.5.1.2 薬力学の結果 41
2.6 QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験） 43
2.6.1 薬物動態の結果 43
2.6.2 薬力学の結果 43
3 全試験を通しての結果の比較と解析 46
3.1 健康被験者、MM 患者及び NHL 患者における薬物動態 46
3.1.1 吸収 49
3.1.2 分布 49
3.1.3 代謝 49
3.1.4 排泄及び消失 49
3.1.5 用量比例性 49
3.2 薬物動態の変動要因 50
3.2.1 内因性要因 50
3.2.1.1 年齢 50
3.2.1.2 性別 50
3.2.1.3 人種及び体重 50
3.2.1.4 肝機能 51
3.2.1.5 腎機能 51
3.2.1.6 疾患による影響 53
3.2.2 外因性要因 54
3.2.2.1 薬物相互作用 54
3.2.2.2 G-CSF による影響 54
3.3 母集団薬物動態解析 55
3.3.1 血漿中 plerixafor 濃度の予測因子としての CL_{CR} 及び体重 57
3.3.2 血漿中 plerixafor 濃度の予測因子としての分析法、plerixafor の製剤処方、疾患状況 60
3.4 薬力学 61
3.5 CD 陽性細胞数の動員に対する投与部位の影響 62

4 特別な試験 63

参 考 文 献 64

5 付録 65

表 目 次

表 1 - 全ての臨床薬理試験の一覧表 13

表 2 - 腎クリアランスによる被験者の層別化 18

表 3 - 日本人健康被験者に plerixafor を単回皮下投与したときの PK パラメータ （MOZ24211/POP12425 試験） 22

表 4 - 外国人 MM 患者及び NHL 患者におけるベースラインから plerixafor 投与後 24 時間までの末梢血中 CD34 陽性細胞数（cells/μL）（AMD3100-1004 試験） 31

表 5 - 外国人 MM 患者及び NHL 患者における plerixafor の PK パラメータ（AMD3100-C201 試験） 32

表 6 - 外国人 MM 患者及び NHL 患者における plerixafor 240 μg/kg 単回皮下投与時の末梢血 CD34 陽性 細胞数（AMD3100-C201 試験） 33

表 7 - 日本人 MM 患者、NHL 患者及び健康被験者に plerixafor 240 μg/kg を単回皮下投与 したときの血漿中濃度（ng/mL） 35

表 8 - 外国人 NHL 患者に plerixafor を体重換算用量（240 μg/kg）又は固定用量（20 mg）で皮下投与したときの PK パラメータ （MOZ11809 試験） 36

表 9 - 外国人 MM 患者、NHL 患者及び HL 患者に plerixafor 240 μg/kg を反復投与したときの PK パラメータ（AMD3100-2112 試験） 37

表 10 - 健康被験者及び腎機能障害患者における PK パラメータ （AMD3100-1101 試験） 38

表 11 - 健康被験者及び腎機能障害患者における PK パラメータの比較（AMD3100-1101 試験） 40

表 12 - 健康被験者及び腎機能障害患者における CD34 陽性細胞数（cells/μL）（AMD3100-1101 試験） 41

表 13 - 健康被験者に plerixafor を単回皮下投与したときの PK パラメータ（MOZ00707 試験） 43

表 14 - プラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量（MOZ00707 試験） 44

表 15 - 健康被験者、MM 患者及び NHL 患者における plerixafor 単回皮下投与時の薬物動態 47

表 16 - 中等度及び重度の腎機能障害患者で予測される plerixafor の PK パラメータ 52

表 17 - Plerixafor 240 μg/kg 単独投与又は G-CSF 併用投与時の PK パラメータ 54

表 18 - 最終共変量モデルでのパラメータ推定値及び標準誤差 56

表 19 - Plerixafor の CL/F に対する CL_{CR} の効果 57

表 20 - Plerixafor の Vc/F に対する体重の効果 59

表 21 - 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） 62

表 22 - 投与部位別の末梢血中 CD34 陽性細胞数 62

図　目　次

図 1 - 日本人健康被験者における plerixafor の血漿中濃度推移（MOZ24211/POP12425 試験） 23

図 2 - 日本人健康被験者における C_{max} と用量との相関（MOZ24211/POP12425 試験） 23

図 3 - 日本人健康被験者における AUC と用量との相関（MOZ24211/POP12425 試験） 24

図 4 - 日本人健康被験者における平均末梢血 CD34 陽性細胞数（MOZ24211/POP12425 試験） 25

図 5 - 日本人健康被験者における CD34 陽性細胞数の平均増加率（MOZ24211/POP12425 試験） 25

図 6 - 外国人健康被験者における plerixafor 皮下投与後の C_{max} と用量の相関（AMD3100-1002 試験） 26

図 7 - 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） 27

図 8 - 外国人健康被験者に G-CSF 単独、plerixafor 160 µg/kg 単独又は G-CSF と併用投与したときの CD34 陽性細胞数のベースラインからの平均増加率（AMD3100-1003 試験） 28

図 9 - 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増加率（AMD3100-1003 試験） 29

図 10 - 外国人健康被験者における 320 µg/kg 投与後の平均 CD34 陽性細胞数（AMD3100-1005 試験） .. 30

図 11 - Plerixafor を体重換算用量及び固定用量で皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-10} の各患者の値 及び平均値（SD）（MOZ11809 試験） 36

図 12 - 健康被験者及び腎機能障害患者における plerixafor 240 µg/kg 単回皮下投与時の 平均血漿中濃度推移（AMD3100-1101 試験） 40

図 13 - CD34 陽性細胞数のベースラインからの平均増加率の推移（AMD3100-1101 試験） 42

図 14 - 血漿中 plerixafor 濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化の関係（MOZ00707 試験） 45

図 15 - Plerixafor を 240 µg/kg 皮下投与したときの曝露量と体重の関係（シミュレーション） 51

図 16 - 外国人健康被験者及び患者における plerixafor 240 µg/kg 単回皮下投与時の平均血漿中濃度推移 . 53

図 17 - Plerixafor の CL/F と CL_{CR} の関係 58

図 18 - Plerixafor の Vc/F と体重との関係 59

図 19 - 健康被験者及び患者における血漿中 plerixafor 濃度実測値（用量で標準化） 60

略号と用語の定義

略語	定義
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
AST	Aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to last measurable point／時間 0 から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC or AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity／時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-10}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 10 hours post dose／時間 0 から投与後 10 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours post dose／時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCNU	1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitroso-urea／カルムスチン
BUN	Blood urea nitrogen／血中尿素窒素
CD	Cluster differential／分化抗原群
CFU	Colony forming unit／コロニー形成単位
CI	Confidence interval／信頼区間
CL_{CR}	Creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance／見かけのクリアランス
CLL	Chronic lymphocytic leukemia／慢性リンパ性白血病
CL_{R0-24}	Renal clearance from time 0 to 24 hours post dose／時間 0 から投与後 24 時間までの腎クリアランス
C_{max}	Maximum concentration／最高血漿中濃度
CR	Complete response／完全寛解
CV	Coefficient of variation／変動係数
CXCR4	Chemokine (C-X-C motif) receptor 4／ケモカイン（C-X-C モチーフ）受容体 4
CYP	Cytochrome P450／シトクロム P450
ECG	Electrocardiogram／心電図
FACS	Fluorescence activated cell Sorting／蛍光活性化細胞選別
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor／ 顆粒球コロニー刺激因子
λ	Terminal elimination rate constant／終末相消失速度定数

略語	定義
HL	Hodgkin's lymphoma／ホジキンリンパ腫
HPC	Hematopoietic progenitor cell／造血前駆細胞
HSC	Hematopoietic stem cell／造血幹細胞
Ka	Absorption rate constant／吸収速度定数
MM	Multiple myeloma／多発性骨髄腫
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate／ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma／非ホジキンリンパ腫
PD	Pharmacodynamics／薬力学
P-gp	P-glycoprotein／P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics／薬物動態
PMN	Polymorphonuclear／多形核球
PPK	Population pharmacokinetics／母集団薬物動態
Q/F	Inter-compartmental clearance／コンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT interval／心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QTc interval using Bazett correction formula／Bazett 補正式による QTc 間隔
QTcF	QTc interval using Fridericia correction formula／Fridericia 補正式による QTc 間隔
QTcI	QTc interval using individual correction formula／各被験者の補正式による QTc 間隔
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
SLL	Small lymphocytic leukemia／小リンパ球性リンパ腫
$t_{1/2z}$	Terminal half-life／終末相消失半減期
V_{area}/F or V_z/F	Apparent volume of distribution／見かけの分布容積
Vc/F	Central volume of distribution／中央コンパートメントの分布容積
V_p/F	Peripheral volume of distribution／末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}/F	Apparent total volume fo distribution／見かけの総分布容積

1　背景及び概観

1.1　背景

Plerixafor は CXCR4 ケモカイン受容体の選択的かつ可逆的なアンタゴニストであり、その同族リガンドであるストローマ細胞由来因子 1α（SDF-1α）の結合を阻害する。ケモカイン類はリンパ球の輸送、ホーミング及び分化に関与している。SDF-1/CXCR4 のリガンド及び受容体はともに広範囲の組織に発現している(1)。CXCR4 は造血幹細胞（HSC）、T リンパ球、B リンパ球、単球、マクロファージ、好中球、好酸球を含む造血細胞表面に広く発現している(2), (3), (4)。Plerixafor により CXCR4/SDF-1α 相互作用が阻害されると骨髄内の CD34 陽性造血幹細胞が末梢血に動員される（動員された細胞は採取することができる）。このため、plerixafor を造血幹細胞移植などの細胞療法で使用することを検討している。Plerixafor の CXCR4 受容体への結合は in vitro で立証されている[Module 2.6.2.1]。ラット及びイヌの in vivo 試験により、plerixafor は骨髄の CD34 陽性造血幹細胞を末梢血に動員することが可能なことが明らかにされた。動員された造血幹細胞は移植後適切な時期に生着し、骨髄が再構築されることがマウス、イヌ、及びサルで示されている[Module 2.6.2.2]。

Plerixafor の作用機序、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価するため、マウス、ラット、イヌ、サルでの試験に加え、ヒトの組織を用いた試験が実施された。マウス、ラット及びイヌにおける plerixafor の PK については[Module 2.6.4]に記載している。臨床試験には健康被験者、多発性骨髄腫（MM）患者及び非ホジキンリンパ腫（NHL）患者、様々な重症度の腎機能障害患者を含めた。PK データを評価した臨床試験では血漿及び尿中 plerixafor 濃度を測定し、PD データを評価した試験では末梢血 CD34 陽性細胞数の経時的推移を評価した。

以下に、ヒトの組織試料を用いた in vitro 試験及び臨床薬理試験の概観及び評価方法について述べる。

1.2　概観及び評価方法

1.2.1　In vitro 試験

Plerixafor のヒトにおける分布及び代謝、ならびに薬物間相互作用の可能性を明らかにするためにヒトの組織試料を用いて以下の in vitro 試験を実施した。

1.2.1.1　血漿タンパク結合

Plerixafor（1.0 、3.0 及び 10.0 µg/mL）のヒト血漿中におけるタンパク結合率を限外濾過法で検討した（AOM0036 試験[Module 4.2.2.3-3]）。

1.2.1.2 血球への分配

^{14}C-plerixafor（0.1 及び 1.0 µmol/L）をヒト全血中でインキュベートし、plerixafor の血球への分配を測定した（GT-249-PK-4 試験[Module 4.2.2.3-4]）。

1.2.1.3 肝ミクロソームにおける代謝的安定性

補因子であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下又は非存在下で、plerixafor（0.1、1.0 及び 10 µmol/L）をヒト肝ミクロソームとともにインキュベートし、代謝的安定性を評価した（GT-249-PK-1 試験[Module 4.2.2.4-1]、AOM0038 試験[Module 4.2.2.4-2]）。

1.2.1.4 肝細胞における代謝的安定性

Plerixafor（0.1 、1.0 及び 10 µmol/L）をヒト肝細胞とともにインキュベートし、代謝的安定性を評価した（GT-249-PK-2 試験[Module 4.2.2.4-3]）。

1.2.1.5 全血中における安定性

Plerixafor（0.1 及び 1.0 µmol/L）をヒト全血中でインキュベートし、plerixafor の安定性を評価した（GT-249-PK-3 試験 [Module 4.2.2.4-4]）。

1.2.1.6 CYP アイソフォームに対する阻害作用

Plerixafor（0.01 ～100 µmol/L）をプールしたヒト肝ミクロソーム又はスーパーソーム、補因子及び主要なシトクロム P450（CYP）アイソフォーム（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5）の選択的基質とともにインキュベートし、plerixafor の CYP 阻害作用を検討した（XT055036 試験[Module 5.3.2.2-1]、DMPK08-R053 試験[Module 5.3.2.2-2]、AOM0067 試験[Module 5.3.2.2-3]）。

1.2.1.7 CYP アイソフォームに対する誘導作用

Plerixafor（0.1 、1.0 及び 10 µmol/L）をドナー3 名から得られたヒト培養肝細胞とインキュベートし、主要な CYP（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）に対する誘導作用を評価した（DMPK08-R001 試験 [Module 5.3.2.2-4]）。

1.2.1.8 P-糖タンパク質との相互作用

ヒト MDR1 遺伝子（P-糖タンパク質［P-gp］の発現遺伝子）を導入した MDCKII 細胞を用い、P-gp を介した plerixafor（1.0 及び 10 µmol/L）の能動輸送の有無を検討した（DMPK09-R012 試験 [Module 5.3.2.2-5]）。また、この試験系において P-gp を介したジゴキシン輸送に対する plerixafor（100 µmol/L）の阻害作用についても評価した。

1.2.2 臨床薬物動態及び薬力学

Module 2.7.2 では健康成人被験者、MM 患者及び NHL 患者において得られた plerixafor の PK 及び PD の成績をまとめた。健康成人被験者、MM 患者及び NHL 患者を対象とした臨床薬理試験の一覧を表 1 に示す。

Plerixafor の PK は、MOZ24211/POP14245 試験（日本人健康被験者[Module 5.3.3.1-1]）、AMD3100-1002 試験（外国人健康被験者[Module 5.3.3.1-2]）、MOZ00707 試験（外国人健康被験者[Module 5.3.4.1-2]）、AMD3100-1101 試験（外国人腎機能障害患者[Module 5.3.3.3-1]）及び AMD3100-C201 試験（外国人 MM 患者及び NHL 患者[Module 5.3.5.2-3]）の成績から評価した。また、海外で実施された NHL 患者を対象とした第 4 相試験（MOZ11809 試験[Module 5.3.5.1-7]）及び poor mobilizer の患者を対象とした第 2 相試験（AMD3100-2112 試験[Module 5.3.5.2-5]）で得られた PK データも記載した。

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[Module 5.3.5.1-1]及び ACT12781 試験[Module 5.3.5.1-4]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、MM 患者及び NHL 患者（AMD3100-C201 試験）のデータに加え、ホジキンリンパ腫（HL）患者（AMD3100-2106 試験(5)）の PK データを含めた（3.3 項）。

Plerixafor の PD（末梢血 CD34 陽性細胞数）は、MOZ24211/POP14245 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験（外国人健康被験者[Module 5.3.4.1-1]）、AMD3100-1005 試験（外国人健康被験者[Module 5.3.3.1-3]）、AMD3100-1004 試験（外国人 MM 患者及び NHL 患者[Module 5.3.4.2-1]）、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。

表 1 - 全ての臨床薬理試験の一覧表

治験の標題 （治験実施計画書番号）	対象集団	PK/PD 試験	投与経路	被験者数（PK/PD）	Plerixafor の用量	G-CSF の用量	PK/PD 測定時点	添付資料番号
A Phase 1, Randomized, Single-center, Single-dose, Double-blind, Placebo-controlled Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Subcutaneous Injection of 160 µg/kg, 240 µg/kg, and 400 µg/kg Plerixafor in Healthy Adult Volunteers of Japanese Descent (MOZ24211/POP12425)	日本人健康被験者	PK PD	皮下投与	18 名 24 名	160、240 及び 400 µg/kg	使用せず	PK：投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、15、18 及び 24 時間 PD : 投与前、投与後 2、4、6、8、12、15、18 及び 24 時間	5.3.3.1-1 評価資料
Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetic and Hematological Activity of One Dose of AMD3100 Administered by Subcutaneous Injection to Healthy Volunteers (AMD3100-1002)	外国人健康被験者	PK PD	皮下投与	18 名 23 名	40、80、160 及び 240 µg/kg（単回投与） 80 µg/kg 1 日 1 回 3 日間	使用せず	PK：投与前、投与後 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間（80 µg/kg 1 日 1 回 3 日間：PK 検体採取せず） PD : 投与前、投与後 1、3、6、9 及び 24 時間（80 µg/kg 1 日 1 回 3 日間：各投与前、投与後 6 時間及び最終投与後 24 時間）	5.3.3.1-2 参考資料
Analysis of the Effect of AMD3100 When Given Alone or With G-CSF to Mobilize Progenitor Cells after Pre-Treatment with G-CSF (AMD3100-1003)	外国人健康被験者	PD	皮下投与	25 名 A、B、C、D 及び E 群 （AA 群［アフェレーシス処置］及び CC 群［アフェレーシス処置］は M 2.7.2 に含めず）	A / AA 群 : 160 µg/kg＋G-CSF B 群：160 µg/kg C / CC 群 : plerixafor 投与せず（G-CSF のみ） D 群及び E 群：240 µg/kg＋G-CSF	全群：plerixafor 投与前に G-CSF 10 µg/kg 4 日間投与 B 群以外は第 5 日にも G-CSF 10 µg/kg 投与	A、B 及び C 群：投与前、投与後 1、3、6 及び 9 時間 AA 群及び CC 群 : 投与前、アフェレーシス前及びアフェレーシス終了後 D 群：投与前、投与後 4、6、8、10、12 及び 48 時間 E 群：投与前、投与後 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22 及び 24 時間	5.3.4.1-1 参考資料

治験の標題 （治験実施計画書番号）	対象集団	PK/PD 試験	投与経路	被験者数（PK/PD）	Plerixafor の用量	G-CSF の用量	PK/PD 測定時点	添付資料番号
Phase 1 Study of the Safety and Hematological Activity of One Dose of AMD3100 Administered by Subcutaneous Injection at a Dose of 240 µg/kg or 320 µg/kg to Healthy Volunteers (AMD3100-1005)	外国人健康被験者	PD	皮下投与	6 名	320 µg/kg （240 µg/kg：PD データなし）	使用せず	投与前、投与後 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22 及び 24 時間	5.3.3.1-3 参考資料
Phase I Study of the Safety and Effect on Circulating CD34+ Cells of a Single Dose of 160, 240, or 320 µg/kg of AMD3100 Administered by Subcutaneous Injection to Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma or Multiple Myeloma (AMD3100-1004)	外国人 MM 患者及び NHL 患者	PD	皮下投与	6 名	160 µg/kg	使用せず	投与前、投与後 4 及び 6 時間	5.3.4.2-1 参考資料
				7 名	240 µg/kg		投与前、投与後 4 及び 6 時間	
				7 名	320 µg/kg		投与前、投与後 4、6、8、10、12、14、16 及び 24 時間	
Treatment with AMD3100 in Non-Hodgkin's Lymphoma and Multiple Myeloma Patients to Increase the Number of Peripheral Blood Stem Cells When Given a Mobilizing Regimen of G-CSF (AMD3100-C201)	外国人 MM 患者及び NHL 患者	PK	皮下投与	13 名	240 µg/kg	Plerixafor 投与開始前に G-CSF 10 µg/kg 4 日間投与 Plerixafor＋G-CSF 10 µg/kg	PK：投与前、投与後 0.25、0.5、1 及び 2 時間（全患者） 投与後 7 時間及び最初のアフェレーシス前（投与後 10～11 時間）を追加（Amendment 2） 投与後 4、6 及び 8 時間を追加（Amendment 3）	5.3.5.2-3 参考資料
		PD		4 名			PD：投与前、投与後 1、2、4、6 及び 8 時間、アフェレーシス前	
A Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Hematological Activity of AMD3100 (240 µg/kg) in Subjects With Renal Impairment (AMD3100-1101)	外国人腎機能障害患者	PK	皮下投与	23 名	240 µg/kg	使用せず	血漿：投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間 尿：投与前、投与後 0～5、5～10 及び 10～24 時間、24～48 時間	5.3.3.3-1 参考資料

治験の標題 （治験実施計画書番号）	対象集団	PK/PD 試験	投与 経路	被験者数 （PK/PD）	Plerixafor の 用量	G-CSF の 用量	PK/PD 測定時点	添付資料 番号
A Phase 1, Randomized, double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Crossover Study to Determine if Plerixafor Delays Cardiac Repolarization as Determined by the Measurement of QT/QTc Interval in Healthy, Normal Subjects (MOZ00707)	外国人 健康 被験者	PK	皮下 投与	46 名	240 µg/kg 及び 400 µg/kg	使用せず	PK：投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、18 及び 22.5 時間	5.3.4.1-2 評価資料
		PD		48 名			ECG：投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、18 及び 22.5 時間	

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

日本人健康被験者 24 名を対象とした単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験において plerixafor の安全性、PK 及び PD（CD34 陽性細胞の動員）を評価した。本治験では、plerixafor 160、240 及び 400 µg/kg（各用量 6 名）を単回皮下投与した。

PK の評価では、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの分布容積（V_z/F）及び見かけのクリアランス（CL/F）をノンコンパートメント法により解析した。

PD の評価では、末梢血 CD34 陽性細胞数をフローサイトメトリーにより測定し、その絶対数及びベースラインからの変化を評価した。

1.2.2.2 外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1002 試験）

外国人健康被験者を対象とした単施設、非盲検試験において plerixafor の安全性、PK 及び PD（血液学的作用）を評価した。本治験には計 24 名の被験者が参加した。コホート 1～4 では被験者 23 名に対し、plerixafor を 4 用量（40、80、160 及び 240 µg/kg）単回皮下投与し、コホート 5 では被験者 3 名（2 名はコホート 2 に参加した被験者を再登録）に対し 80 µg/kg を 1 日 1 回 3 日間皮下投与した。

PK は単回皮下投与（4 用量）された被験者 18 名から得られた。コンパートメント法及びノンコンパートメント法により PK パラメータを解析した。時間 0 から投与後 10 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-10}）、C_{max}、見かけの分布容積（V_{area}/F）、見かけの総分布容積（V_{ss}/F）及び CL/F について用量比例性を評価した。このほか、T_{max} 及び $t_{1/2}$ を評価した（AMD3100-1002 CSR[Module 5.3.3.1-2]）。

動員された細胞の機能性の評価（コロニー形成単位［CFU］の評価）及び末梢血 CD34 陽性細胞数の計数（蛍光活性化細胞選別［FACS］解析による）により plerixafor の PD を評価した。CFU 解析の詳細は、Cell Cycling Assay External Lab Report（AMD3100-1002 CSR）に示す。なお、Module 2.7.2 には 80 µg/kg 3 日間投与の PD の成績は含めなかった。

1.2.2.3 外国人健康被験者における薬力学試験（AMD3100-1003 試験）

外国人健康被験者を対象とした単施設、ランダム化、非盲検試験において plerixafor と G-CSF 10 µg/kg の併用投与又は G-CSF 10 µg/kg 単独投与時の安全性及び PD（血液学的作用）を評価した。

本治験には 29 名が参加した。治験実施計画書では再登録が認められていたため、2 名を 2 つの投与群に組み入れた。A 群の被験者 125 は、D 群では被験者 403 として、C 群の被験者 326 は、E 群では被験者 501 として登録された（AMD3100-1003 CSR[Module 5.3.4.1-1]）。

Plerixafor を投与する前に全例に G-CSF 10 µg/kg を 4 日間皮下投与（導入期）した。被験者 18 名を第 5 日にランダム化し、A 群（plerixafor 160 µg/kg＋G-CSF 10 µg/kg、6 名）、B 群（plerixafor 160 µg/kg、6 名）、C 群（G-CSF 10 µg/kg、6 名）のいずれかに割り付けた。さらに、被験者 6 名を第 5 日にラン

ダム化し、アフェレーシス処置 AA 群（plerixafor 160 µg/kg + G-CSF 10 µg/kg、3 名）又はアフェレーシス処置 CC 群（G-CSF 10 µg/kg、3 名）に割り付けた。また、被験者 7 名を 2 群（D 群 4 名、E 群 3 名）に分け、ランダム化を行わずに第 5 日に plerixafor 240 µg/kg 及び G-CSF 10 µg/kg を単回皮下投与した。

CFU 解析及び FACS 解析による末梢血 CD34 陽性細胞数の測定により plerixafor の PD を評価した。CFU 解析の詳細は、AMD3100-1003 CSR に示す。

1.2.2.4　外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験（AMD3100-1005 試験）

外国人健康被験者 10 名を対象とした単施設、非盲検試験において plerixafor 240 µg/kg 又は 320 µg/kg を単回皮下投与したときの安全性及び PD（血液学的作用）を評価した（AMD3100-1005 CSR[Module 5.3.3.1-3]）。

FACS 解析による末梢血 CD34 陽性細胞数の測定により plerixafor の PD を評価した（320 µg/kg 群のみ）。CFU 解析の詳細については Colony Forming Unit and Cell Cycling Assays External Lab Report（AMD3100-1005 CSR）に示す。

1.2.2.5　非ホジキンリンパ腫患者及び多発性骨髄腫患者（外国人）を対象とした第 1 相試験（AMD3100-1004 試験）

非ホジキンリンパ腫（NHL）患者 11 名及び多発性骨髄腫（MM）患者 10 名を対象とした多施設共同非盲検試験において plerixafor 160、240 及び 320 µg/kg 単回皮下投与時の PD（末梢血 CD34 陽性細胞数）を評価した（2.4.1項）。本治験では、plerixafor の安全性についても評価した（AMD3100-1004 CSR[Module 5.3.4.2-1]）。

Plerixafor 160 µg/kg 又は 240 µg/kg のいずれかを単回皮下投与するコホートに患者を割り付けた。その後、plerixafor 320 µg/kg のコホートを追加した。Plerixafor を単回皮下投与後、PD 解析用に一連の採血を実施した。320 µg/kg 群の一部の患者は、7 日間の休薬期間後、来院し、G-CSF 10 µg/kg 4 日間投与後、最大 5 日間の G-CSF 10 µg/kg と plerixafor 320 µg/kg との併用投与を行った。

1.2.2.6　NHL 患者及び MM 患者（外国人）を対象とした第 2 相試験（AMD3100-C201 試験）

本治験は、外国人 NHL 患者 8 名及び MM 患者 14 名を対象に自家幹細胞移植に用いる末梢血造血幹細胞を採取するための標準的な G-CSF 動員レジメンに plerixafor 240 µg/kg を追加したときの安全性及び有効性を評価することを目的とした多施設共同非盲検試験であった。試験の主要目的は、特に、造血幹細胞動員のための G-CSF 投与と併用した場合、plerixafor が一般に安全であるかどうかを明らかにすることであった（2.4.1項）。さらに、G-CSF を 4 日間投与してから plerixafor 240 µg/kg を単回投与したときの PK 及び PD を検討した（AMD3100-C201 CSR[Module 5.3.5.2-3]）。

本治験では、実施施設の診療ガイドラインに従って、G-CSF（10 µg/kg 1 日 1 回）による動員レジメンを最初に 4 日間朝投与した。各アフェレーシス実施日の前夜（第 4 日の夜）に、plerixafor 240 µg/kg 投与を開始した。G-CSF（10 µg/kg 1 日 1 回）を朝投与して、plerixafor（240 µg/kg）を夜投与する投与レジメンに続いてアフェレーシス（G-CSF 投与後 1 時間以内、すなわち plerixafor 投与後約 10～11 時

間）を実施する処置を最長 5 日間連続して繰り返した。アフェレーシスの日数は、CD34 陽性細胞が目標数（5 x 10^6 cells/kg）に達するのに要した期間によって異なった。

PK パラメータには、時間 0 から定量可能な最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{last}）、AUC_{0-10}、CL/F、C_{max}、T_{max}、終末相消失速度定数（λ）、$t_{1/2}$、及び終末消失相での見かけの分布容積（V_z/F）を含めた。

PK パラメータは、ノンコンパートメント法を用いて算出した。PK 解析法及び統計手法の詳細な説明は、AMD3100-C201 CSR に記載した。尿中 PK 解析を予定していたが、試料採取が不適切（尿量測定が不正確）であったため実施しなかった。

Plerixafor の薬力学的作用は、FACS 解析による末梢血 CD34 陽性細胞数の測定によって評価した。

1.2.2.7 腎機能障害患者（外国人）を対象とした臨床薬理試験（AMD3100-1101 試験）

本治験は、腎機能障害患者（外国人）23 名を対象に plerixafor の安全性、PK 及び PD（血液学的作用）の評価を目的とした多施設共同非盲検試験であった（AMD3100-1101 CSR[Module 5.3.3.3-1]）。

本治験では、スクリーニング時の 24 時間蓄尿から求めたクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）値に基づいた腎機能障害の程度別に被験者を 4 群に層別し（表 2）、各被験者に対し plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与した。

表 2 - 腎クリアランスによる被験者の層別化

Cohort	Number of subjects	Renal function	Average renal clearance (mL/min)[a]
Severe impairment	6	Severe	<31, not requiring dialysis
Moderate impairment	6	Moderate	31-50
Mild impairment	5	Mild	51-80
Control (healthy)	6	Normal	>90

Source: AMD3100-1101 CSR, Table 9-2

a Based on a screening 24-hour urine collection.

単回皮下投与後に採取した血漿試料及び尿試料を測定した結果から PK パラメータを求めた。ノンコンパートメント解析により PK を評価した。PK の評価項目には C_{max}、CL/F、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-24}、V_z/F、及び時間 0 から投与後 24 時間までの腎クリアランス（CL_{R0-24}）を含めた。

AUC_{0-24} 及び C_{max} を主要解析変数とする被験者群間の差の検定には分散分析を用いた。解析前にデータを自然対数変換した。対照群（健康被験者）と各腎機能障害者群（軽度、中等度及び重度）間の最小二乗平均の比の 90%信頼区間が、AUC_{0-24} 及び C_{max} についてそれぞれの許容域（AUC_{0-24}：80～125%、C_{max}：70～143%）内であれば、plerixafor の PK に対する腎機能障害の影響はないと判断した。

算出した CL_{CR} 及び PK パラメータを連続変数として扱い、回帰分析を実施した。各腎機能パラメータと、これに対応する本治験で求めた PK パラメータ（例えば、C_{max}、AUC_{0-24}、体重で調整した CL/F など）との関係をグラフに示した。このような解析により被験者の腎機能に関する情報に基づいて PK

の挙動を良好に予測できるモデルを構築した。PK 解析及び詳細については PK report（AMD3100-1101 CSR）に示す。

Plerixafor の PD については、FACS 解析による循環血液中 CD34 陽性細胞数の測定により評価した。

1.2.2.8 QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験）

本治験は、健康男女被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験であり、単回投与した治療用量（240 µg/kg）及び治療用量を超える量（400 µg/kg）の plerixafor が、心再分極を遅延させるかどうかを QT/QTc 間隔の測定によって明らかにするために実施した。4 期の治験薬投与期間中に、モキシフロキサシン（陽性対照）400 mg、プラセボ、plerixafor 240 µg/kg 又は plerixafor 400 µg/kg のいずれかを被験者に投与した。連続心電図（12 誘導）モニタリングにより plerixafor、プラセボ又はモキシフロキサシン投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、18 及び 22.5 時間の各時点で 3 回記録した。また、投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、18 及び 22.5 時間の各時点で、PK 解析用の血液検体を採取した。各投与の間に 5 日間以上の休薬期間を設け、各投与期で被験者に対し治験薬を単回皮下投与又は単回経口投与した（MOZ00707 CSR[Module 5.3.4.1-2]）。

PK パラメータは、ノンコンパートメント解析により算出した。PK-PD 解析を実施し、QTc 間隔（QTcI 間隔、QTcF 間隔及び QTcB 間隔）のプラセボ補正したベースラインからの変化量と血漿中 plerixafor 濃度との関係を検討した。本解析では、QTc 間隔のプラセボ補正したベースラインからの変化量と血漿中 plerixafor 濃度との関係を固定効果、対象被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを使用した。このモデルは、QTc 間隔のプラセボ補正したベースラインからの変化量と血漿中 plerixafor 濃度との関係に関する母集団の傾き及びその標準誤差を推定するために使用した。PK 解析及び PK-PD 解析の詳細については、MOZ00707 CSR に示す。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析試験

生体試料中の plerixafor 濃度測定に用いた分析法に関する情報は、生物薬剤学試験及び関連する分析法[Module 2.7.1]に示した。

2.2　In vitro 試験

2.2.1　血漿タンパク結合

ヒト血漿中における plerixafor（1.0、3.0 及び 10.0 µg/mL ）のタンパク結合率は中等度であり、37%～58%の範囲であった（AOM0036 試験[Module 4.2.2.3-3]）。

2.2.2　血球への分配

ヒト（男性及び女性）の全血中において、plerixafor（0.1 及び 1.0 µmol/L）の血球／血漿分配係数は低く、0.11～0.20 の範囲であった（GT-249-PK-4 試験[Module 4.2.2.3-4]）。

2.2.3　肝ミクロソームにおける代謝的安定性

Plerixafor（0.1、1.0 及び 10 µmol/L）をヒト肝ミクロソームとともにインキュベートしたとき、（補因子の有無によらず）plerixafor の消失は認められなかったことから、試験したすべての濃度で plerixafor が代謝的に安定であることが示された（GT-249-PK-1 試験[Module 4.2.2.4-1]）。この結果は、CYP 酵素が plerixafor の代謝に寄与しないことを示すものであり、単一のインキュベーション濃度（10 µmol/L）で実施した試験結果（AOM0038 試験[Module 4.2.2.4-2]）とも一致していた。

2.2.4　肝細胞における代謝的安定性

Plerixafor（0.1、1.0 及び 10 µmol/L）をヒト肝細胞とともにインキュベートしたとき、plerixafor の消失は認められなかったことから、試験したすべての濃度で plerixafor が代謝的に安定であることが示された（GT-249-PK-2 試験[Module 4.2.2.4-3]）。このことから、plerixafor のクリアランスに肝代謝は寄与しないと推察された。

2.2.5　全血中における安定性

Plerixafor（0.1 及び 1.0 µmol/L）をヒト全血中で 4 時間までインキュベートしたとき、試験したいずれの濃度においても plerixafor の代謝／分解が認められず安定であった（GT-249-PK-3 試験[Module 4.2.2.4-4]）。

2.2.6 CYP アイソフォームに対する阻害作用

CYP の各アイソフォーム（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5）に対する plerixafor の IC_{50}（50%阻害濃度）が 100 µmol/L 超であることが明らかになった（XT055036 試験[Module 5.3.2.2-1]、DMPK08-R053 試験[Module 5.3.2.2-2]、AOM0067 試験[Module 5.3.2.2-3]）。また、評価したアイソフォームのいずれにおいても、時間依存的阻害の徴候は認められなかった。したがって、plerixafor は上記アイソフォームに対して直接阻害作用及び時間依存的阻害のいずれも有しないことが示された。

2.2.7 CYP アイソフォームに対する誘導作用

Plerixafor（0.1、1.0 及び 10 µmol/L）をヒト培養肝細胞とインキュベートしたとき、主要な CYP（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の酵素活性及び mRNA 発現レベルのいずれにおいても、plerixafor はこれらの CYP を有意に誘導しないことが示された（DMPK08-R001 試験[Module 5.3.2.2-4]）。

2.2.8 P-糖タンパク質との相互作用

ヒト MDR1 遺伝子を導入した MDCKII 細胞を用いた試験において、P-gp を介した plerixafor（1.0 及び 10 µmol/L）の能動輸送は認められなかった（DMPK09-R012 試験[Module 5.3.2.2-5]）。このことは、plerixafor が P-gp の基質ではないことを示している。また、plerixafor は 100 µmol/L の濃度で P-gp を介したジゴキシン輸送を阻害しなかったことから、plerixafor が P-pg の阻害剤ではないことが示された。結論として、plerixafor は P-gp の基質又は阻害剤のいずれでもないことが示唆された。

2.3　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

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

2.3.1.1　薬物動態の結果

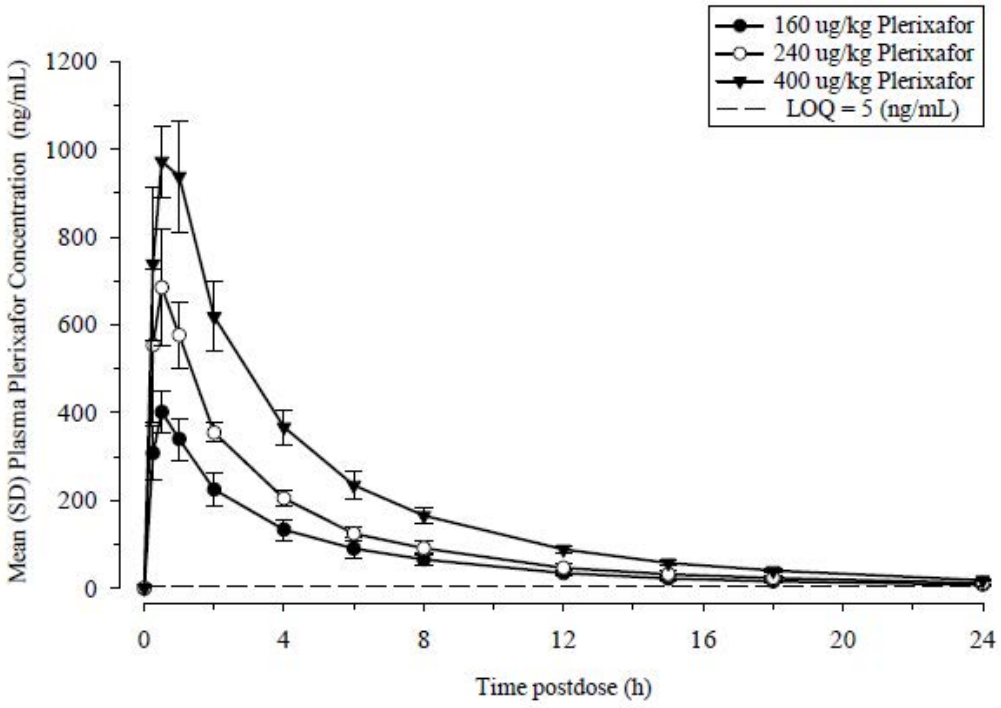
日本人健康被験者 18 名（各用量 6 名）に plerixafor 160、240 及び 400 μg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中 plerixafor 濃度は投与後約 0.5 時間で最高濃度に到達した。Plerixafor の平均 $t_{1/2}$ は約 5～6 時間であった。曝露量（C_{max} 及び AUC）は、160～400 μg/kg でほぼ用量に比例して増加し、曝露量パラメータの総変動は小さかった（変動係数＜20%）。Plerixafor 240 μg/kg 単回皮下投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 685 ng/mL 及び 2790 ng･h/mL であった。CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$ 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 3 - 日本人健康被験者に plerixafor を単回皮下投与したときの PK パラメータ
（MOZ24211/POP12425 試験）

PK parameter	Dose (μg/kg)		
	160 (N=6)	**240 (N=6)**	**400 (N=6)**
C_{max} (ng/mL)	401 ± 46.9 (399) [11.7]	685 ± 132 (675) [19.3]	1020 ± 92.1 (1020) [9.0]
T_{max} (h)	0.50 (0.50-0.50)	0.50 (0.50-0.50)	0.50 (0.25-1.00)
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	1740 ± 276 (1730) [15.8]	2690 ± 319 (2670) [11.9]	4600 ± 413 (4580) [9.0]
AUC (ng•h/mL)	1810 ± 287 (1790) [15.9]	2790 ± 355 (2770) [12.7]	4740 ± 407 (4730) [8.6]
$t_{1/2z}$ (h)	5.56 ± 1.30 (5.44) [23.4]	5.94 ± 0.777 (5.90) [13.1]	5.49 ± 0.522 (5.47) [9.5]
CL/F (L/h)	4.85 ± 0.959 (4.77) [19.8]	4.47 ± 0.547 (4.44) [12.2]	5.07 ± 0.425 (5.06) [8.4]
V_z/F (L)	39.1 ± 14.5 (37.4) [37.0]	38.0 ± 3.17 (37.9) [8.4]	40.3 ± 6.38 (39.9) [15.8]

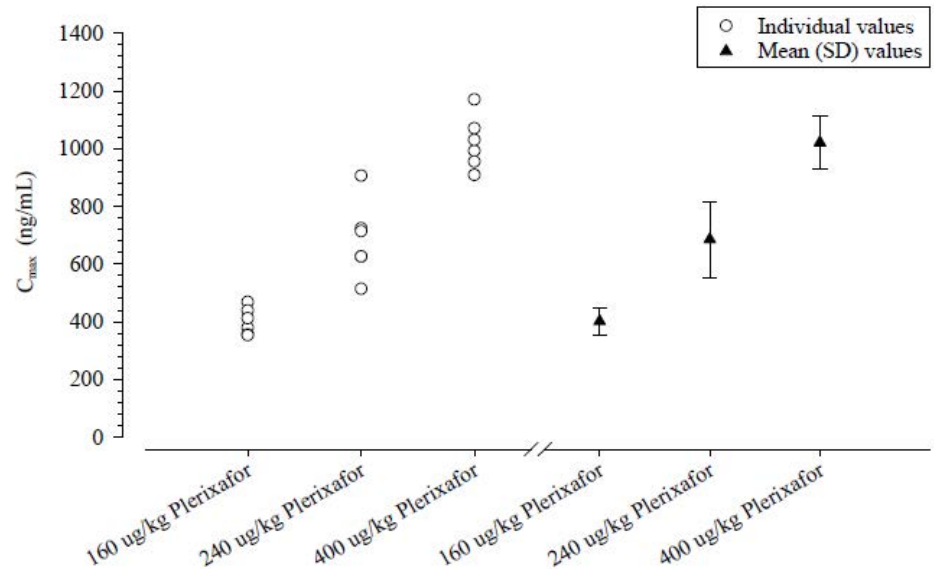
Source: MOZ24211/POP12425 CSR, Table 11-1
Median (Min-Max) for T_{max} and Mean ± SD (Geometric mean) [CV%] for other PK parameters

図 1 - 日本人健康被験者における plerixafor の血漿中濃度推移（MOZ24211/POP12425 試験）



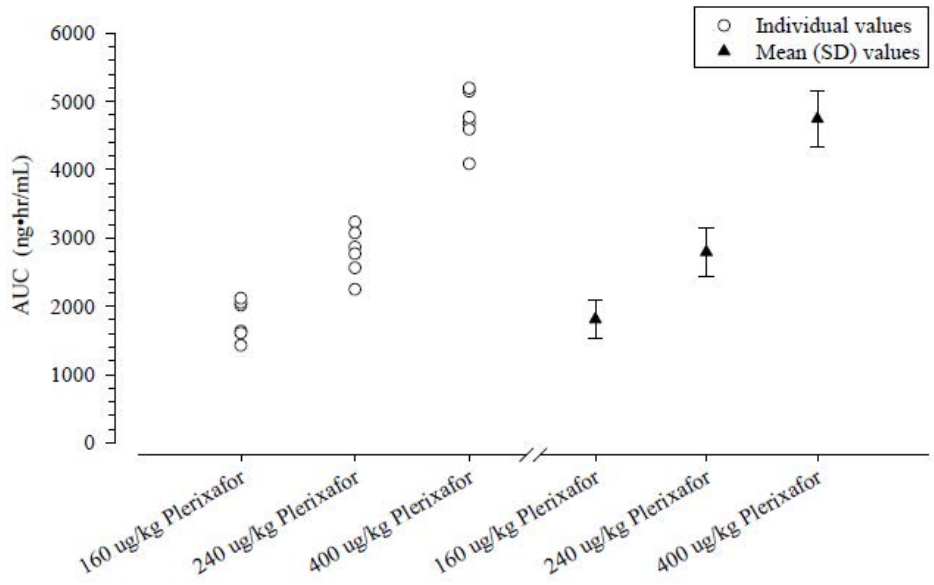
Source: MOZ24211/POP12425 CSR Figure 11-1

図 2 - 日本人健康被験者における C_{max} と用量との相関（MOZ24211/POP12425 試験）



Source: MOZ24211/POP12425 CSR Figure 11-3

図 3 - 日本人健康被験者における AUC と用量との相関（MOZ24211/POP12425 試験）



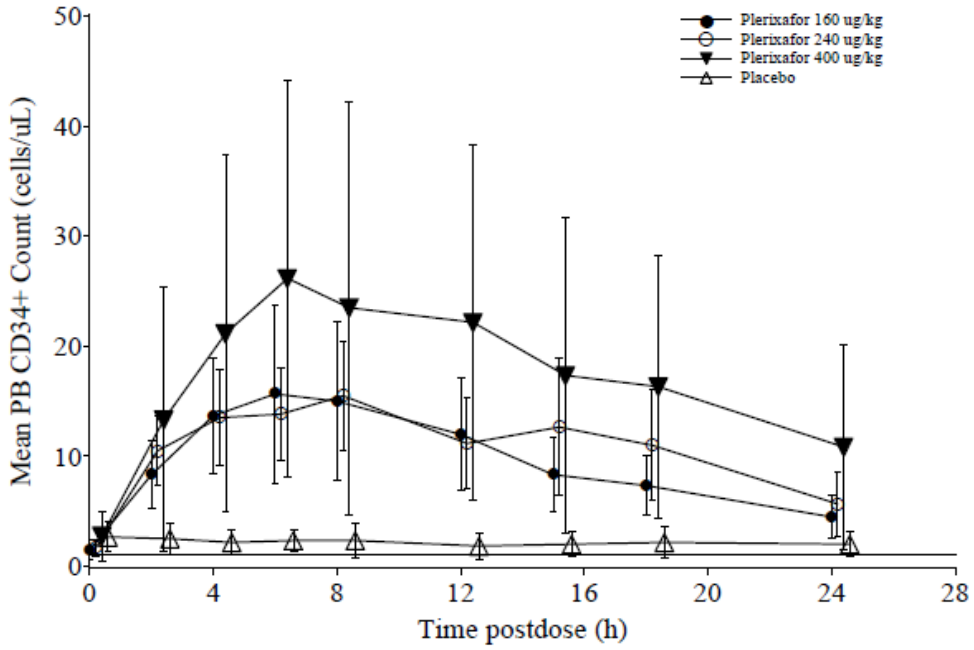
Source: MOZ24211/POP12425 CSR Figure 11-4

2.3.1.2　薬力学の結果

日本人健康被験者に 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。CD34 陽性細胞数の増加量に用量との関連は認められなかった（図 4）。

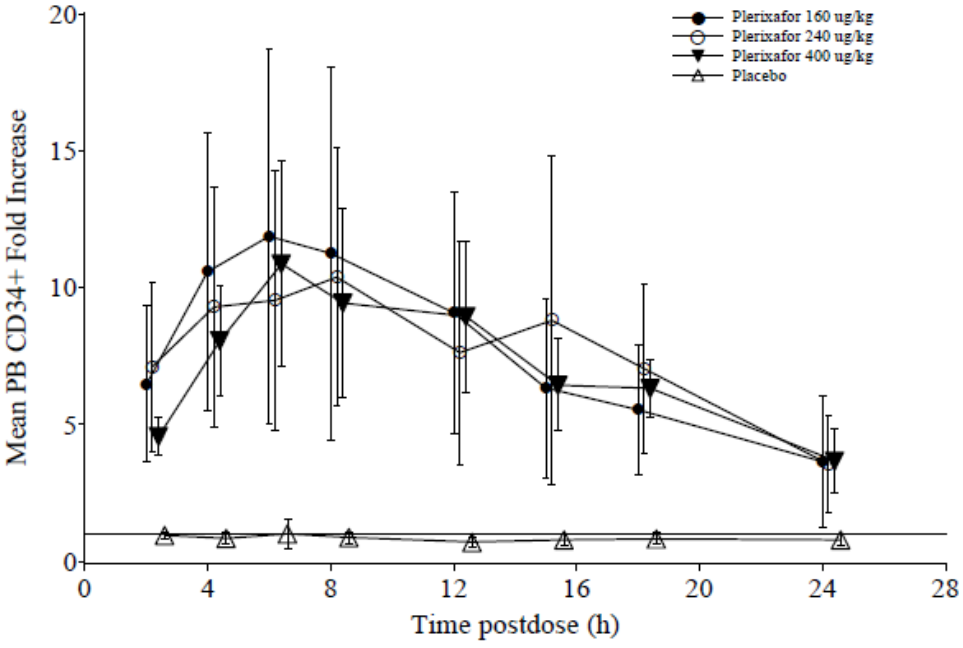
平均 CD34 陽性細胞数はベースライン（投与前）及び投与後の各時点で高用量 plerixafor 群の方が高い値を示したが、ベースラインからの増加率は全般的に各用量で同程度であった（図 5）。投与後 2 ～ 12 時間の間ではベースラインの 5～12 倍に増加した（図 5）。平均 CD34 陽性細胞数は投与後 6 時間又は 8 時間で最大値に達した後、経時的に減少する傾向を示したが、投与後 24 時間までベースラインを上回る値であった（図 4）。

図 4 - 日本人健康被験者における平均末梢血 CD34 陽性細胞数（MOZ24211/POP12425 試験）



Source: MOZ24211/POP12425 CSR, Figure 11-11
Horizontal line represents LLOQ (LLOQ = 1 cells/µL)

図 5 - 日本人健康被験者における CD34 陽性細胞数の平均増加率（MOZ24211/POP12425 試験）



Source: MOZ24211/POP12425 CSR, Figure 11-11
Fold-increase = CD34+ cells/µL at postdose time divided by the predose CD34+ cells/µL.
Horizontal line in CD34+ fold-increase figure represents fold-increase=1 (no change from baseline)

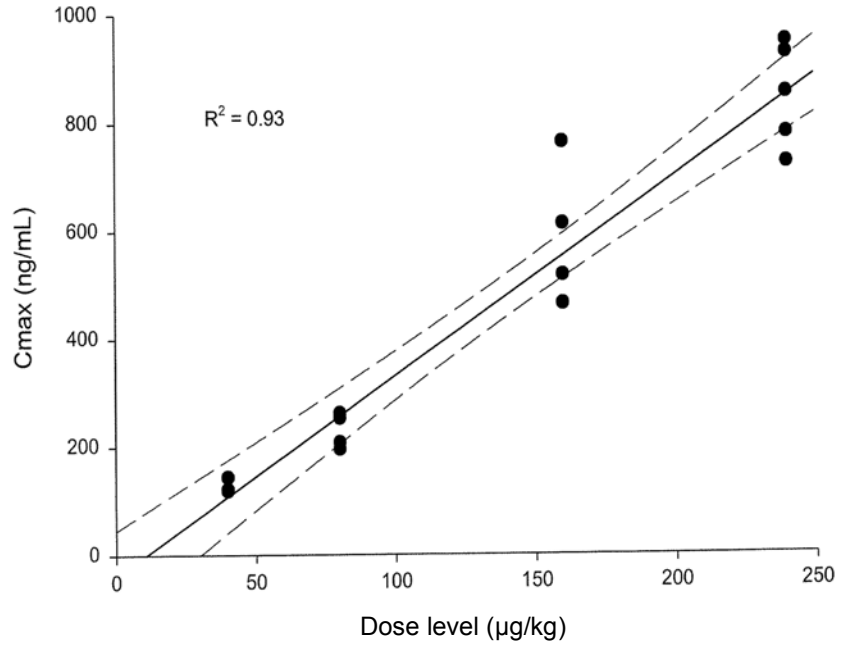
2.3.2 外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1002 試験）

2.3.2.1 薬物動態の結果

本治験には計 26 名の被験者を組み入れ、plerixafor の PK 解析用の血漿検体を 18 名（40 µg/kg 群 3 名、80 µg/kg 群 5 名、160 µg/kg 群 5 名、240 µg/kg 群 5 名）から採取した。各被験者の PK モデリングにおいて、観察された薬物濃度は、2 コンパートメントモデルによって十分に説明することができた。PK パラメータの推定値には、ノンコンパートメント解析とコンパートメント解析の差は認められなかった。2 コンパートメントモデルによる血漿中濃度の残差変動は平均 4.25%であった（AMD3100- 1002 CSR）。

本治験で観察された AUC_{0-10} 及び C_{max} の平均値から、plerixafor を単回皮下投与した健康被験者では、40～240 µg/kg の範囲で血漿中濃度が用量に比例して増加することが示唆された（表 15及び図 6）。平均 C_{max} は 40 µg/kg 投与時の 128 ng/mL から 240 µg/kg 投与時の 847 ng/mL に上昇した。本治験では、投与後 24 時間までに plerixafor 濃度が検出不能になった低用量群の被験者については AUC を 24 時間まで推定できなかった。このため、平均 AUC_{0-24} は、投与後 24 時間の血漿中濃度が全例の試料で測定可能であった 240 µg/kg 群においてのみ得られた（3817 ng･h/mL）。

図 6 - 外国人健康被験者における plerixafor 皮下投与後の C_{max} と用量の相関（AMD3100-1002 試験）



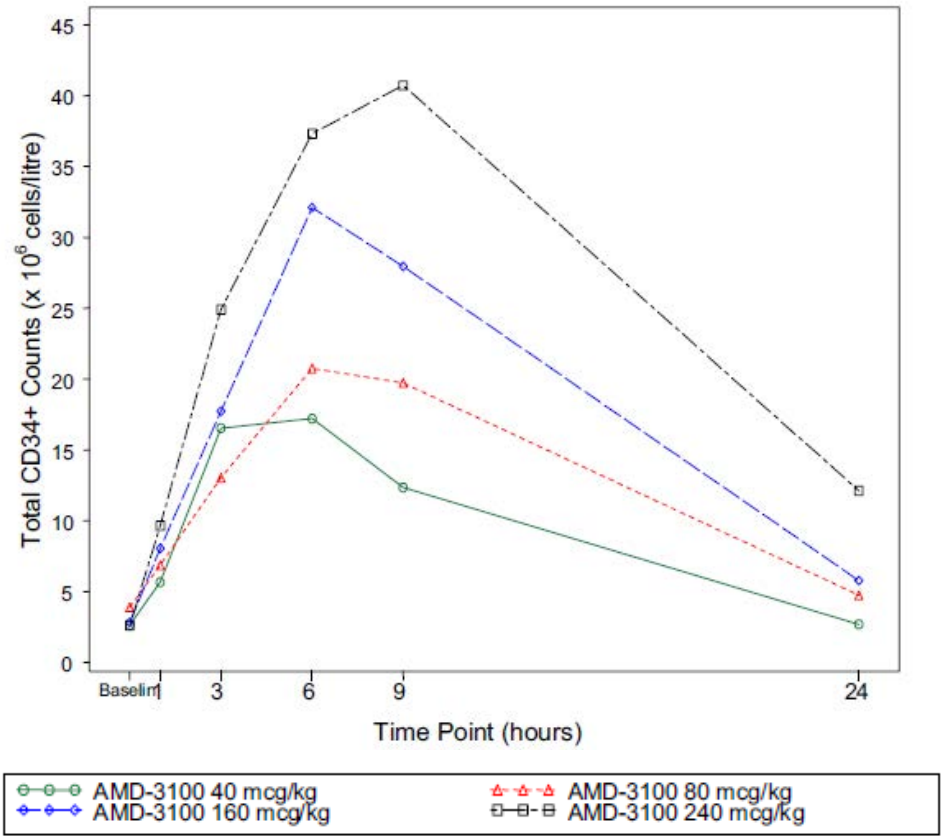
Source: AMD3100-1002 PK report, Statistical Figure 4

2.3.2.2 薬力学の結果

Plerixafor を単回皮下投与したとき、末梢血 CD34 陽性細胞数が全群で増加した（40 µg/kg 群 3 名、80 µg/kg 群 10 名、160 µg/kg 群 5 名、240 µg/kg 群 5 名）。ベースラインからの変化は臨床的に意味のあるものであり、用量依存的であった。検討したすべての用量で応答（効果）のピークは、投与後 6 ～ 9 時間に観察された。平均 CD34 陽性細胞数は、240 µg/kg 群を除き、投与後 24 時間でほぼベースラインに復した（図 7）。

投与後 3、6 及び 9 時間の時点では、plerixafor 240 µg/kg に対する末梢血 CD34 陽性細胞の応答は、40、80 及び 160 µg/kg に対する応答よりも大きかった。しかしながら、240 µg/kg 投与時の応答のピークは、投与後 9 時間より後の時点から投与後 24 時間の採血前までの間であった可能性も考えられた。CFU 解析の結果は、FACS 解析から導いた末梢血 CD34 陽性細胞データの結果を裏づけるものであった（AMD3100-1002 CSR）。

図 7 - 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: AMD3100-1002 CSR, Figure 1

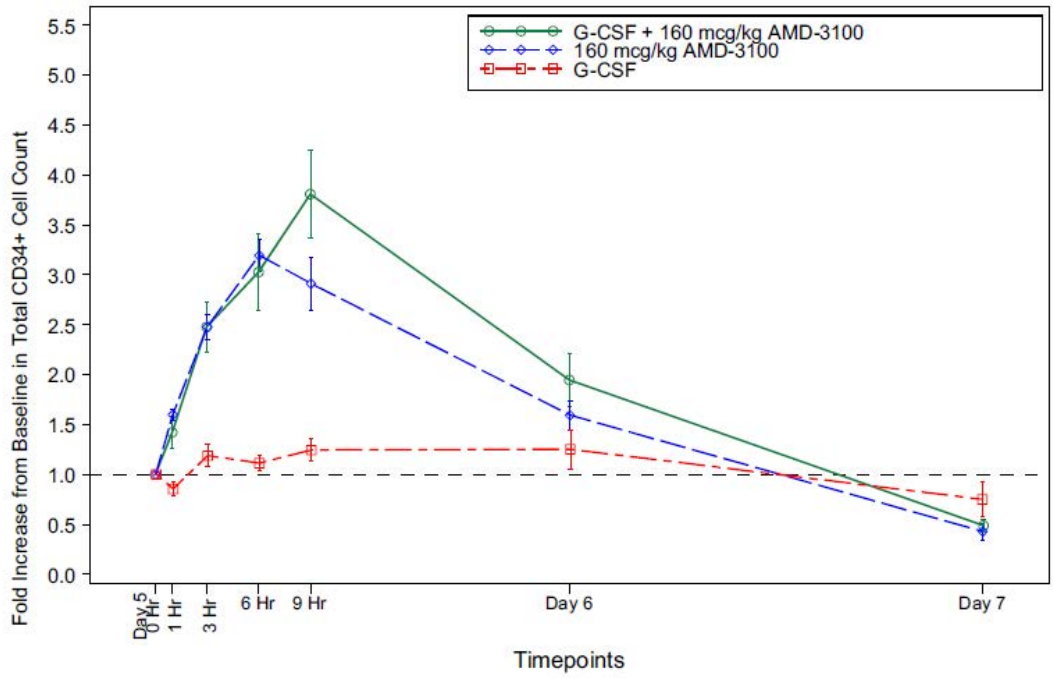
2.3.3 外国人健康被験者における薬力学試験（AMD3100-1003 試験）

2.3.3.1 薬力学の結果

G-CSF による導入期（第 1 日～第 4 日）後、第 5 日に plerixafor 160 μg/kg + G-CSF 10 μg/kg （A 群：6 名）、plerixafor 160 μg/kg（B 群：6 名）、G-CSF 10 μg/kg（C 群：6 名）、plerixafor 240 μg/kg + G-CSF 10 μg/kg（D 及び E 群：7 名）を皮下投与したときの PD を以下に示した。

Plerixafor 160 μg/kg + G-CSF 10 μg/kg（A 群）、plerixafor 160 μg/kg（B 群）及び G-CSF 10 μg/kg（C 群）を皮下投与したときの PD を比較した。末梢血 CD34 陽性細胞数の平均変化量及びベースラインからの平均増加率により評価したとき、plerixafor 160 μg/kg + G-CSF 投与時において最大の薬力学的反応が認められた（ベースラインからの平均増加率を図 8に示す）。

図 8 - 外国人健康被験者に G-CSF 単独、plerixafor 160 μg/kg 単独又は G-CSF と併用投与したときの CD34 陽性細胞数のベースラインからの平均増加率（AMD3100-1003 試験）

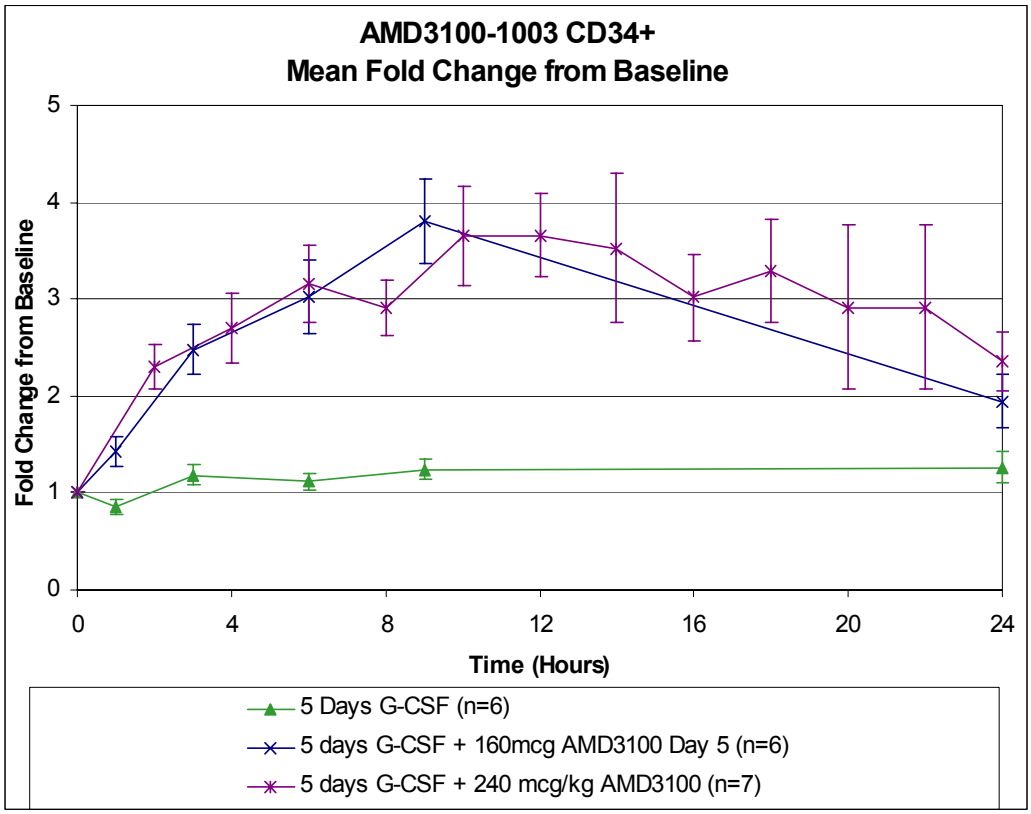


Source: AMD3100-1003 CSR, Figure 2
Note: Error bars are standard errors.

次に、Plerixafor 160 µg/kg + G-CSF 10 µg/kg（A 群）及び plerixafor 240 µg/kg + G-CSF 10 µg/kg（D 及び E 群）投与時の CD34 陽性細胞数の平均変化量及び平均増加率を比較した。平均変化量及び平均増加率はいずれも両投与量で同程度であった（ベースラインからの平均増加率を図 9に示す）。

Plerixafor 240 µg/kg + G-CSF 10 µg/kg 投与時には投与後 10～24 時間の末梢血 CD34 陽性細胞数を評価した。Plerixafor 240 µg/kg + G-CSF 10 µg/kg 投与時の応答のピークは、投与後 10～14 時間に認められた。Plerixafor 240 µg/kg + G-CSF 10 µg/kg 投与により末梢血 CD34 陽性細胞数が増加し、ベースラインにおいて約 50 cells/µL であった細胞数が、ピーク時には 200 cells/µL に達した。CFU 解析の結果は、FACS 解析から得られた CD34 陽性細胞データの結果を裏づけるものであった（AMD3100-1003 CSR [Module 5.3.4.1-1]）。

図 9 - 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増加率（AMD3100-1003 試験）



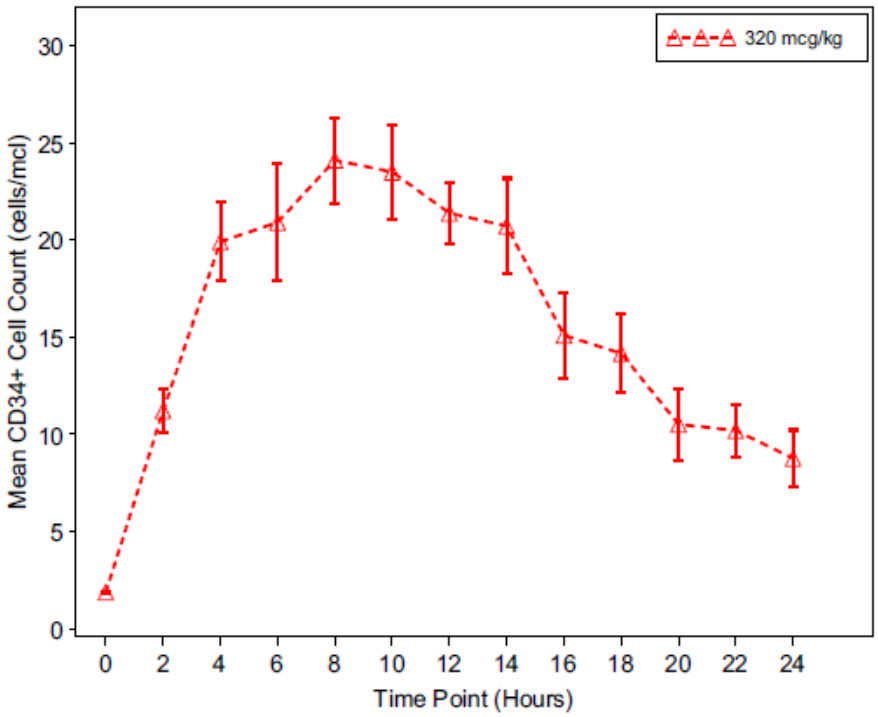
Source: AMD3100-1003 CSR, Table 9c
Note: Error bars are standard errors.

2.3.4　外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1005 試験）

2.3.4.1　薬力学の結果

Plerixafor 320 µg/kg 単回皮下投与後の平均末梢血 CD34 陽性細胞数は、ベースラインの 1.9 cells/µL から投与後 8 時間には 24.1 cells/µL に増加した（図 10）。投与後 8～10 時間で平均末梢血 CD34 陽性細胞数はピークに達し、投与後 14 時間の時点でも高値を示した。5/6 名では、末梢血 CD34 陽性細胞数のピークは、>20 cells/µL に達しており、もう 1 名の末梢血 CD34 陽性細胞数のピークは 19.5 cells/µL であった（AMD3100-1005 CSR [Moduel 5.3.3.1-3]）。平均末梢血 CD34 陽性細胞数は投与後 24 時間でもベースラインを上回っていた。

図 10 - 外国人健康被験者における 320 µg/kg 投与後の平均 CD34 陽性細胞数（AMD3100-1005 試験）



Source: AMD3100-1005 CSR, Figure 1
Note: Error bars are standard errors.

CFU 解析の結果は、FACS 解析から得られた末梢血 CD34 陽性細胞数の結果を裏づけるものであった（AMD3100-1005 CSR [Moduel 5.3.3.1-3]）。

2.4　患者における薬物動態及び忍容性試験

2.4.1　外国人 MM 患者及び NHL 患者における第 1 相試験（AMD3100-1004 試験）

2.4.1.1　薬力学の結果

Plerixafor を外国人 MM 患者及び NHL 患者に単回皮下投与したとき、160 µg/kg 群 6 名（MM : 3 名、NHL：3 名）、240 µg/kg 群 7 名（MM：4 名、NHL：3 名）及び 320 µg/kg 群 7 名（MM：3 名、NHL：4 名）において PD の成績が得られた。PD は末梢血 CD34 陽性細胞数により評価した。MM 患者の 3 投与群の末梢血 CD34 陽性細胞数を経時的に表 4に示した（AMD3100-1004 CSR[Module 5.3.4.2-1]）。

投与後 6 時間までにすべての投与群で平均末梢血 CD34 陽性細胞数が増加した。検体採取期間が短い（6 時間）こと、MM 患者及び NHL 患者ともに各用量の症例数が少ない（3 名又は 4 名）ことから、本治験の成績のみでは用量反応について結論付けられなかった。Plerixafor 320 µg/kg を投与した被験者を 24 時間追跡したところ、plerixafor に対する反応が長時間認められ、投与後 24 時間においても末梢血 CD34 陽性細胞数の増加が持続した。

表 4 - 外国人 MM 患者及び NHL 患者におけるベースラインから plerixafor 投与後 24 時間までの末梢血中 CD34 陽性細胞数（cells/µL）（AMD3100-1004 試験）

Time-point	Statistic	Treatment Group (µg/kg)					
		MM			NHL		
		160(N=3)	240(N=4)	320(N=3)	160(N=3)	240(N=3)	320(N=4)
Baseline	N	3	4	3	3	3	4
	Mean	2.0	4.0	3.0	2.3	1.7	1.0
	Median	2.0	2.5	2.0	3.0	2.0	1.0
4 hours	N	3	4	3	3	3	4
	Mean	9.7	25.0	13.3	13.0	11.7	6.3
	Median	12.0	21.0	12.0	12.0	6.0	6.0
6 hours	N	3	4	3	3	3	4
	Mean	9.3	28.8	18.3	13.3	10.7	7.3
	Median	12.0	20.5	17.0	14.0	8.0	6.5
8 hours	N	NA	NA	3	NA	NA	4
	Mean			18.3			8.8
	Median			17.0			5.5
10 hours	N	NA	NA	2	NA	NA	4
	Mean			18.5			7.8
	Median			18.5			9.0
12 hours	N	NA	NA	3	NA	NA	4
	Mean			18.0			5.8
	Median			17.0			5.0
14 hours	N	NA	NA	3	NA	NA	4
	Mean			18.0			6.5
	Median			16.0			6.0

Time-point	Statistic	Treatment Group (μg/kg)					
		MM			NHL		
		160(N=3)	240(N=4)	320(N=3)	160(N=3)	240(N=3)	320(N=4)
16 hours	N	NA	NA	3	NA	NA	4
	Mean			17.0			5.5
	Median			17.0			5.0
24 hours	N	NA	NA	3	NA	NA	4
	Mean			19.7			4.3
	Median			19.0			4.0

Source: AMD3100-1004 CSR, Table 12
NA = not applicable
Mean and median values are indicated with cells/μL

2.4.2 外国人 MM 患者及び NHL 患者における第 2 相試験（AMD3100-C201 試験）

2.4.2.1 薬物動態の結果

外国人 MM 患者 8 名（男性 5 名、女性 3 名）及び NHL 患者 5 名（男性 4 名、女性 1 名）から PK データを得た。Plerixafor は速やかに吸収され、投与後 0.5 時間で C_{max} に達した。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平均 C_{max} はそれぞれ 1029 ng/mL（743～1510 ng/mL）及び 761 ng/mL（585～831 ng/mL）、平均 AUC_{0-24} はそれぞれ 5009 ng･h/mL （4181～6516 ng･h/mL）及び 3686 ng･h/mL （2678～4280 ng･h/mL）であった。MM 患者及び NHL 患者においても plerixafor の消失は速やかであり、平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.6 時間及び 4.4 時間であった。

表 5 - 外国人 MM 患者及び NHL 患者における plerixafor の PK パラメータ（AMD3100-C201 試験）

Patient	Statistic	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng•h/mL)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
MM	Mean	1029	3945	5009	5.6
(N=8)	SD	242	610	737	2.6
	Min	743	3424	4181	3.7
	Median	995	3866	4976	4.7
	Max	1510	5288	6516	11.7
	CV%	23.6	15.5	14.7	46.6
NHL (N=5)	Mean	761	3035	3686	4.4
	SD	101	412	625	1.1
	Min	585	2502	2678	2.7
	Median	799	3012	3907	4.5
	Max	831	3485	4280	5.4
	CV%	13.3	13.6	17.0	25.5

Source: AMD3100-C201 CSR, Table 11-9

2.4.2.2 薬力学の結果

外国人 MM 患者 3 名及び NHL 患者 1 名において得られた plerixafor 投与後の複数の時点での末梢血 CD34 陽性細胞数を表 6に示した

アフェレーシス前の時点（plerixafor 投与後約 10 時間）で末梢血 CD34 陽性細胞数の増加が最大となり、ベースラインからの変化量は 33～59 cells/μL であった。末梢血 CD34 陽性細胞数のベースラインからの変化の最大増加率は 3.0～5.5 倍であり、全例とも、アフェレーシス前の時点で増加率が最大となった。

表 6 - 外国人 MM 患者及び NHL 患者における plerixafor 240 μg/kg 単回皮下投与時の末梢血 CD34 陽性細胞数（AMD3100-C201 試験）

Diagnosis Type	Patient ID	Visit	Result (cells/μL)	Change from baseline (cells/μL)	Increase from baseline (N-Fold)
MM	02-113	Pre-dose	26	-	-
		1 hr	35	9	1.346
		2 hr	43	17	1.654
		4 hr	60	34	2.308
		6 hr	48	22	1.846
		8 hr	64	38	2.462
		Pre-apheresis	77	51	2.962
MM	02-114	Pre-dose	13	-	-
		1 hr	26	13	2.000
		2 hr	34	21	2.615
		4 hr	35	22	2.692
		6 hr	43	30	3.308
		8 hr	44	31	3.385
		Pre-apheresis	72	59	5.538

Diagnosis Type	Patient ID	Visit	Result (cells/μL)	Change from baseline (cells/μL)	Increase from baseline (N-Fold)
MM	02-115	Pre-dose	13	-	-
		1 hr	32	19	2.462
		2 hr	34	21	2.615
		4 hr	39	26	3.000
		6 hr	41	28	3.154
		8 hr	48	35	3.692
		Pre-apheresis	62	49	4.769
NHL	01-208	Pre-dose	13	-	-
		1 hr	33	20	2.538
		2 hr	42	29	3.231
		4 hr	36	23	2.769
		6 hr	40	27	3.077
		8 hr	29	16	2.231
		Pre-apheresis	46	33	3.538

Source: AMD3100-C201 CSR, Listing 16.2.9
Pre-apheresis: appriximately 10 hours post plerixafor dose

2.4.3 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）

2.4.3.1 薬物動態の結果

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（それぞれ ACT13710 試験[Module 5.3.5.1-1]及び ACT12781 試験[Module 5.3.5.1-4]）の GP 群（plerixafor＋G-CSF）患者（MM：7 名中 4 名、NHL：16 名中 8 名）において血漿中 plerixafor 濃度が評価された。Module 2.7.2 では PK の成績のみを記載し、試験の詳細については[Module 2.7.6]に記載した。

これらの試験において日本人 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（平均値）は投与後 0.5～1 時間でそれぞれ 651 ng/mL 及び 625 ng/mL、投与後 9～10 時間でそれぞれ 129 ng/mL 及び 101 ng/mL であった。

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[Module 5.3.3.1-1]）とよく類似した結果であった。

表 7 - 日本人 MM 患者、NHL 患者及び健康被験者に plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与したときの血漿中濃度（ng/mL）

Study	Plerixafor plasma concentration (mean±SD)		
	Time after administration (h)		
	Pre-dose	0.5 - 1	9 - 10
ACT13710 (N=4)	BLQ	651±162	129±54.0
ACT12781 (N=8)	BLQ	625±276	101±26.7
MOZ24211/ POP12425 (N=6)	BLQ	685±132[a]	91.1±15.9[b]

Source: ACT13710 CSR, Table 29; ACT12781 CSR, Table 36; MOZ24211/POP12425 CSR, Appendix 16.2.5.5
BLQ = Below lower limit of quantification (<5 ng/mL)
a 0.5 hours after administration
b 8 hours after administration

2.4.4 外国人 NHL 患者における第 4 相試験（MOZ11809 試験）

2.4.4.1 薬物動態の結果

外国人 NHL 患者を対象とした第 4 相試験（MOZ11809 試験[Module 5.3.5.1-7]）において体重 70 kg 以下の NHL 患者に対し、G-CSF 併用下で plerixafor を体重換算用量（240 µg/kg）又は固定用量（20 mg）で投与したときの PK、有効性（PD も含む）及び安全性を評価した。Module 2.7.2 では PK の成績のみを記載し、試験の詳細については [Module 2.7.3.2.6]及び[Module 2.7.6.2.14]に記載した。

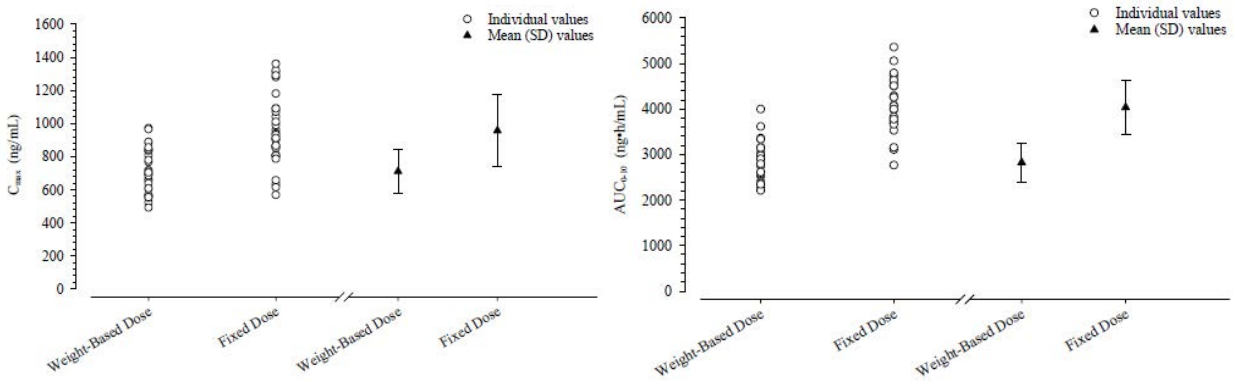
体重換算用量及び固定用量投与時の plerixafor の平均 C_{max} は、それぞれ 711 ng/mL 及び 957 ng/mL、平均 AUC_{0-10} は、それぞれ 2820 ng･h/mL 及び 4040 ng･h/mL であり、両パラメータともに固定用量の方が高い値を示した（表 8）。AUC_{0-10} の最小二乗平均の比（固定用量／体重換算用量）は 1.43（90% CI : 1.32～1.54）であり、固定用量の方が約 40%高く、投与された用量（体重換算用量 : 平均 14.6 mg、固定用量 : 20 mg）の差と関連していた。患者における C_{max} 及び AUC_{0-10} の個別データの範囲は、体重換算用量と固定用量でほぼ重なっていた（図 11）。

表 8 - 外国人 NHL 患者に plerixafor を体重換算用量（240 µg/kg）又は固定用量（20 mg）で皮下投与したときの PK パラメータ（MOZ11809 試験）

PK parameter		Weight-Based Dose (N=31)	Fixed Dose (N=30)
	Average dose administered per day (mg)	14.6	20.0
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD (Geometric mean) [CV%]	711±136 (698) [19.1]	957±216 (933) [22.5]
t_{max} (h)	Median (Min - Max)	0.50 (0.42 - 1.02)	0.50 (0.42 - 1.08)
AUC_{0-10} (ng.h/mL)	Mean ± SD (Geometric mean) [CV%]	2820±436 (2790) [15.4]	4040±602 (3990) [14.9]
	LS geometric mean (90% CI)	2792.7 (2644.7; 2948.8)	3991.2 (3776.4; 4218.3)
	LS geometric mean ratio[a] (90% CI)	1.43 (1.32; 1.54)	

Source: MOZ11089 CSR, Tables 12 and 24
a Fixed dose/Weight-based dose ratio

図 11 - Plerixafor を体重換算用量及び固定用量で皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-10} の各患者の値及び平均値（SD）（MOZ11809 試験）



Source: MOZ11809 CSR, Figures 11 and 12

2.4.5 Poor mobilizer の患者（外国人）を対象とした第 2 相試験（AMD3100-2112 試験）

2.4.5.1 薬物動態の結果

Poor mobilizer の患者 100 名を対象とした第 2 相試験（AMD3100-2112 試験[Module 5.3.5.2-5]）において外国人 MM 患者 2 名、NHL 患者 13 名及び HL 患者 4 名（計 19 名）に plerixafor 240 µg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したときの PK が検討されている。本試験の詳細は[Module 2.7.6.2.19]に示し、本項では PK の結果のみを記載する。

Day 1～Day 7 の C_{max} 及び AUC 及び T_{max} の成績を表 9 に示す。Day 1～Day 7 の平均 C_{max} は 793～894 ng/mL、平均 $AUC_{0\text{-last}}$ は 4377～5496 ng･h/mL であり、Day 1 の $AUC_{0\text{-last}}$ に対する Day 2～Day 7 の $AUC_{0\text{-last}}$ の比は 0.956～1.20 であった。外国人に plerixafor を単回皮下投与したときの平均 $t_{1/2}$（3.1 ～5.6 時間［3.1 項］）から推定される累積係数 1.00～1.05 と同程度であり、蓄積性はほとんどみられなかった。

また、Day 2～Day 7 のトラフ値の解析結果から plerixafor の PK は 4 日間の反復投与により定常状態に達することが示唆された。

表 9 - 外国人 MM 患者、NHL 患者及び HL 患者に plerixafor 240 µg/kg を反復投与したときの PK パラメータ（AMD3100-2112 試験）

	Arithmetic Mean (CV%)						
	Day 1	**Day 2**	**Day 3**	**Day 4**	**Day 5**	**Day 6**	**Day 7**
N	19	19	15	15	5	3	2
$AUC_{0\text{-}10}$ (ng•h/mL)	4581[b] (37.8)	4935 (33.2)	5265 (27.3)	5442[c] (22.7)	4283 (38.6)	4891 (18.1)	4838 (3152, 6524)[d]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL)	4578 (37.5)	5047 (33.8)	5422 (27.7)	5496 (24.4)	4377 (38.5)	5035 (19.0)	4976 (3191, 6761)[d]
C_{max} (ng/mL)	796 (38.3)	842 (34.3)	882 (29.6)	894 (25.4)	823 (19.3)	793 (14.7)	793 (536, 1050)[d]
T_{max}[a] (h)	0.500 (0.0500, 0.750)	0.500 (0.00, 0.667)	0.500 (0.433, 1.00)	0.500 (0.417, 0.600)	0.500 (0.467, 0.583)	0.500 (0.500, 0.533)	0.458 (0.433, 0.483)

Source: AMD3100-2112 CSR, PK report, Tables 14.2.1.1 and 14.2.2.7

a Median (Min, Max)

b n=17, two subjects not included in calculation of summary statistics

c n=14, one subject not included in calculation of summary statistics

d Values in parenthesis indicated the individual data of two subjects

2.5　内因性要因を検討した試験

2.5.1　腎機能障害（AMD3100-1101 試験）

2.5.1.1　薬物動態の結果

外国人健康被験者（対照群、腎機能正常）及び腎機能障害患者（軽度、中等度、重度）23 名に plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与したとき、plerixafor は速やかに吸収され、投与後 0.25～1 時間で C_{max} に達した（表 10 及び図 12）。

Plerixafor の吸収に関連する PK パラメータ（T_{max} 及び C_{max}）については群間で差はみられなかった。C_{max} は各群で同様の値であり、群間の最小二乗平均の比の 90%信頼区間はほぼ予め規定された同等性の基準範囲内（0.70～1.43）であった（表 11）。

AUC_{inf} 算出の際の外挿部分の割合が中等度及び重度の腎機能障害患者では 20%を超えたことから、C_{max} に加えて AUC_{0-24} を主要評価項目とした。腎機能の低下に伴い AUC_{0-24} が増加した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者では AUC_{0-24}（自然対数変換後）の最小二乗平均が、健康被験者と比較してそれぞれ平均 21.7%、51.4%及び 69.5%高い値を示した（表 11）。AUC_{0-24} については群間で統計的に有意な差が認められた（p=0.0149）。

腎機能障害患者では、腎機能低下に伴う全身曝露量の増加と一致して、平均 CL/F 及び CL_{R0-24} が低下した（表 10）。健康被験者では、投与後 24 時間までの尿中に投与量の 71%が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（Fe_{0-24}）はそれぞれ投与量の 40%、27%及び 14%であった。さらに、軽度及び重度腎機能障害者群で採取された投与後 24 ～ 48 時間の尿から投与量の約 4%がこの期間に尿中に排泄されたことが明らかになった。腎排泄の低下により平均 $t_{1/2}$ が健康被験者の 4.9 時間から重度腎機能障害患者の 15.8 時間に延長した（表 10）。

表 10 - 健康被験者及び腎機能障害患者における PK パラメータ（AMD3100-1101 試験）

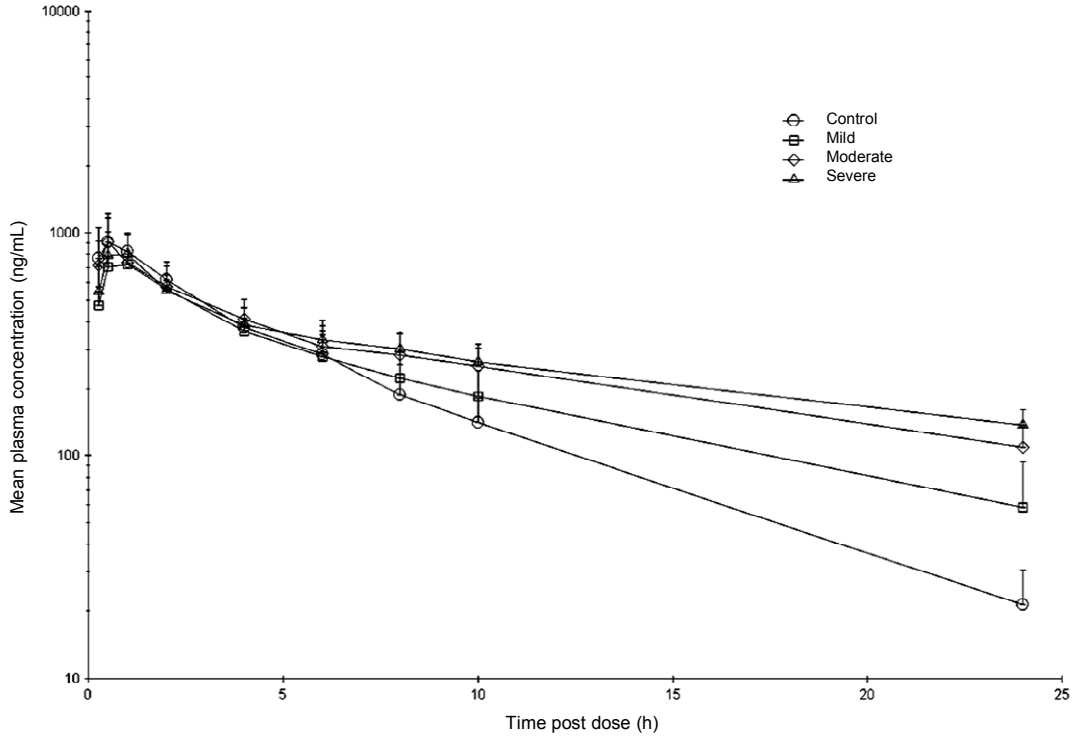
PK parameter		Control (N=6)	Mild (N=5)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)
T_{max} (h)	Median Min, Max	0.559 0.50, 1.02	0.500 0.50, 1.00	0.500 0.25, 1.00	0.750 0.50, 1.00
C_{max} (ng/mL)	Mean±SD Min, Max	980 ± 196 812, 1260	739 ± 76.1 640, 845	936 ± 280 559, 1270	861 ± 193 609, 1140
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Mean±SD Min, Max	5070 ± 979 3900, 6240	5410 ± 1070 3970, 6540	6780 ± 1660 4680, 8410	6990 ± 1010 5700, 8050
AUC_{0-10} (ng•h/mL)	Mean±SD Min, Max	3940 ± 637 3160, 4750	3700 ± 493 3140, 4140	4220 ± 1060 3090, 5270	4160 ± 704 3230, 5000
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Mean±SD Min, Max	5070 ± 982 3880, 6240	5410 ± 1060 3980, 6540	6810 ± 1660 4710, 8410	7020 ± 1010 5750, 8110
AUC_{inf} (ng•h/mL)	Mean±SD Min, Max	5220 ± 1050 3960, 6420	6150 ± 1580 4060, 7910	8750 ± 2000 5570, 10500	10200 ± 1440 8310, 11900

PK parameter		Control (N=6)	Mild (N=5)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)
$t_{1/2}$ (h)	Mean±SD Min, Max	4.87 ± 0.562 4.35, 5.74	7.80 ± 2.15 4.67, 10.1	12.1 ± 2.06 9.69, 15.0	15.8 ± 5.79 9.78, 26.8
V_z/F[a] (mL/kg)	Mean±SD Min, Max	332 ± 43.8 261, 376	433 ± 37.0 380, 478	512 ± 143 383, 731	531 ± 145 390, 793
CL/F (mL/h)	Mean±SD Min, Max	4380 ± 821 3700, 5730	3500 ± 1690 2430, 6410	2420 ± 1110 1750, 4670	1820 ± 380 1520, 2550
CL_{R0-24} (mL/h)	Mean±SD Min, Max	3150 ± 1700 854, 5830	1640 ± 1060 860, 3490	827 ± 404 533, 1610	346 ± 134 123, 470
Fe_{0-24} (%)	Mean±SD Min, Max	71.09 ± 42.78 20.48, 150.22	40.46 ± 9.62 26.82, 53.37	26.52 ± 5.29 19.50, 33.57	13.57 ± 6.58 4.94, 21.68

Source: AMD3100-1101 CSR, Table 11-5

a Normalized by subject's body weight in kg.

図 12 - 健康被験者及び腎機能障害患者における plerixafor 240 µg/kg 単回皮下投与時の平均血漿中濃度推移（AMD3100-1101 試験）



Source: AMD3100-1101 CSR, Figure 11-3
Control = healthy subjects

表 11 - 健康被験者及び腎機能障害患者における PK パラメータの比較（AMD3100-1101 試験）

PK parameter	Least-Square Means		Ratio (%)		90% CI	
	Control[a]	Impaired RF Cohort			Lower	Upper
Dose-normalized Ln (C_{max})	0.043508	0.037891 (mild)	Mild/Control	87.09	63.59	119.26
		0.046381 (moderate)	Moderate/Control	106.60	78.99	143.87
		0.046451 (severe)	Severe/Control	106.76	79.11	144.08
Dose-normalized Ln (AUC_{0-24})	0.22517	0.27412 (mild)	Mild/Control	121.74	91.86	161.43
		0.34101 (moderate)	Moderate/Control	151.44	115.78	198.09
		0.38169 (severe)	Severe/Control	169.51	129.59	221.72

Source: AMD3100-1101 CSR, Table 11-6
CI = confidence interval; RF = renal function
a Healthy subjects

回帰分析では、AUC_{0-24} と CL_{R0-24} の間に有意（$p<0.005$）な負の相関が認められたが、C_{max} と CL_{R0-24} の間には、有意な負の相関は認められなかった。

2.5.1.2 薬力学の結果

Plerixafor を皮下投与後、末梢血 CD34 陽性細胞数が全群で増加した（絶対数：表 12、増加率：図 13）。健康被験者（腎機能正常）では、末梢血 CD34 陽性細胞数が投与後 8 時間で最高値に達した。ベースラインの平均末梢血 CD34 陽性細胞数は、軽度腎機能障害患者（1.4 cells/μL）において健康被験者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者（それぞれ 2.5、2.3 及び 2.7 cells/μL）より低い値を示した（表 12）。この平均値の差は、本治験では各群の例数が限られており、被験者間のばらつきによる可能性が考えらえる。

健康被験者と比較して腎機能障害患者の方が末梢血 CD34 陽性細胞数の増加が緩徐であるように思われた（表 12及び図 13）。投与後 10～24 時間に検体を採取しなかったため、腎機能障害患者群では、末梢血 CD34 陽性細胞数が最高値に達する時点で評価できなかった可能性がある。さらに、腎機能障害患者群では健康被験者群と比較して投与後 24 時間時点の末梢血 CD34 陽性細胞数が多く、腎機能障害患者群の方が投与後の末梢血 CD34 陽性細胞数の増加が緩徐であることを示唆している。軽度患者群及び中等度患者群では、末梢血 CD34 陽性細胞数が投与後 10～24 時間でそれぞれ 10%及び 18%減少したのみであった。重度患者群では末梢血 CD34 陽性細胞数が投与後 10～24 時間まで増加したが、最高値に達すると想定される時点（投与後 10 及び 24 時間の間の時点）での評価がなく、投与後 24 時間に認められた増加は、末梢血 CD34 陽性細胞数が減少に転じた時点での評価である可能性がある。

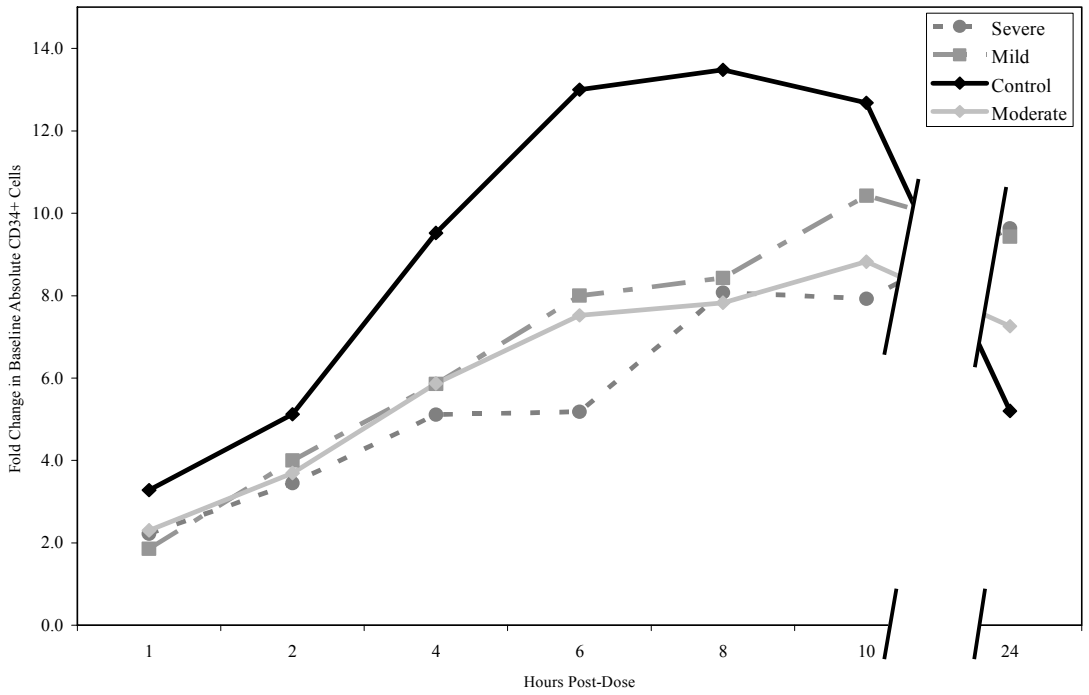
表 12 - 健康被験者及び腎機能障害患者における CD34 陽性細胞数（cells/μL）（AMD3100-1101 試験）

Time point	Summary Statistic	Control (N=6)	Mild (N=5)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)
Baseline	N	6	5	6	6
	Mean ± SD	2.5 ± 1.76	1.4 ± 0.89	2.3 ± 1.63	2.7 ± 1.03
	Median	3.0	2.0	2.0	2.0
	Min., Max.	0, 5	0, 2	0, 5	2, 4
1 h post-dose	N	5	5	6	6
	Mean ± SD	8.2 ± 1.30	2.6 ± 2.07	5.3 ± 3.39	6.0 ± 3.22
	Median	8.0	3.0	5.5	4.5
	Min., Max.	7, 10	0, 5	1, 11	3, 11
2 h post-dose	N	6	5	6	6
	Mean ± SD	12.8 ± 6.18	5.6 ± 3.36	8.5 ± 6.28	9.3 ± 6.25
	Median	14.5	7.0	7.0	7.0
	Min., Max.	5, 21	0, 8	1, 19	6, 22
4 h post-dose	N	6	5	6	6
	Mean ± SD	23.8 ± 10.61	8.2 ± 5.40	13.5 ± 12.19	13.8 ± 8.11
	Median	26.0	8.0	9.0	11.0
	Min., Max.	8, 37	0, 14	2, 36	7, 29

Time point	Summary Statistic	Control (N=6)	Mild (N=5)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)
6 h post-dose	N	6	5	6	6
	Mean ± SD	32.5 ± 16.20	11.2 ± 6.83	17.3 ± 16.81	14.0 ± 10.45
	Median	35.0	12.0	12.0	10.0
	Min., Max.	10, 55	0, 18	2, 49	8, 35
8 h post-dose	N	6	5	6	5
	Mean ± SD	33.7 ± 19.98	11.8 ± 1.79	18.0 ± 17.71	21.8 ± 15.77
	Median	32.5	12.0	12.5	14.0
	Min., Max.	7, 61	10, 14	3, 50	11, 49
10 h post-dose	N	6	5	6	5
	Mean ± SD	31.7 ± 22.10	14.6 ± 4.67	20.3 ± 21.57	21.4 ± 16.77
	Median	27.5	13.0	12.5	12.0
	Min., Max.	6, 70	10, 22	2, 59	11, 50
24 h post-dose	N	6	5	6	4
	Mean ± SD	13.0 ± 7.18	13.2 ± 3.11	16.7 ± 15.21	26.0 ± 19.13
	Median	14.5	13.0	11.0	20.0
	Min., Max.	3, 21	10, 18	2, 44	11, 53

Source: AMD3100-1101 CSR, Table 11-3
Control = heatlhy subjects

図 13 - CD34 陽性細胞数のベースラインからの平均増加率の推移（AMD3100-1101 試験）



Source: AMD3100-1101 CSR, Figure 11-1
Note: Fold-change from baseline from 0 to 24 hours was calculated by dividing the value at a particular time point by the baseline value.

2.6 QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験）

2.6.1 薬物動態の結果

外国人健康被験者に plerixafor 240 µg/kg（42 名）及び 400 µg/kg（45 名）を単回皮下投与したとき、それぞれ約 40 分及び 50 分で速やかに最高濃度に達した。C_{max} により評価した plerixafor の最大曝露量の平均値は、240 µg/kg 群及び 400 µg/kg 群でそれぞれ 729 ng/mL 及び 1297 ng/mL であった。AUC_{inf} により評価した plerixafor の総曝露量の平均値は、240 µg/kg 群及び 400 µg/kg 群でそれぞれ 3807 ng･h/mL 及び 6900 ng･h/mL であった。平均 $t_{1/2}$ は両群ともに約 5 時間であった。Plerixafor の CL/F 及び V_z/F に両群間で差は認められなかった（表 13）。用量比例性に関する正式な統計解析は実施されていないが、用量で標準化した C_{max} 及び AUC_{inf} は両群でほぼ同じ値であり、これらのパラメータは用量に比例して増加することを示唆している。

表 13 - 健康被験者に plerixafor を単回皮下投与したときの PK パラメータ（MOZ00707 試験）

PK parameter		Plerixafor 240 µg/kg SC (N = 42)	Plerixafor 400 µg/kg SC (N = 45)
$AUC_{0\text{-}10}$ (ng•h/mL)	Mean ± SD (min, max)	3108 ± 335 (2396, 3764)	5514 ± 655 (4387, 7209)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•h/mL)	Mean ± SD (min, max)	3688 ± 442 (2611, 4416)	6621 ± 875 (4965, 8693)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	Mean ± SD (min, max)	3807 ± 481 (2666, 4635)	6900 ± 978 (5036, 9558)
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD (min, max)	729 ± 101 (548, 952)	1297 ± 170 (848, 1560)
T_{max} (h)	Median (min, max)	0.65 (0.35, 1.60)	0.82 (0.35, 1.60)
$t_{1/2}$ (h)	Mean ± SD (min, max)	4.56 ± 0.81 (3.19, 6.72)	4.92 ± 1.05 (3.05, 8.45)
CL/F (L/h)	Mean ± SD (min, max)	4.50 ± 0.58 (3.29, 5.53)	4.18 ± 0.67 (2.86, 5.67)
V_z/F (L)	Mean ± SD (min, max)	29.58 ± 6.59 (15.88, 45.75)	29.46 ± 7.06 (16.94, 45.96)

Source: MOZ00707 CSR, Table 11-5
Max = maximum; Min = minimum; SC = subcutaneous(ly).

2.6.2 薬力学の結果

外国人健康被験者に治療用量（240 µg/kg）及び治療域を超える用量（400 µg/kg）の plerixafor を単回皮下投与したときの時間平均及びプラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は、それぞれ+0.4 ms 及び+1.8 ms であった。このようなデータには、plerixafor の QTc に対する作用を示す

シグナルが全くない。プラセボ投与時のベースラインからの変化は-3.2 ms であり、本治験が適切に実施され、バックグランド QTc の変動がコントロールされていることを示唆している（MOZ00707 CSR [Module 5.3.4.1-2]）。

モキシフロキサシン群における時間平均及びプラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は+7.8 ms（予測値：5～10 ms）であり、予め規定した分析感度の基準を満たした。モキシフロキサシン群では、投与後のほとんどの時点でプラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は 5 ms を超え、片側 95%信頼区間の上限は 9～16 ms であった（表 14）。一方、plerixafor の両群では、片側 95%信頼区間の上限は、全被験者で 10 ms 未満であり、性別で検討した場合も 10 ms 未満であった（MOZ00707 CSR）。

表 14 - プラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量（MOZ00707 試験）

Hour(s) After Dosing	Treatment Group					
	Plerixafor 240 µg/kg (n=42)		Plerixafor 400 µg/kg (n=45)		Moxifloxacin 400 mg (n=43)	
	Estimate[a]	Upper Bound[b]	Estimate[a]	Upper Bound[b]	Estimate[a]	Upper Bound[b]
0.25	1.1	3.6	2.3	4.8	−0.1	3.5
0.5	0.7	3.2	1.5	4.0	0.3	3.9
1	0.5	3.0	0.7	3.3	5.5	9.1
1.5	1.2	3.7	3.1	5.6	8.7	12.3
2	0.6	3.1	3.9	6.4	9.8	13.3
2.5	0.6	3.1	0.5	3.0	10.4	14.0
3	0.5	3.0	0.8	3.4	10.6	14.2
4	1.3	3.8	2.0	4.6	12.3	15.9
6	−1.4	1.1	0.5	3.0	9.5	13.1
8	−0.3	2.2	1.0	3.5	9.7	13.3
10	0.7	3.2	3.6	6.1	8.3	11.9
12	−0.8	1.7	0.1	2.6	7.7	11.3
18	0.0	2.5	2.3	4.8	9.6	13.2
22.5	1.1	3.6	2.2	4.7	7.0	10.5

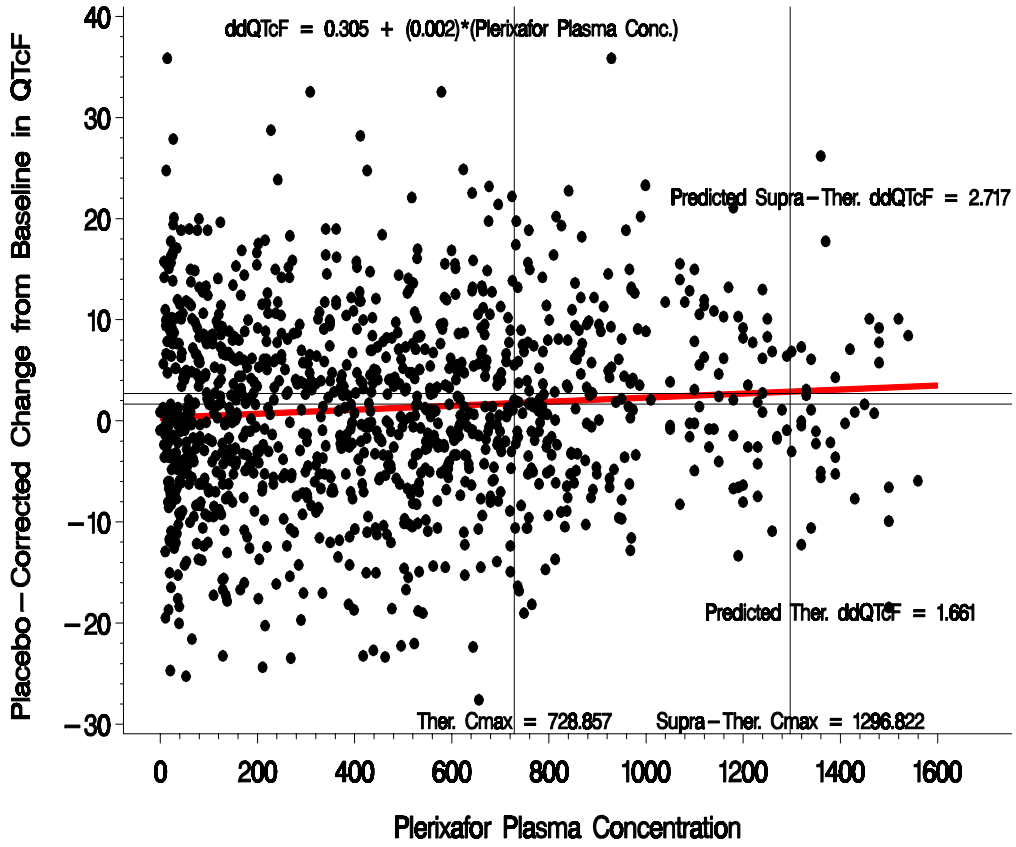
Source: MOZ00707 CSR, Table 11-3

a Mixed model ANOVA was fit for QTcF and included terms for baseline, period, and sequence: treatment, gender, time, and time-by-treatment, gender-by-treatment, and gender-by-treatment-by-time interactions.

b Upper bound = upper 1-sided 95% ANOVA model-based confidence bound. For gender main effect, P=0.4334 and for gender-by-treatment interactions, P=0.6557.

QTcF 間隔によって評価した心再分極に対する plerixafor の作用（図 14）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（MOZ00707 CSR）。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。

図 14 - 血漿中 plerixafor 濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化の関係（MOZ00707 試験）



Source: MOZ00707 CSR, Figure 11-2
Conc = concentration; ddQTcF = double delta QTc interval using Fridericia correction formula;
QTc = corrected QT interval; QTcF = QTc internal using Fridericia correction formula;
Supra-Ther = supratherapeutic (400 µg/kg SC plerixafor); Ther = therapeutic (240 µg/kg SC plerixafor).

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　健康被験者、MM 患者及び NHL 患者における薬物動態

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）、外国人 MM 患者及び NHL 患者（AMD3100-C201 試験、MOZ11809 試験［NHL 患者のみ］）において得られた PK パラメータを表 15に要約した。

上記の健康被験者を対象とした試験では G-CSF は併用されなかったが、MM 患者及び NHL 患者を対象とした試験（AMD3100-C201 試験）では plerixafor に G-CSF の標準療法が併用された。G-CSF 併用の有無を問わず、plerixafor の血漿中濃度は対象集団間で類似していた（表 17）。

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 患者及び NHL 患者（AMD3100-C201 試験）ではそれぞれ 1029 ng/mL 及び 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 患者及び NHL 患者ではそれぞれ 5009 ng･h/mL 及び 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 患者及び 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 $t_{1/2}$ 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 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 15 - 健康被験者、MM 患者及び 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[a] weight (kg)	Pharmacokinetic Parameters[b]						
					C_{max} (ng/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-10} (ng•h/mL)	AUC_{0-24} (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]	4.71±1.040	25.2±9.54	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]	4.55±0.847	32.0±8.63	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[a] weight (kg)	Pharmacokinetic Parameters[b]						
					C_{max} (ng/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-10} (ng•h/mL)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)
MOZ00707	Healthy subjects	240	42	76.9 (55.9-96.6)	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[c] [2611-4416]
		400	45	76.4 (54.8-96.6)	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[c] [4965-8692]
AMD3100-C201	MM patients	240	8	92.8 (64.4-118.1)	1029±242 [743-1510]	4.30±1.027	33.1±11.41	0.5 (0.3, 1.0)	5.6±2.6	3945±610 [3424-5288]	5009±737 [4181-6516]
	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]
MOZ11809	NHL patients	240	31	60.67 (34.2-70.0)	711±136 [491-971]	4.36±0.902	ND	0.50 (0.42, 1.02)	4.27±0.933	2820±436 [2210-4000]	ND
		20 mg	30	61.42 (48.5-70.0)	957±216 [569-1360]	4.20±0.729	ND	0.50 (0.42, 1.08)	4.53±1.38	4040±602 [2760-5360]	ND

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; MOZ11809 CSR, Appendix 16.2.5.3.

a Mean (min-max)

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

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

ND= Not determined

3.1.1 吸収

健康被験者及び MM 患者において plerixafor は速やかに吸収され、皮下投与後約 30～60 分に血漿中濃度がピークに達した。

PPK 解析（3.3項）から plerixafor の濃度－時間プロファイルは、一次吸収及び一次消失過程を示すことが明らかとなった。

3.1.2 分布

Plerixafor のヒト血漿タンパク結合率は最高 58%であった（2.2.1項）。ヒトにおける plerixafor の分布容積は約 0.3 L/kg と報告されており(6)、ほぼ細胞外液量に相当し、大部分は血管外液間隙に局在することが示唆されている。

3.1.3 代謝

Plerixafor の代謝を in vitro 試験で評価した。ヒト肝ミクロソーム（2.2.3項）又はヒト肝細胞（2.2.4 項）を用いた試験で示されたように、plerixafor は代謝されず、主な CYP 酵素（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4/5）に対して in vitro での阻害活性を示さなかった（2.2.6項）。

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（2.2.7項）。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。

3.1.4 排泄及び消失

Plerixafor の主要消失経路は尿中排泄である。正常な腎機能の健康被験者に plerixafor 240 µg/kg を皮下投与した後、最初の 24 時間以内に投与量の約 70%が未変化体として尿中に排泄された。健康被験者を対象とした試験では、血漿中 plerixafor の終末相消失半減期は 4.6～7.3 時間、血漿クリアランスは 3.28～5.37 L/h であった。

3.1.5 用量比例性

全般的に、plerixafor の PK は、皮下投与では 400 µg/kg まで用量比例性を示した。用量比例性は日本人又は外国人健康被験者を対象とした 3 試験（MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験及び MOZ00707 試験）で示された。

3.2　薬物動態の変動要因

3.2.1　内因性要因

3.2.1.1　年齢

Plerixafor は主として腎臓から排泄される。正常な腎機能の高齢者では plerixafor の PK は健康被験者と大きな差はないと予想されるが、高齢者では加齢に伴い腎機能が低下する傾向があることから、plerixafor の曝露量は高値となることが予想される。

なお、18～75 歳（平均 44.9 歳）の健康被験者及び患者を対象とした PPK 解析（3.3項）において、年齢は plerixafor の Vp/F に対する共変量として PPK モデルに含まれたが、CL/F を含め plerixafor の他の PK パラメータに対する年齢の影響は認められなかった。

3.2.1.2　性別

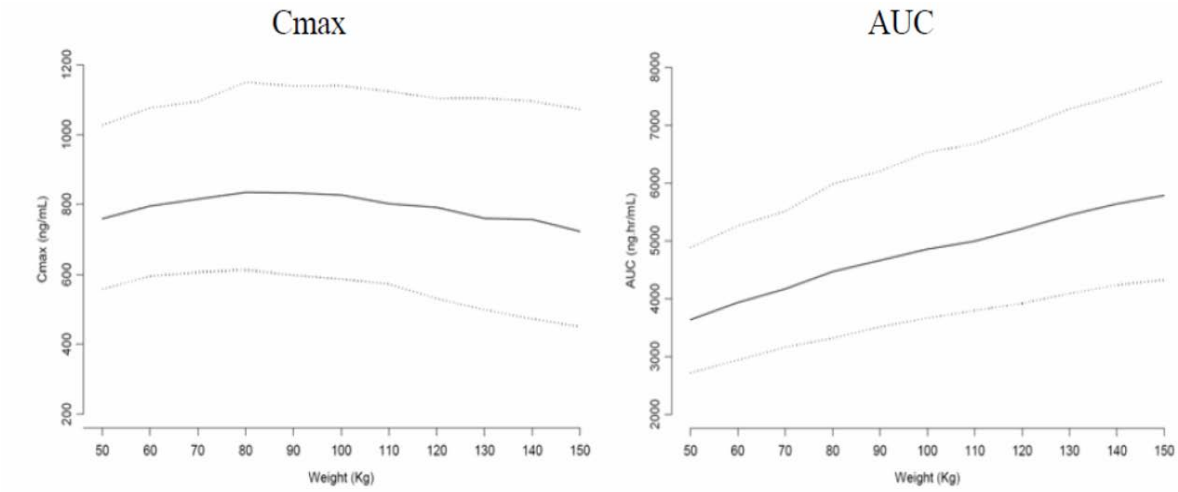
Plerixafor の PK を男性と女性の間で直接比較した試験は実施されていない。男性の割合が 55.6%、女性が 44.4%を占める PPK 解析（3.3項、Population Pharmacokinetic Analysis[Module 5.3.3.5-1]）では、性別は plerixafor の PK に影響を及ぼす共変量として特定されなかった。

3.2.1.3　人種及び体重

Plerixafor の代謝的安定性、薬物相互作用の可能性が低いこと、中等度のヒト血漿タンパク結合率、用量比例性等を考慮すると plerixafor の PK は民族的要因による影響を受けにくいと推定される。日本人被験者に plerixafor 160、240 及び 400 μg /kg を単回皮下投与したときの平均 C_{max} の差は比較的小さいが（240 μg /kg での日本人：685 ng/mL、外国人：769 ng/mL）、AUC_{0-24} は外国人被験者より低い傾向（240 μg /kg での日本人：2690 ng･h/mL、外国人：3857 ng･h/mL）を示した（表 15）。

外国人被験者でのデータを用いた plerixafor の PPK 解析では、CL/F に対する腎機能とともに V_c/F に対する体重が重要な共変量と特定された（3.3項）。体重に基づき用量設定（μg/kg）した際のシミュレーションにおいて、体重増加に伴い曝露量（AUC）が増加することが示されている（図 15 、Population Pharmacokinetic Analysis[Module 5.3.3.5-1]）。ここで、被験者の体重が 3 倍に増加（50 kg と 150 kg で比較）したときの AUC は 61%増加と予測された。

図 15 - Plerixafor を 240 µg/kg 皮下投与したときの曝露量と体重の関係（シミュレーション）



Source: Population Pharmacokinetic Analysis, Figures 19 and 20

このように、外国人被験者においても低体重の被験者では高体重の被験者より曝露量が低くなる傾向がみられており、第 1 相試験に組み入れられた日本人被験者の体重が外国人被験者より低かったことが日本人で AUC が低い傾向を示した要因と考えられる。なお、健康被験者を対象とした試験では、日本人及び外国人ともに健康状態が良好な被験者が組み入れられており、腎機能の差によるものではないと考えられる。

3.2.1.4　肝機能

肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。Plerixafor はほとんど代謝を受けず、投与後 24 時間までの尿中に投与量の約 70%が排泄されることから、plerxiafor は腎排泄型の薬剤である。したがって、肝機能の低下による影響を受けにくいことが予想され、PPK 解析（3.3項、Population Pharmacokinetic Analysis[Module 5.3.3.5-1]）においても肝機能と plerixafor の PK との関連は示されていない。

3.2.1.5　腎機能

腎機能障害患者に plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与したときの plerixafor の CL は腎機能障害の程度に伴い低下し、CL と CL_{CR} との間に正の相関関係が認められた。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、これらの値は腎機能が正常な健康被験者（5070 ng･h/mL）よりも高値であった。腎機能障害は C_{max} には影響を与えなかった。PPK 解析（3.3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。

中等度及び重度腎機能障害患者にplerixafor 240 µg/kg又は160 µg/kgを単回皮下投与したときのC_{max}及びAUCのシミュレーション値をPPKモデルにより求めた（表16）。

シミュレートしたplerixaforのPK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。したがって、中等度腎機能障害患者では160 µg/kg投与により有効であることが期待される。一方、重度腎機能障害患者（CL_{CR}：<31 mL/min）では160 µg/kg投与により、240 µg/kgを投与された腎機能正常患者と同程度の定常状態のC_{max}に達することが予測された。160 µg/kgを投与された重度腎機能障害患者の定常状態のAUCは、240 µg/kgを投与された腎機能正常患者のAUCを上回ることが予測されるが、非臨床試験において観察されたC_{max}と毒性との関係[Module 2.6.6]から、AUCよりもC_{max}の方が有害な臨床徴候の急激な発現及び消失に関連すると考えられ、上述のように定常状態のC_{max}が同程度と予想される重度腎機能障害患者における160 µg/kgでの安全性プロファイルは、plerixafor 240 µg/kgを投与した腎機能正常患者と同様であることが推察される。

シミュレーションの結果、中等度腎機能障害患者では定常状態での軽微な増加（C_{max}：<10.6%、AUC：<18.5%）を示唆したが、臨床的に意味があるとは考えられない。一方、重度腎機能障害患者での曝露量の累積は重要であり、特にCL_{CR}が10 mL/min以下の患者では重要と考えられる。CL_{CR}が20 mL/minと低い患者において2～3回の投与で定常状態に達すると予測される場合でも曝露量の増加は中程度（C_{max}：17.9%、AUC：31.1%）であるが、CL_{CR}が10 mL/minの患者では、C_{max}が37%、AUCが65%増加すると予測される。

表16 - 中等度及び重度の腎機能障害患者で予測されるplerixaforのPKパラメータ

CL_{CR} (mL/min)	Predicted single dose values (240 µg/kg)		Predicted single dose values (160 µg/kg)		Predicted accmulation ratio (%)	
	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)	C_{max}	AUC
10	1331	12795	887	8530	37.0	65.3
20	1267	9877	845	6584	17.9	31.1
30	1216	8138	811	5425	10.6	18.5
40	1172	6960	782	4640	7.0	12.3
50	1134	6103	756	4068	4.9	8.7
90	1014	4161	NA	NA	1.7	3.1

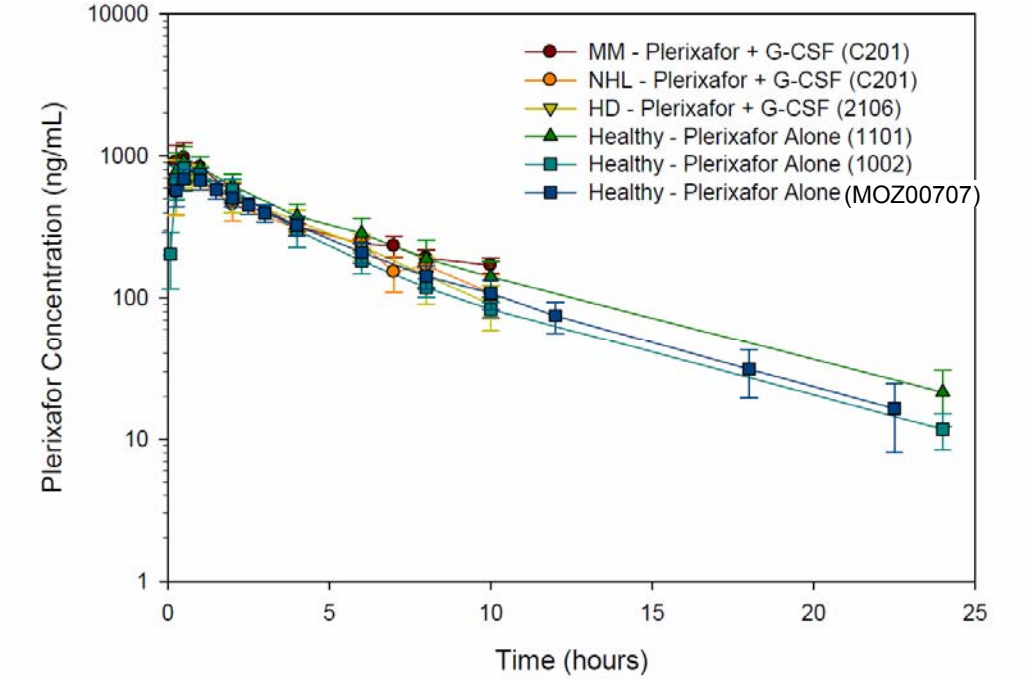
NA: Not applicable

3.2.1.6 疾患による影響

Plerixafor の血漿中濃度は、外国人 HL 患者（AMD3100-2106 試験(5)）においても検討されており、外国人健康被験者、MM 患者及び NHL 患者における成績とともに図 16に示した。いずれの集団においても同様の血漿中濃度推移であり、疾患による影響はないものと考えらえる。

PPK 解析（3.3項）では患者の疾患状況（健康被験者／腫瘍患者）を記述する共変量を追加してもモデルの適合性は改善されないとの知見が得られ、上述の結果が裏付けられた。

図 16 - 外国人健康被験者及び患者における plerixafor 240 µg/kg 単回皮下投与時の平均血漿中濃度推移



Sources: AMD3100-1002 PK report Appendix 4; AMD3100-C201 PK report Appendix 10.1; AMD3100-2106 PK report Appendix 10.1; AMD3100-1101 PK report, Table 3, and MOZ00707 CSR, Table 11-5.
Note: Error bars are ± SD.

3.2.2 外因性要因

3.2.2.1 薬物相互作用

Plerixafor は in vitro において CYP 酵素の基質とならず（2.2.3項）、また主な CYP（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4/5）に対して阻害活性を示さなかった（2.2.6項）。ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験では、plerixafor が CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しなかった（2.2.7項）。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。

Plerixafor は in vitro において 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（2.2.8項）。

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。

3.2.2.2 G-CSF による影響

外国人健康被験者における PK データが得られた AMD3100-1002 試験（1.2.2.2項）、AMD3100-1101 試験（1.2.2.7項）及び MOZ00707 試験（1.2.2.8項）、並びに外国人 MM 患者及び NHL 患者における PK データが得られた AMD3100-C201 試験（1.2.2.6項）の成績を表 17に要約した。

外国人健康被験者では plerixafor のみ（G-CSF 併用なし）が投与され、外国人 MM 患者及び NHL 患者では 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 MM 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。

表 17 - Plerixafor 240 µg/kg 単独投与又は G-CSF 併用投与時の PK パラメータ

Diagnosis / Study	G-CSF administered	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng•h/mL)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
MM / C201	Yes	8	1029 ± 242	3945 ± 610	5009 ± 737	5.6 ± 2.6
NHL / C201	Yes	5	761 ± 101	3035 ± 412	3686 ± 625	4.4 ± 1.1
Healthy / 1101	No	6	980 ± 196	3940 ± 637	5070 ± 979	4.9 ± 0.6
Healthy / 1002	No	5	847 ± 96	3159 ± 344	3817 ± 384	4.9 ± 0.7
Healthy / MOZ00707	No	42	729 ± 101	3108 ± 335	3688 ± 442[a]	4.6 ± 0.8

Sources: AMD3100-1002 PK Report, Appendix 5, Table 8; AMD3100-C201 PK Report; AMD3100-1101 PK Report, and MOZ00707 Report, Table 11-5.

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

3.3 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[Module 5.3.3.1-2]、AMD3100-1101 試験[Module 5.3.3.3-1]、AMD3100-C201 試験[Module 5.3.5.2-3]及び AMD3100-2106 試験(5)）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。次に示す PPK パラメータを推定するために、測定した血漿中 plerixafor 濃度－時間データをモデル化した。すなわち、推定したパラメータは、被験者間変動を伴う CL/F、Vc/F（中央コンパートメントの分布容積）、Vp/F（末梢コンパートメントの分布容積）、Q/F（コンパートメント間クリアランス）及び Ka（吸収速度定数）である。

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。この解析では、共変量として性別、人種（白人／非白人）、年齢、身長、体重、除脂肪体重、体表面積、CL_{CR}、血清クレアチニン、アルブミン、総タンパク濃度、ALT、AST、ALP、総ビリルビン濃度、患者状況（健康被験者／腫瘍患者）、試験（AMD3100-1002 試験／その他の試験：分析法及び製剤処方が異なる）について検討した。その結果、確認された主要な共変量は、Cockroft-Gault の式 (7)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、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、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。これは、おそらく CL/F に組み込んだ CL_{CR} の Cockroft-Gault 式 による算出過程において、既に年齢が共変量として含まれているためと考えられた。また、このモデルには、CL/F、Vc/F、Vp/F 及び Q/F 間の相関を示す項を含めた。なお、このモデルでは、残差変動を記述するために、混合誤差モデル（additive residual error 及び constant coefficient of variation residual error）を使用した。

したがって、CL/F を記述するために CL_{CR} をモデルに含め、Vc/F 及び Vp/F の共変量としてそれぞれ体重及び年齢を含めた。最終モデルは以下の式によって表された。この式における最終的なモデルパラメータ推定値を表 18 に示した。

$$Ka = \theta_1$$

$$\frac{CL}{F} = \theta_2 \bullet \left(\frac{CRCL}{100}\right)^{\theta_6} \bullet \exp(\eta_1)$$

$$\frac{Vc}{F} = \theta_3 \bullet \left(\frac{Weight}{70}\right)^{\theta_7} \bullet \exp(\eta_2)$$

$$\frac{Vp}{F} = \theta_4 \bullet \left(\frac{Age}{50}\right)^{\theta_8} \bullet \exp(\eta_3)$$

$$\frac{Q}{F} = \theta_5 \bullet \exp(\eta_4)$$

表 18 - 最終共変量モデルでのパラメータ推定値及び標準誤差

Parameter (Units)		Population Mean (SE)	%CV Inter-Individual Variance (SE)
Ka (/h)	Θ1	1.22 (12.9)	NA
CL/F (L/h)	Θ2	4.39 (3.1)	21.8 (20.7)
FAC	Θ6	0.589 (8.5)	NA
Vc/F (L)	Θ3	3.97 (20.3)	58.3 (25.2)
FAC2	Θ7	2.42 (12.9)	NA
Vp/F (L)	Θ4	21.2 (5.8)	22.4 (34.7)
FAC3	Θ8	0.615 (17.6)	NA
Q/F (L)	Θ5	10.6 (7.4)	39.7 (32.5)
R (CL,Vc)		0.107	NA
R (CL,Vp)		0.364	NA
R (Vc,Vp)		-0.544	NA
R (CL,Q)		0.514	NA
R (Vc,Q)		-0.492	NA
R (Vp,Q)		0.769	NA
Additive Residual Error (ng/mL)			18.97 (60.8)
CCV Residual Error (as %CV)			9.31 (21.3)

Source: Population Pharmacokinetic Analysis, Table 5
NONMEM reported Objective Function Value = 4862.914
SE = standard error (given as %CV); NA = Not applicable; Ka = Absorption Rate Constant; CL/F = Apparent Clearance; FAC = Power function on CL/F for CRCL; Vc/F = Central Volume Compartment; FAC2 = Power function on Vc/F for WT; Vp/F = Peripheral Volume Compartment; FAC3 = Power function on Vp/F for age; FAC7 = Power function on Vp/F for LBW; Q = Inter-compartmental Clearance; FAC4 = Power function on Q/F for BSA; R= Correlation between parameters

モデルに含めた共変量による影響の臨床的重要性を評価するために、最終 PPK モデルを用い、解析対象とした集団の範囲において共変量の極値を有する代表的な被験者の PK パラメータ値を算出した。

3.3.1 血漿中 plerixafor 濃度の予測因子としての CL_{CR} 及び体重

CL_{CR} の最低値（30 mL/min）では、CL/F は基準となる被験者（CL_{CR}：100 mL/min）の約 50%と推定された（表 19）。一方、CL_{CR} が 350 mL/min の被験者では、CL/F は基準となる被験者の 209%となることが推定された。これらのことは、腎機能障害患者では、曝露量 - 有害事象プロファイルに応じた用量調節が必要であることを示している。

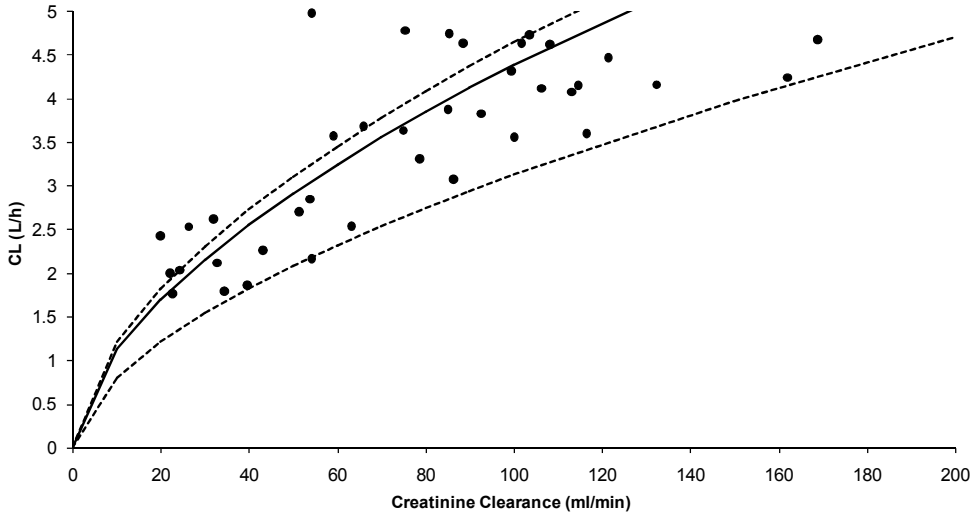
表 19 - Plerixafor の CL/F に対する CL_{CR} の効果

CL_{CR} (mL/min)	CL/F (L/h)	Percent of PK Parameter Relative to Reference Subject*
30	2.16	49.2
50	2.92	66.5
70	3.56	81.1
90	4.13	94.0
100	4.39	100
110	4.64	106
130	5.12	117
150	5.57	127
170	6.00	137
190	6.41	146
250	6.80	172
300	7.17	191
350	7.53	209

Source: Population Pharmacokinetic Analysis, Table 6
* Reference subject had a CL_{CR} of 100 mL/min.

Plerixafor の CL/F は、CL_{CR} の上昇とともに非線形的に上昇した（図 17）。
ブートストラップ法によって CL/F の 95%信頼区間 を算出し、点線で示した。

図 17 - Plerixafor の CL/F と CL_{CR} の関係



Source: Population Pharmacokinetic Analysis, Figure 13
—: Typical Population value based on covariate of interest; ---: 95% CI from the Bootstrap; ● : Individual Predicted value from final Population Model
Note: A model including a metabolic component of clearance was also evaluated, but was no better than the model with the metabolic component of clearance tending to zero.

2 番目に重要な共変量は、Vc/F に対する体重であった（表 18）。体重の最低値（50 kg）では、Vc/F は基準とした被験者（70 kg）の約 44%であった（表 20）。逆に、体重が 140 kg であった被験者では、Vc/F が 535%に増加した。このことは、曝露量 - 有害事象プロファイルに応じた、体重に基づく用量調節が必要であることを示している。

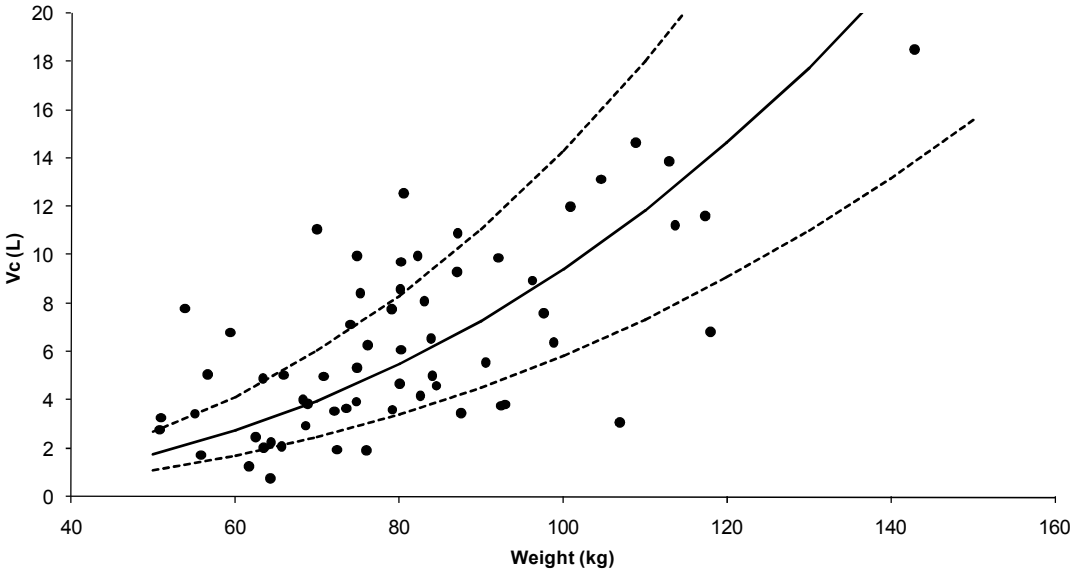
表 20 - Plerixafor の Vc/F に対する体重の効果

Weight (kg)	Vc/F (L)	Percent of PK Parameter Relative to Reference Subject*
50	1.76	44.3
60	2.73	68.9
70	3.97	100
80	5.48	138
90	7.30	184
100	9.41	237
110	11.9	299
120	14.6	369
130	17.8	447
140	21.2	535

Source: Population Pharmacokinetic Analysis, Table 7
* Reference Subject had a weight of 70 kg

Plerixafor の Vc/F（図 18）は、体重増加とともに非線形的に増加した。

図 18 - Plerixafor の Vc/F と体重との関係



Source: Population Pharmacokinetic Analysis, Figure 14
—: Typical Population value based on covariate of interest; ---: 95% CI from the Bootstrap;
●: Individual Predicted value from final Population Model

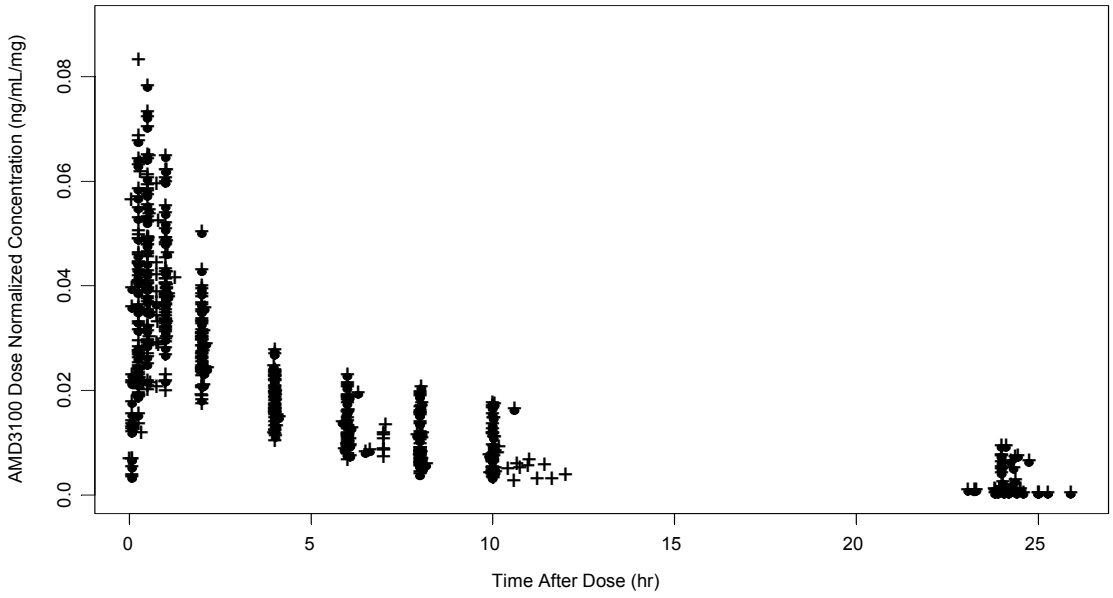
共変量である CL_{CR} 及び体重を組み込むことにより、データに対するモデル適合性を有意に改善した。このことは、腎機能に応じて設定される、体重に基づいた投与量調整方法が妥当であることを示唆するものである。

3.3.2 血漿中 plerixafor 濃度の予測因子としての分析法、plerixafor の製剤処方、疾患状況

PPK 解析ではさらに、plerixafor の PK に対する血漿中濃度分析法、製剤処方及び被験者の疾患状況による影響を評価した。AMD3100-1002 試験[Module 5.3.3.1-2]では、分析法及び製剤処方が他の試験と異なっていた。使用した分析法及び製剤処方の違いに関する詳細は、[Module 2.7.1.2.1]及び[Module 2.3.P.2]にそれぞれ記載した。その影響の可能性をカテゴリカル共変量（AMD3100-1002 試験／その他の試験）として共変量解析で評価した。その結果、この共変量はモデル適合性を改善しなかったため、最終モデルに含めなかった。

また、共変量解析において、疾患状況（健康被験者／腫瘍患者）についても評価した。疾患の状況が重要な共変量であることが確認できなかったことから、この因子を最終 PPK モデルに含めなかった。これら 2 群における、用量で標準化した血漿中濃度プロファイルを図 19に示す。

図 19 - 健康被験者及び患者における血漿中 plerixafor 濃度実測値（用量で標準化）



Source: Population Pharmacokinetic Analysis, Figure 17
●: Observed Data from Haelthy Subjects; +: Observed Data from Patients

3.4 薬力学

健康被験者及び MM 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。

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 7）。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（図 10 ）。

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 9 ）。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（図 8）。Plerixafor 160 μg/kg 群及び 240 μg/kg 群では G-CSF により誘発されたベースラインの末梢血 CD34 陽性細胞数を上回る動員が認められ、両投与群の平均増加率の最大値はほぼ同じ（約 4 倍）であった（図 9）。また、G-CSF により誘発されたベースラインの末梢血 CD34 陽性細胞数からの平均変化量（±SD）の最大値についても 160 μg/kg 群（107 ± 68.0）と 240 μg/kg 群（161 ± 72.1）で明らかな差はなかった。240 μg/kg 群では 160 μg/kg と比べ反応のピークが遅く出現し、反応が広範囲に及んだ。240 μg/kg 群では、動員が最大に達するまでの時間は幅広く、plerixafor の投与後 10～14 時間であった（図 9）。

AMD3100-1002 試験の結果から plerixafor 単独投与後 6～9 時間で CD34 陽性細胞の動員が最大となることが明らかになり、AMD3100-1003 試験の結果から plerixafor と G-CSF との併用投与後 10～14 時間で CD34 陽性細胞の動員が最大となることが明らかとなった。これらの成績に基づいて外国で実施された第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）及び国内で実施した第 2 相試験（ACT13710 試験）では、それぞれアフェレーシス 10～11 時間前及び 9～12 時間前に plerixafor が投与された。

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 [Module 5.3.5.2-1]）において plerixafor と G-CSF 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 陽性細胞収量において plerixafor の用量に応じた用量依存的な増加が認められ、240 μg/kg 投与により高い効果が得られることが示された（表 21）。

表 21 - 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], and [redacted].

以上のように外国人健康被験者における PD の成績から plerixafor 240 µg/kg 皮下投与により最も大きな効果が得られることが示され（図 7）、外国人 MM 患者においても 240 µg/kg で最大の効果が示唆された（表 4）。日本人健康被験者の第 1 相試験（MOZ24211 試験）は G-CSF 非併用で実施されたが、外国人健康被験者及び MM 患者の所見と矛盾ない成績であり（図 5）、日本人被験者においても plerixafor 240 µg/kg 皮下投与により CD34 陽性細胞動員に対して十分な効果が得られるものと考えられる。

3.5 CD 陽性細胞数の動員に対する投与部位の影響

Plerixafor の全臨床試験で推奨された投与部位は、G-CSF の標準的な投与部位と同じ腹部であった。海外で実施された第 3 相試験（AMD3100-3102 試験[Module 5.3.5.1-2]）に参加した 26/294 名は腹部以外の部位（上腕部）に皮下投与された。

治験薬（plerixafor 又はプラセボ）を上腕部に皮下投与された 26 名中 13 名の患者に plerixafor が投与された。臨床薬理試験では Plerixafor の PK は腹部への皮下投与により評価されており、異なる投与部位における plerixafor の PK は検討されていない。AMD3100-3102 試験において plerixafor を上腕部に投与された患者と腹部に投与された患者のアフェレーシス 4 日以内の CD34 陽性細胞数の累積収量の成績では、累積 CD34 陽性細胞数の中央値は、両投与部位で同程度であり、plerixafor による効果は投与部位の影響を受けないことが示唆された（表 22）。

表 22 - 投与部位別の末梢血中 CD34 陽性細胞数

Study AMD3100	CD34+ yield (x10^6 cells/kg)			
	Arm Injection Site		Abdomen Injection Site	
	N	Median (Min, Max)	N	Median (Min, Max)
3102	13	11.39 (0.66, 38.87)	131	10.96 (1.69, 104.6)

4 特別な試験

該当なし。

参 考 文 献

1. Murdoch C. CXCR4: chemokine receptor extraordinaire. Immunol Rev. 2000;177:175-84
2. Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, Aiuti A, Springer TA. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor (SDF-1). J Exp Med. 1996;184(3):1101-9.
3. Nagasawa T, Tachibana K, Kashimoto T. A novel CXC chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4: their functions in development, hematopoiesis and HIV infection. Semin Immunol. 1998;10(3):179-85.
4. Peled A, Petit I, Kollet O, Magid M, Ponomaryov T, Byk T, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. Science. 1999;283(5403):845-8.
5. 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
6. Hendrix CW, Flexner C, MacFarland RT, Giandomenico C, Fuchs EJ, Redpath E, et al. Pharmacokinetics and safety of AMD3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. Anti Agents and Chemother. 2000;44:1667-73.
7. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.

5　付録

該当なし。

サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 95

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

表　目　次 5

図　目　次 7

略号と用語の定義 8

1　背景及び概観 10

1.1　緒言 10

1.2　試験のデザイン及び評価方法 13

1.2.1　試験のデザイン 13

1.2.2　対象患者集団 15

1.2.3　有効性評価項目 16

1.2.3.1　海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）及び国内第 2 相試験（ACT13710 試験）で共通の評価項目 16

1.2.3.2　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 17

1.2.3.3　有効性評価項目の設定根拠 19

1.2.4　統計解析 20

2　個々の試験結果の要約 22

2.1　評価資料 22

2.1.1　AMD3100-3102 試験 22

2.1.2　ACT13710 試験 24

2.1.3　AMD3100-3101 試験 25

2.1.4　ACT12781 試験 27

2.2　参考資料 28

2.2.1　AMD3100-2101 試験 28

2.2.2　AMD3100-2102 試験 30

2.2.3　MOZ00808 試験 31

2.2.4 AMD3100-3102 LTF 33
2.2.5 AMD3100-3101 LTF 34
2.2.6 MOZ11809 35

3 全試験を通しての結果の比較と解析 37

3.1 被験者の内訳 37

3.2 人口統計学的特性 43
3.2.1 人口統計学 43
3.2.2 患者特性 45
3.2.3 その他の被験者特性 48

3.3 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
3.3.1 目標とする CD34 陽性細胞数の採取 51
3.3.1.1 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） 51
3.3.1.2 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） 52
3.3.1.3 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） 53
3.3.2 目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数 55
3.3.3 動員細胞数の増加倍数 60

3.4 その他の有効性評価項目 62
3.4.1 移植及び移植細胞の生着率 62
3.4.1.1 HSC 移植 62
3.4.1.2 多核白血球及び血小板の生着率と生着までの時間 64
3.4.2 移植細胞の定着（Graft durability） 69
3.4.3 生存率、無増悪期間及び再発率 72

3.5 部分集団及び特別な状況下における有効性 75
3.5.1 動員不良患者（poor mobilizers） 75
3.5.2 レスキュー療法を受けた患者（rescue patients） 76
3.5.3 その他のサブグループ解析 77

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 80

4.1 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 80
4.1.1 有効性（薬力学） 80
4.1.1.1 健康被験者における Plerixafor 単独投与 80
4.1.1.2 健康被験者及びがん患者における Plerixafor と G-CSF 併用投与 81
4.1.2 安全性 82
4.1.3 臨床開発プログラムのための用量選択 83
4.1.4 腎機能障害患者での用量調節 83
4.1.5 体重当たりの用量と固定用量 83
4.1.6 日本人 MM 患者及び NHL 患者に対する用量の妥当性 84
4.1.7 G-CSF の用法 85
4.1.7.1 異なる G-CSF 製剤の使用 85
4.1.7.2 Plerixafor 投与前までの G-CSF 使用日数 86
4.1.8 Plerixafor／G-CSF 投与及びアフェレーシスのスケジュール 87
4.1.9 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 88

5 効果の持続、耐薬性 91

6 有効性に関する考察と結論 92

7 参考文献 94

表　目　次

表 1 - 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 11

表 2 - 国内第 2 相試験（ACT13710 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）における 有効性評価項目 16

表 3 - 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 18

表 4 - 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の被験者の内訳 - 有効性解析対象集団 38

表 5 - 国内第 2 相試験（ACT13710 試験）の被験者の内訳-有効性解析対象集団 39

表 6 - 海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の被験者の内訳 - 有効性解析対象集団 41

表 7 - 国内第 2 相試験（ACT12781 試験）の被験者の内訳-有効性解析対象集団 42

表 8 - 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 -有効性解析対象集団- 43

表 9 - 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 -有効性解析対象集団- 44

表 10 - 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 -有効性解析対象集団- 45

表 11 - 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 患者の前化学療法-有効性解析対象集団- 46

表 12 - 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 -有効性解析対象集団- 47

表 13 - 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 患者の前化学療法-有効性解析対象集団- 48

表 14 - 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 -有効性解析対象集団- 49

表 15 - 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 -有効性解析対象集団- 50

表 16 - ACT 13710 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 – 52

表 17 - 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 – 53

表 18 - 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 – 54

表 19 - 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 –..... 54

表 20 - 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 21 - 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 22 - 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 23 - 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 24 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における HSC 移植を受けた患者の要約- ITT 集団 –..... 63

表 25 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における HSC 移植を受けた患者の要約- ITT 集団 –..... 64

表 26 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における PMN 生着までの期間- ITT 集団 – 65

表 27 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における PMN 生着までの期間- ITT 集団 –..... 66

表 28 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における PLT 生着までの期間- ITT 集団 –..... 67

表 29 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における PLT 生着までの期間- ITT 集団 – 68

表 30 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における移植細胞の定着を維持した患者の割合 - ITT 集団（調整解析） –..... 69

表 31 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における移植細胞の定着を維持した患者の割合- ITT 集団（調整解析） –..... 71

表 32 - 全生存期間 - Primary Population - Stratified by Treatment Group　AMD3100-3102LTF 試験 72

表 33 - 無増悪生存期間- Primary Population - Stratified by Treatment Group　AMD3100-3102LTF 試験. 73

表 34 - 再発率- Primary Population - Stratified by Treatment Group　AMD3100-3102LTF 試験 73

表 35 - 全生存期間 - Primary Population - Stratified by Treatment Group　AMD3100-3101LTF 試験 74

表 36 - 無増悪生存期間- Primary Population - Stratified by Treatment Group　AMD3100-3101LTF 試験. 74

表 37 - 再発率- Primary Population - Stratified by Treatment Group　AMD3100-3101LTF 試験 75

表 38 - 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に関するサブグループ解析 – 有効性解析対象集団 -..... 78

表 39 - 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に関するサブグループ解析 – 有効性解析対象集団 -..... 79

表 40 - 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） 82

表 41 - 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 を）に到達した患者の割合（MOZ00808） – FAS - 86

表 42 - 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 を）に到達した患者の割合（MOZ00808） – FAS - 86

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） 80

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） 81

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 84

図 4 - Plerixafor 投与とアフェレーシスのスケジュール – CCDS – 87

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 – 90

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 – 90

略号と用語の定義

略語	定義
AE	Adverse event／有害事象
AE	Adverse event／有害事象
ANC	Absolute neutrophil count／好中球数
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
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
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Complete response／完全寛解
CL_{CR}	Creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
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
CV	Coefficient of variation／変動係数
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EU	European Union／欧州連合
FDA	Food and Drug Administraion／米国食品医薬品局
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor／顆粒球コロニー刺激因子
HL/HD	Hodgkin's lymphoma/Hodgkin's disease／ホジキンリンパ腫/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
ITT	Intent-to-treat／治療意図に基づく解析
LTF	Long-term follow-up／長期フォローアップ
MM	Multiple myeloma／多発性骨髄腫
NHL	non-Hodgkin's lymphoma／非ホジキンリンパ腫
OS	Overall survival／全生存期間
PD	Pharmacodynamic／薬力学

略語	定義
PFS	Progression-free survival／無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic／薬物動態学
PLT	Platelet／血小板
PMN	Polymorphonuclear／多核白血球
PP	Per-protocol Analysis Set／治験実施計画書に適合した解析対象集団
SAE	Serious adverse event／重篤な有害事象
TEAE	Treatment emergent adverse events／治療中に発現した有害事象
SC	Subcutaneous／皮下投与
US/USA	United States／米国
WBC	White blood cells／白血球

1　背景及び概観

1.1　緒言

日本人多発性骨髄腫（MM）患者及び非ホジキンリンパ腫（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、第 2 相試験、後期第 3 相試験又は第 3 相フォローアップ試験（AMD3100-2101 試験、AMD3100-2102 試験、MOZ00808 試験、MD3100-3102 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（表 1）。これらの試験の概要及び詳細な結果を2項、Module 2.7.6 及び各総括報告書（CSR）に示す。

米国で実施された MM 患者を対象とした第 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、欧州医薬品庁（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1.2.3.2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 + plerixafor 240 µg/kg と G 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、本治験では plerixafor の有効性は両投与群における目標 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（[Module 2.5.1.3.2]）。

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

MOZ00808 試験は、NHL 患者、MM 患者、ホジキンリンパ種（HL）患者を対象とする第 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、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）について薬物動態（PK）、薬力学（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。

表 1 - 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

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						
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 2 月 -2008 年 1 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
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
参考資料						
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、単群	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.
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 t: 最大 4 日間 G-CSF (filgrastim) : 1 ～8 日間	USA 2006 年 6 月 -2011 年 7 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
AMD3100-3101 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

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

1.2 試験の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2.2 項、Module 2.7.6 及び個々の CSR に示す。

1.2.1 試験のデザイン

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）及び計画された移植の種類（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背景を要約した。

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（[Module 2.7.4.1.1]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すべての患者で、1 回の移植のみを移植関連の有効性評価項目の評価に用いた。

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 + 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、3.5.2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 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。

1.2.2 対象患者集団

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（CR）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ていた。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 で、臨床検査値の基準を満たした（すなわち、白血球数>2.5 × 10^9 /L、PMN の絶対数 >1.5 × 10^9 /L、血小板数>100 × 10^9 /L、血清クレアチニン≤2.2 mg/dL）。また、心臓及び肺の状態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髄膜炎を有する、活動性の感染症又は発熱（>38°C）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。

1.2.3 有効性評価項目

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

海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）及び国内第 2 相試験（ACT13710 試験）の MM 患者における有効性評価項目を表 2 に示す。

表 2 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 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最小数 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）で共通の上記 4 つの評価項目の結果を並べて示すこととした。

表 2 - 国内第 2 相試験（ACT13710 試験）及び海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）における有効性評価項目

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 陽性細胞が最小数 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）	
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）	

ACT13710 試験（国内）	AMD3100-3102 試験（海外）
	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。
	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。

1.2.3.2 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 3 に示す。

表 3 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 3 - 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。

1.2.3.3 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 (1)、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 (2)。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 (3)(4)(5)。自家移植に推奨される HSC 数は、通常 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 (6)、移植細胞数が少ない場合と比較した無病生存期間及び全生存期間の延長 (7)(8) が示されている。したがって、動員治療の潜在的な臨床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 (9)。

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（cell/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。

1.2.4　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 集団は部分集団解析に用いられた。

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、データが著しい非正規分布の場合は、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ニ乗検定に基づいた。

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。

2　個々の試験結果の要約

2.1　評価資料

2.1.1　AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験は、自家幹細胞移植に適格な MM 患者を対象とする第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。患者は顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF 又は G）＋plerixafor 群（主要 ITT 集団 148 名）又は G＋placebo 群（154 名）のいずれかにランダム化された。患者に G-CSF 10 μg/kg/日を 4 日間投与して動員を行った。4 日目の夜、plerixafor 240 μg/kg 又はプラセボを投与した。治験薬投与後約 10～11 時間に G-CSF（10 μg/kg）を投与し、アフェレーシスを実施した。アフェレーシスを最大 4 日又は CD34 陽性細胞を 6 × 10^6 cell/kg 以上採取するまで実施した。個々の移植に用いる CD34 陽性細胞数は治験責任医師により決められたが、必ずしも採取されたすべての CD34 陽性細胞を移植に用いる必要はなかった。主要 ITT 集団で移植を受けた患者は、G＋plerixafor 群 142/148 名（95.9%）、G＋placebo 群 136/154 名（88.3%）であった。56 名はタンデム移植を受け、その内訳は G＋plerixafor 群 32/148 名（21.6%）、G＋placebo 群 24/147 名（16.3%）であった。幹細胞移植後 12 か月までフォローアップを行った。目標数の CD34 陽性細胞が採取されなかった患者は、非盲検のレスキュー療法に移行できることとし、さらに 4 日間の G-CSF による動員及び G+plerixafor 投与を行った。

有効性

主要評価項目の結果：主要 ITT 集団において、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 MM 患者の割合は、G＋plerixafor 群が G＋placebo 群と比べて有意に高かった（それぞれ 71.6%及び 34.4%、推定される治療効果 37.2%、$p < 0.001$）。欧州医薬品庁（EMA）指定の複合評価項目については、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、かつ多核白血球（PMN）及び血小板（PLT）の生着が成功した患者の割合は G＋plerixafor 群が G＋placebo 群と比べて高かった（それぞれ 70.3%及び 34.4%、推定される治療効果 35.9%、$p < 0.001$）。

副次評価項目の結果：主要 ITT 集団において、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、G +plerixafor 群が G＋placebo 群と比べて高かった（それぞれ 75.7%及び 51.3%、推定される治療効果 24.4%、$p < 0.001$）。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についても G＋plerixafor 群が G＋placebo 群と比べて高かった（G＋plerixafor 群 95.3%及び G＋placebo 群 88.3%、推定される治療効果 7.0%、$p = 0.031$）。CD34 陽性細胞数 6 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した期間（中央値）は、G＋plerixafor 群が G＋placebo 群と比べて有意に短かった（それぞれ 1.0 日及び 4.0 日、$p < 0.001$）。初回アフェレーシス実施の前日から実施直前の 24 時間の直前までに、G+plerixafor 群では末梢血 CD34 陽性細胞数（平均値）

が 6.4 倍増加し、G + placebo 群では 2.4 倍増加した（$p < 0.001$）。生着が成功した患者数、PMN 又は PLT の生着までの期間及び移植細胞の定着性は投与群間で同様であった。フォローアップ 12 か月の全生存率は、G + plerixafor 群 95.3%及び G + placebo 群 96.1%であった。

レスキュー療法：G+placebo 群の 7 名がレスキュー療法に移行した。レスキュー療法中、7 名全員においてアフェレーシス 4 日以内で 2×10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞が採取され、そのうち 2 名（28.6%）はアフェレーシス 2 日以内で 6×10^6 cells/kg 以上に到達し、3 名（42.9%）はアフェレーシス 4 日以内で 6×10^6 cells/kg 以上に到達した。レスキュー療法に移行した 7 名全員がアフェレーシス 4 日以内で 2×10^6 cells/kg 以上に到達し、かつ PMN 及び PLT の生着が成功した。7 名のうち 2 名（28.6%）はアフェレーシス 2 日以内で 6×10^6 cells/kg 以上に到達し、かつ PMN 及び PLT の生着が成功した。PMN 又は PLT 生着及び移植細胞の定着性は主要 ITT 集団と同様であった。

安全性：安全性評価項目は、有害事象（AE）の発現率、生着不全を含む重篤な有害事象（SAE）、既往歴、並びに臨床検査値及びバイタルサインパラメータにおける変化であった。
結果：主要安全性解析対象集団で、動員及び投与／アフェレーシス期間（治験薬が投与された期間）において、発現率が G + placebo 群に比べて G + plerixafor 群で高く、投与群間で差が大きかったのは、下痢（G + plerixafor 群 32.0%、G + placebo 群 19.2%）、悪心（34.7%、27.2%）、嘔吐（11.6%、6.6%）、注射部位紅斑（21.8%、3.3%）及び浮動性めまい（11.6%、6.6%）であった。これらの AE の多くは軽度又は中等度であったが、G + plerixafor 群の 1 名で重度の悪心及び嘔吐（いずれも治験治療との因果関係ありと判断された）、別の 1 名で重度の悪心が認められた。G + placebo 群で G + plerixafor 群と比べて 5%より多くの患者に認められた事象は背部痛、骨痛及び低カリウム血症であった。Period 1 において治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された主な AE（いずれかの群で 5%以上の患者に発現した事象、G + plerixafor 群での発現率が高い順に示す）は、注射部位紅斑、下痢、悪心、骨痛、疲労、錯感覚、頭痛及び嘔吐であった。これらの因果関係ありと判断された事象のうち頭痛以外の事象は、G + plerixafor 群の方が G + placebo 群に比べて多く認められた。大量化学療法及び幹細胞移植を含む治験期間後半に認められた事象は、大量化学療法の副作用として知られる事象及び移植後に予想される事象とほぼ一致した。本治験における感染症の発現率の解析は、AE の二重カウントのような因子を調整して行われた（例えば、実際に感染症又は疾患進行で認められた発熱性好中球減少症は、別の事象としてカウントした）。本治験を通して、感染症に関連する事象の発現率に G + plerixafor 群と G + placebo 群間で小さな差が認められたが、全体としてはこれらの差は小さく、一方の群の発現率が他方の群に比べて一貫して高いということはなかった。治験中止に至った AE は、疾患進行又は投与開始前に発現した事象であった。死亡数、死亡時期又は死因、あるいは治験薬の投与中止に至った AE について、投与群間に注目すべき差は認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインの変化は G + plerixafor 群と G + placebo 群で同様であった。レスキュー療法を受けた患者の安全性の結果は、主要安全性解析対象集団の結果と同様であった。

結論：本治験では、G＋placebo 群に比べて G＋plerixafor 群で、自家移植に必要な目標数の CD34 陽性細胞を動員することができた MM 患者の割合が有意に高く、また目標数の到達に要したアフェレーシスの日数も有意に少なかった。移植に必要な目標数の CD34 陽性細胞が採取され、かつ生着が成功した患者は G＋placebo 群に比べて G＋plerixafor 群で有意に多かった。G＋plerixafor により動員された造血幹細胞は、G＋placebo により動員された細胞と同様に、PMN 及び PLT の早期生着並びに定着を可能とした。胃腸関連の事象及び注射部位反応の発現率は、G＋plerixafor 群が G＋placebo 群に比べて高かった。これらの AE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。本治験での AE データと臨床検査及びバイタルサインの結果を総合すると、CD34 陽性細胞の動員及び採取を目的とした plerixafor 240 μg/kg と G-CSF の併用投与は、自家造血幹細胞移植を受ける MM 患者において良好な忍容性があることが示された。

2.1.2 ACT13710 試験

ACT13710 試験は、自家造血幹細胞移植に適格な日本人 MM 患者を対象とする第 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。本治験の目的は、国内における承認の裏付けとして、日本人 MM 患者における plerixafor 240 μg/kg の有効性、安全性及び薬物動態（PK）（任意）を評価することであった。本治験では、G＋plerixafor は G 単独と比較して、より多くの CD34 陽性細胞を動員し、より少ない日数で採取できるという仮説を立てた。MM 患者では、通常 1～2 日で容易に CD34 陽性細胞を採取できることから、主要目的では 2 日以内の採取とした。副次目的では、CD34 陽性細胞を採取するのがより難しい患者において更なる結果を得るため 4 日以内の採取とした。ランダム化された患者に、朝 G-CSF 400 μg/m^2/日を 4 日間皮下投与し、動員を行った。4 日目の夜、割り当てられた治験薬を投与した（すなわち、G＋plerixafor 群には plerixafor 240 μg/kg を皮下投与し、G 単独群には投与を行わなかった）。

有効性：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 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。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%、G 単独群 85.7%であった。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（中央値）は、G＋plerixafor 群で 2 日、G 単独群では算出されなかった。

安全性：安全性解析対象集団で、1 件以上の AE が G＋plerixafor 群 85.7%（6/7 名）、G 単独群 57.1%（4/7 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 1 件以上の AE が G＋plerixafor 群 85.7%（6/7 名）、G 単独群 28.6%（2/7 名）に認められた。1 件以上認められたグレード 3 以上の AE は G＋plerixafor 群 14.3%（1/7 名）、G 単独群 28.6%（2/7 名）であった。しかし、グレード 3 以上で plerixafor との因果関係ありと判断された AE は認められなかった。G＋plerixafor 群で SAE は認められなかった。G 単独群の 1 名に SAE（グレード 3 以上の食欲減退及び肝機能異常）が認められた。G＋

plerixafor 群で 2 名以上に認められた主な AE（発現率が高い順に示す）は、背部痛（5/7 名、71.4%）、頭痛（2/7 名、28.6%）、下痢（2/7 名、28.6%）であった。背部痛の発現率は G 単独群に比べて G＋plerixafor 群で高かったが、発現日は plerixafor の投与開始前である G-CSF 単独による動員期間であったため、plerixafor との因果関係なしと判断された。G 単独群で 2 名以上に認められた AE はなかった。

結論：本治験では、G 単独群に比べて G＋plerixafor 群で自家移植に必要な目標数の CD34 陽性細胞を動員することができた MM 患者の割合が高く、目標数の到達に要したアフェレーシスの日数が少なかった。本治験で認められた plerixafor の安全性プロファイルは、本剤で知られているものと一致した。日本人患者において安全性に関する特別な懸念は確認されなかった。

2.1.3 AMD3100-3101 試験

AMD3100-3101 試験は、自家幹細胞移植に適格な NHL 患者を対象とする第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。患者は顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF 又は G）＋plerixafor 群（主要 ITT 集団 150 名）又は G＋placebo 群（148 名）のいずれかにランダム化された。患者に G-CSF 10 μg/kg/日を 4 日間投与して動員を行った。4 日目の夜、plerixafor 240 μg/kg 又はプラセボを投与した。治験薬投与後約 10～11 時間に G-CSF（10 μg/kg）を投与し、アフェレーシスを実施した。アフェレーシスを最大 4 日又は CD34 陽性細胞を 5 × 10^6 cell/kg 以上採取するまで実施した。個々の移植に用いる CD34 陽性細胞数は治験責任医師により決められたが、必ずしも採取されたすべての CD34 陽性細胞を移植に用いる必要はなかった。主要 ITT 集団で移植を受けた患者は、G＋plerixafor 群 135/150 名（90.0%）、G＋placebo 群 82/148 名（55.4%）であった。目標数の CD34 陽性細胞が採取されなかった患者は、非盲検のレスキュー療法に移行できることとし、さらに 4 日間の G-CSF による動員及び G+plerixafor 投与を行った。

有効性

主要評価項目の結果：主要 ITT 集団において、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 NHL 患者の割合は、G＋plerixafor 群が G＋placebo 群と比べて有意に高かった（それぞれ 59.3%及び 19.6%、推定される治療効果 39.7%、$p < 0.001$）。欧州医薬品庁（EMA）指定の複合評価項目については、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達し、かつ PMN 及び PLT の生着が成功した患者の割合は G＋plerixafor 群が G＋placebo 群と比べて高かった（それぞれ 84.0%及び 43.2%、推定される治療効果 40.8%、$p < 0.001$）。

副次評価項目の結果：主要 ITT 集団において、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 群が G＋placebo 群と比べて高かった（それぞれ 86.7%及び 47.3%、推定される治療効果 39.4%、$p < 0.001$）。CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した期間（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。初回アフェレーシス実施の前日から実施直前までの 24 時間に、G+plerixafor 群では末梢血 CD34 陽性細胞数（平均値）が 6.1 倍増加し、G + placebo 群では 1.9 倍増加した（$p < 0.001$）。生着が成功した患者数、PMN 又は PLT の生着までの期間及び移植細胞の定着性は投与群間で同様であった。フォローアップ 12 か月の全生存率は、G + plerixafor 群 88.0%及び G + placebo 群 87.2%であった。

レスキュー療法：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。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。

安全性：安全性評価項目は、有害事象（AE）の発現率、生着不全を含む重篤な有害事象（SAE）、既往歴、並びに臨床検査値及びバイタルサインパラメータにおける変化であった。
結果：主要安全性解析対象集団で、動員及び投与／アフェレーシス期間（治験薬が投与された期間）において、発現率が G + placebo 群に比べて G + plerixafor 群で高く、投与群間で差が大きかったのは、下痢（G + plerixafor 群 43.3%、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 24.7%、G + placebo 群 18.6%）であった。これらの AE の多くは軽度又は中等度であった。Period 1 において治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された主な AE（いずれかの群で 5%以上の患者に発現した事象、G + plerixafor 群での発現率が高い順に示す）は、下痢、注射部位紅斑、悪心、頭痛、骨痛、注射部位そう痒感、錯感覚、腹痛、及び鼓腸であった。これらの因果関係ありと判断された事象は、G + plerixafor 群の方が G + placebo 群に比べて多く認められた。大量化学療法及び幹細胞移植を含む治験期間後半に認められた事象は、大量化学療法の副作用として知られる事象及び移植後に予想される事象とほぼ一致した。死亡数、死亡時期又は死因、あるいは治験薬の投与中止に至った AE について、投与群間に注目すべき差は認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインの変化は G + plerixafor 群と G + placebo 群で同様であった。レスキュー療法を受けた患者の安全性の結果は、主要安全性解析対象集団の結果と同様であった。
結論：本治験では、G + placebo 群に比べて G + plerixafor 群で、自家移植に必要な目標数の CD34 陽性細胞を動員することができた NHL 患者の割合が有意に高く、また目標数の到達に要したアフェレー

シスの日数も有意に少なかった。移植に必要な目標数の CD34 陽性細胞が採取され、かつ生着が成功した患者は G＋placebo 群に比べて G＋plerixafor 群で有意に多かった。G＋plerixafor により動員された造血幹細胞は、G＋placebo により動員された細胞と同様に、PMN 及び PLT の早期生着並びに定着を可能とした。胃腸関連の事象及び注射部位反応の発現率は、G＋plerixafor 群が G＋placebo 群に比べて高かった。これらの AE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。本治験での AE データと臨床検査及びバイタルサインの結果を総合すると、CD34 陽性細胞の動員及び採取を目的とした plerixafor 240 μg/kg と G-CSF の併用投与は、自家造血幹細胞移植を受ける NHL 患者において良好な忍容性があることが示された。

2.1.4　ACT12781 試験

ACT12781 試験は、自家造血幹細胞移植に適格な日本人 NHL 患者を対象とする第 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。本治験の目的は、国内における承認の裏付けとして、日本人 NHL 患者における plerixafor 240 μg/kg の有効性、安全性及び PK（任意）を評価することであった。本治験では、G＋plerixafor は G 単独と比較して、より多くの CD34 陽性細胞を動員し、より少ない日数で採取できるという仮説を立てた。ランダム化された患者に、朝 G-CSF 400 μg/m^2/日を 4 日間皮下投与し、動員を行った。4 日目の夜、割り当てられた治験薬を投与した（すなわち、G＋plerixafor 群には plerixafor 240 μg/kg を皮下投与し、G 単独群には投与を行わなかった）。

有効性：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。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。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（中央値）は、G＋plerixafor 群で 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。

安全性：安全性解析対象集団で、1 件以上の AE が G＋plerixafor 群 81.3%（13/16 名）、G 単独群 75.0%（12/16 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 1 件以上の AE が G＋plerixafor 群 75.0%（12/16 名）、G 単独群 68.8%（11/16 名）に認められた。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。G＋plerixafor 群で SAE 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。G＋plerixafor 群で 2 名以上に認められた主な AE（発現率が高い順に示す）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。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。

結論：本治験では、G 単独群に比べて G + plerixafor 群で自家移植に必要な目標数の CD34 陽性細胞を動員することができた NHL 患者の割合が高く、目標数の到達に要したアフェレーシスの日数が少なかった。本治験で認められた plerixafor の安全性プロファイルは、本剤で知られているものと一致した。日本人患者において安全性に関する特別な懸念は確認されなかった。

2.2 参考資料

2.2.1 AMD3100-2101 試験

AMD3100-2101 試験は、自家幹細胞移植に適格な NHL 患者又は MM 患者を対象とする第 2 相、多施設共同、非盲検、クロスオーバー試験であった。患者は G + plerixafor 及び G 単独の両方の動員レジメンを受け、間に休薬期間を設けた。G + plerixafor 動員レジメンでは、4 日間の G-CSF 導入期に続いて G + plerixafor を投与し、6 時間後にアフェレーシスを実施した。最大 4 日又は CD34 陽性細胞が目標数 5×10^6 cells/kg 以上に到達するまで行った。G 単独動員レジメンでは、4 日間の G-CSF 導入期に続いて G 単独を投与し、6 時間後にアフェレーシスを実施した。最大 4 日又は CD34 陽性細胞が目標数 5×10^6 cells/kg 以上に到達するまで行った。クロスオーバー投与終了後、大量化学療法を実施し、G + plerixafor により動員されたアフェレーシス採取物を移植した。12 か月までフォローアップを行った。

本治験では、8 名を組み入れた後、plerixafor の投与量を 160 µg/kg から 240 µg/kg へ増量し、G-CSF 導入期を 3 日から 4 日へ変更した。当初の試験のデザインは、患者を 2 つの投与順序（最初に G + plerixafor 続いて G 単独、又はその逆の投与順序）のうちいずれか 1 つにランダムに割り付けるランダム化、クロスオーバーであった。12 名を組み入れた後、ランダム化を中止し、残りの 13 名は最初に G 単独動員レジメンを受けた。

有効性：主要目的は、G + plerixafor レジメンによる動員後に採取された CD34 陽性細胞数（cells/kg）と G 単独レジメンによる動員後に採取された細胞数の差を評価することであった。NHL 患者（15 名）で、採取された CD34 陽性細胞の総数（平均値）は G + plerixafor レジメン 5.8×10^6 cells/kg、G 単独レジメン 2.8×10^6 cells/kg であった（$p = 0.011$、対応のある t-検定）。MM 患者（10 名）で、採取された CD34 陽性細胞の総数（平均値）は G + plerixafor レジメン 10.4×10^6 cells/kg、G 単独レジメン 6.3×10^6 cells/kg であった（$p < 0.001$、対応のある t-検定）。すべての患者（25 名）で、採取された CD34 陽性細胞の総数（平均値）は G + plerixafor レジメン 7.7×10^6 cells/kg、G 単独レジメン 4.2×10^6 cells/kg であった（$p < 0.001$、対応のある t-検定）。全体で、CD34 陽性細胞数が目標とする 5×10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、G + plerixafor レジメン 20/25 名（80.0%）（NHL 10/15 名［66.7%］、

MM 10/10 名［100.0%］）、G 単独レジメン 8/25 名（32.0%）（NHL 3/15 名［20.0%］、MM 5/10 名［50.0%］）であった。CD34 陽性細胞が移植可能な最小数 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、G + plerixafor レジメン 25/25 名（100.0%）、G 単独レジメン 16/25 名（64.0%）であった。また注目すべきことに、G 単独では CD34 陽性細胞の動員が困難であった 9 名（4 日間の投与／アフェレーシスで採取された CD34 陽性細胞数が 2 × 10^6 cells/kg 未満）において、G + plerixafor レジメンにより造血幹細胞移植が可能な CD34 陽性細胞数（2 × 10^6 cells/kg）に到達した。

アフェレーシス 2 日で目標細胞数に到達した患者は、G + plerixafor レジメン 15/25 名（60.0%）（NHL 8/15 名［53.3%］、MM 7/10 名［70.0%］）、G 単独レジメン 4/25 名（16.0%）（NHL 1/15 名［6.7%］、MM 3/10 名［30.0%］）であった。G + plerixafor により動員されたアフェレーシス採取物の移植により PMN の生着が成功したのは、100.0%（20/20 名）（NHL 11/11 名、MM 9/9 名）で PMN 生着までの期間（中央値）は 10.5 日、PLT の生着が成功したのは、95%（19/20 名）（NHL 10/11 名、MM 9/9 名）で PLT 生着までの期間（中央値）は 17 日であった。NHL 患者 1 名（03-325）は PMN の生着後、PLT の生着前に敗血症により死亡した。12 か月までフォローアップされた 14 名すべての患者で移植細胞が定着した。すべての患者では、G + plerixafor 投与で、plerixafor 初回投与直前からアフェレーシス初回実施直前までに末梢血 CD34 陽性細胞数（中央値）が 2.9 倍増加した（NHL 3.7 倍、MM 2.3 倍）。

安全性：安全性評価項目には、AE、身体的検査、バイタルサイン、注射部位の評価、併用薬の調査及び安全性に関する臨床検査値を含めた。結果：治験期間中、1 件以上の AE が 25 名すべての患者に認められた。動員及び投与／アフェレーシス期間（period 1）に発現したすべての AE を記録することとしたため、ほとんどの AE がこの期間に認められた。AE の大多数は軽度及び中等度であった。胃腸障害及び局所注射部位反応は、G 単独レジメンと比較して G + plerixafor レジメンで多かった。本治験において、SAE が 6 名（24.0%）に 9 件認められた。period 1 では、SAE が 3 名（いずれも最初に G 単独レジメンを受けた）に 4 件認められた。これら 4 件の SAE のうち 3 件は plerixafor 投与前（例えば、G 単独投与又は休薬期間）に発現した。残りの 1 件は G 単独レジメンで発現した事象の継続と考えられた。後半の期間に認められた SAE には、大量化学療法及び幹細胞移植を実施した患者によく見られる感染症や胃腸障害が含まれた。すべての SAE は、治験責任医師により治験薬投与との因果関係なしと判断された。SAE として報告された生着不全はなかった。治験薬の投与中止に至った AE（菌血症、咳嗽及び咽頭紅斑）が 1 名に認められた（患者はクロスオーバーの G 単独投与を継続し、終了まで治験に参加した）。治験期間中、死亡（敗血症）が 1 件報告された。バイタルサイン又は安全性に関する臨床検査値に対する G + plerixafor の明らかな有害作用（adverse effects）は認められなかった。

結論：本治験では、NHL 患者及び MM 患者の両疾患群ともに、G + plerixafor 動員レジメンは G 単独動員レジメンに比べて有効であり、CD34 陽性細胞がより多く採取され、より少ないアフェレーシスの日数で CD34 陽性細胞の目標細胞数及び移植可能な最小数に到達した。G 単独では造血幹細胞の動員が困難であった 9 名において、G + plerixafor により CD34 陽性細胞が移植可能な最小数に到達し、G

+ plerixafor レジメンの顕著な臨床的有用性が示された。G + plerixafor により動員された細胞の移植で、PMN の生着は 100%、PLT の生着は 95%で成功した（1 名で PMN の生着が遅延したが、PLT の生着前に敗血症により死亡した）。安全性データから、CD34 陽性細胞の動員及び採取を目的とした G + plerixafor は、自家造血幹細胞移植を受ける NHL 患者及び MM 患者において良好な忍容性があることが示された。

2.2.2 AMD3100-2102 試験

AMD3100-2102 試験は、自家末梢血造血幹細胞移植に適格な MM 患者を対象とする第 2 相、非盲検試験であった。動員不良が確定している患者（すなわち、過去に動員を試みたが十分な CD34 陽性細胞［通常は 2 × 10^6 cell/kg 以上］を採取できなかった）又は動員不良が予測される患者を対象とした。治験実施医療機関の標準手順に従って G-CSF（10 μg/kg）単独又は化学療法 + G-CSF のいずれかの動員レジメンを実施して動員を行った。その後、plerixafor 240 μg/kg/日を夜投与し、10～11 時間後に G-CSF（10 μg/kg）投与及びアフェレーシスを実施した。本レジメンを最大 7 日連続で繰り返した。投与／アフェレーシス期間終了後、大量化学療法を実施し、G + plerixafor により動員された細胞を移植した。移植後 12 か月までフォローアップを行った。

本治験では、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。20 名のうち 8 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、すべての患者で末梢血 CD34 陽性細胞数は動員不良と一致することが示された。

有効性：plerixafor の有効性は、末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数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る。

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。幹細胞移植は 20 名のうち 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。

安全性：1 件以上の AE が 20 名すべての患者に認められた。全体で、主な AE（40%を超える患者に発現）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。動員及び投与／アフェレーシス期間（Period 1）において、治験治療との

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。大量化学療法、移植及び移植後から生着まで（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）は治験治療との因果関係ありと判断された。生着後（Period 3）からタンデム移植を実施した患者の 2 回目の移植後の生着後（Period 5）に認められたすべての AE は、治験治療との因果関係なしと判断された。SAE が 8 名に 25 件認められた。治験治療との因果関係ありと判断された SAE はなかった。主な SAE は、粘膜の炎症（3 名）、肺炎（2 名）、敗血症（2 名）、心房細動（2 名）及び心筋梗塞（2 名）であった。いずれの SAE も大量化学療法開始後である period 2 から period 5 に認められた。移植後のフォローアップ期間に死亡が 3 件報告されたが、治験治療との関連ありと判断されたものはなかった。AE により 1 名が治験薬投与を中止したが、当該 AE の重症度は軽度で、治験治療との因果関係なし（脚ブロック及び徐脈）又は恐らく因果関係なし（多汗症）と判断された。10 名から採取した 50 本の試料に基づいて腫瘍細胞の動員を評価した。患者 5 の初回採取物において κ 細胞が 2%で DNA インデックスが 1、λ 細胞が 1%で DNA インデックスが 1 であったことを除いて、軽鎖制限を伴う細胞が 1%を超す採取物は認められなかった。異数性の DNA 含量を示す形質細胞は認められなかった。分析の感度は中等度（末梢血中の異常形質細胞が 1%）であったが、G + plerixafor による末梢血造血幹細胞の動員で腫瘍細胞の著しい混入は認められなかった。

結論 : 動員不良が確定している MM 患者及び動員不良が予測される MM 患者を対象に、末梢血幹細胞の動員を目的として G + plerixafor を投与した本治験の安全性所見には、G-CSF による動員とアフェレーシスで既に知られている潜在的リスクであるため予測可能な AE が含まれた。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。治験治療との因果関係ありと判断された主な AE は、注射部位に関連する事象であった。15/20 名（75.0%）が治験中に採取した細胞のみを使用したことから、G-CSF 動員レジメンに plerixafor を追加することで、自家移植に十分な数の CD34 陽性細胞を採取できるという結果が得られた。全体で、1 回又は 2 回の移植が 17 名に対して行われた。PMN の生着がすべての患者で確認され、移植後 12 か月の評価を実施した 12 名全員において、移植細胞の定着が確認された。本治験の結果から、G + plerixafor 投与は自家造血幹細胞移植に適格であるが、動員不良が確定している又は動員不良が予測される MM 患者において有効である可能性が示された。

2.2.3 MOZ00808 試験

MOZ00808 試験は、NHL 患者、HL 患者又は MM 患者を対象に plerixafor の安全性及び有効性を検討する第 3b 相、多施設共同、非盲検、単群試験であった。ほとんどの臨床試験では、G-CSF として filgrastim が用いられたが、本治験は別の G-CSF 製剤（lenograstim）を選択することができた唯一の試験であった。過去に幹細胞動員ができなかった又は 2 回以上の自家移植あるいはいずれかの同種幹細胞移植を受けた患者は除外された。

G-CSF 初回投与前 30 日以内に適格性を審査した。組入れの適格性を最終的に判断するため、G-CSF 初回投与前 7 日以内にベースラインの臨床検査を実施した。患者は G-CSF（10 µg/kg を毎朝皮下投与）と plerixafor（240 µg/kg を夜に皮下投与、G-CSF 投与 4 日目から開始）からなる幹細胞の動員レジメン

を受けた。各 plerixafor 投与と各アフェレーシス開始の間隔が 10～11 時間となるタイミングで plerixafor が投与された。患者は plerixafor の夜投与、翌朝の G-CSF 投与、続いてアフェレーシスの実施を最大 5 日、CD34 陽性細胞を 5 × 10^6 cells/kg 以上（MM 患者では 6 × 10^6 cells/kg 以上）採取するまで継続した。最後のアフェレーシスに続いて、移植前大量化学療法が行われ、最後のアフェレーシスから 2 か月以内に、採取した末梢血幹細胞の移植が実施された。移植後 12 か月までフォローアップを行い、安全性及び有効性の評価のため 100 日、6 か月及び 12 か月に来院した。

本治験では、自家末梢血幹細胞移植を実施予定の MM（90 名）、NHL（25 名）又は HL（3 名）と診断された成人患者 118 名に plerixafor を投与した。118 名のうち 113 名は自家末梢血幹細胞移植を初めて受ける予定であり、5 名は 2 回目の移植を受ける予定であった。患者の大多数（93%）は白人で、年齢は 22～71 歳の範囲であった。88 名（70%）が治験を完了し、89 名（75%）がフォローアップ 12 か月の評価を完了した。

有効性 : 全体で CD34 陽性細胞が最小数 2 × 10^6 cells/kg 以上に到達した患者は 110/118 名（93%）で、アフェレーシスの日数の中央値は 1 日（範囲：1～3 日）であった。CD34 陽性細胞が最適な目標採取数（NHL 患者及び HL 患者で 5 × 10^6 cells/kg 以上、MM 患者で 6 × 10^6 cells/kg 以上）に到達した患者は、NHL 患者 12/25 名（48%）、HL 患者 2/3 名（67%）、MM 患者 80/90 名（89%）で、アフェレーシスの日数の中央値は 1 日（範囲：1～4 日）であった。移植を受けた 105 名のうち PMN が生着した患者は 100/105 名（95%）で中央値は 14 日（範囲：9～61 日）、PLT が生着した患者は 103/105 名（98%）で中央値は 18 日（範囲：0～61 日）であった。生着までの期間は本患者集団において予測される範囲内であったが、移植後 22 日以内に PMN の生着が確認されなかった患者は 18 名、移植後 22 日以内に PLT の生着が確認されなかった患者は 31 名であった。移植細胞の定着が確認された患者は、移植後 100 日の評価で 97/100 名、6 か月の評価で 96/99 名、12 か月の評価で 85/89 名であった。

安全性 : 118 名のうち 45 名（38%）に TEAE が認められた。最も多かった TEAE は多い順に、下痢（9 名）、悪心（7 名）及び骨痛（5 名）であった。TEAE の重症度は、大多数がグレード 1 又はグレード 2 であった。全体で治験治療との因果関係ありと判断された TEAE は 24/118 名（20%）に認められ、主な事象は多い順に、下痢（8 名）、注射部位紅斑（4 名）、悪心（4 名）、注射部位反応（3 名）、腹痛（2 名）、嘔吐（2 名）であった。治験治療との因果関係ありと判断された TEAE の重症度は、大多数がグレード 1 又はグレード 2 であったが、治験治療との因果関係ありと判断されたグレード 3 又はグレード 4 の事象が 5 名に認められ、その内訳は心筋梗塞（1 名）、骨髄腫再発（1 名）、注射部位反応（1 名）白血球増加症及び PMN 数増加（1 名）並びに処置合併症（1 名）であった。死亡が 4 名で報告され、いずれも plerixafor の最終投与から 46 日以降であった。TESAE が 5 名に認められ、その内訳は骨髄腫の発現（グレード 5）、心筋梗塞（グレード 3）、医療機器（ヒックマン・ライン）関連感染（グレード 2）血中マグネシウム減少（グレード 2）及び深部静脈血栓症（グレード 1）であった。治験薬との関連ありと判断された SAE が 3 名に認められ、その内訳は心筋梗塞（1 名、MM）、血中マグネシウ

ム減少（1 名、NHL）、骨髄腫再発（1 名、MM）であった。治験治療の投与中止又は変更に至った TEAE が 2 名に認められた。治験治療の投与中断に至った PLT 数減少が 1 名に認められた。

結論：全体で、本治験の安全性プロファイルは、主に動員、アフェレーシス、大量化学療法及び移植術に関連した事象からなり、下痢、悪心、錯感覚、局所注射部位反応、疲労、骨痛、頭痛、不眠症、低血圧、臨床検査異常、血球減少が含まれた。本治験で認められた一部の事象（下痢、悪心、嘔吐、鼓腸、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、浮動性めまい等）は、過去に実施された第 3 相試験で G-CSF と plerixafor を併用投与した患者において、より高い発現率で認められた。本治験で G + plerixafor の安全性プロファイルが確立された。本治験では、目標細胞数の採取に到達した NHL 患者の割合が第 3 相試験で認められた割合に比べてわずかに低かったが、MM 患者又は NHL 患者の大多数は G + plerixafor による動員で移植に十分な細胞数が採取された。本治験の結果から、リンパ腫及び MM 患者の幅広い集団において G + plerixafor が有効に使用される可能性が示された。

2.2.4 AMD3100-3102 LTF

AMD3100-3102 LTF 試験は、第 3 相 AMD3100-3102 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）及び再発率を評価する長期フォローアップ（LTF）試験であった。本治験は観察試験であったため、治験薬は投与されなかった。臨床転帰について投与群間のあらゆる有意差を検討するため、本 LTF 試験の評価指標（OS、PFS 及び再発率）は、自家移植を目的とした造血幹細胞動員時における骨髄からの腫瘍細胞の動員という潜在的に有害な結果をもたらすリスクの代替指標のひとつとして用いられた。

有効性：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 の評価で、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。AMD3100-3102 試験の治療に対する全再発率及び最良効果は、本治験では副次評価項目とした。全再発率は、plerixafor 群（60%）でプラセボ群（42%）より高かった。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。限られた数の患者から得られた AMD3100-3102 試験の治療に対する最良効果は、プラセボ群と plerixafor 群で同様であり、最も多く認められた反応は完全寛解（CR）であった。

疾患進行の解析においては、疾患進行の判断日や発現日について、実際のデータとフォローアップ期間中に報告されたデータとの間にいくつかの問題点があった。主に 2 つの要因（病勢の進行の正確な日付の報告がなかったこと、患者が受けた追加的治療についての一貫したデータがなかったこと）が存在したため、結果の解釈に難しい部分があった。追加的治療の開始は、病勢の進行の交絡因子であり、結果的に PFS 解析に不均衡を生じさせ、PFS 解析結果にバイアスを生じた可能性は否定できない。しかし、すべての治療をイベントのひとつとして扱った「composite（triple）endpoint」解析は、

無治療生存時間と解釈でき、その解析の結果では両群間に有意差はなかった（Log rank p = 0.752、Wilcoxon p = 0.944）。

安全性：本治験は、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。本治験で、死亡及び疾患進行を有効性パラメータとした。

結論：結論として、臨床転帰についてプラセボ群と plerixafor 群間のあらゆる有意差を検討する目的でデザインされた本観察試験で、AMD3100-3102 試験の plerixafor 投与は、プラセボを投与された患者群と比べて患者の長期的な転帰に対する影響を示さなかった。PFS で認められた統計学的に有意でない差は、フォローアップ期間中に一部の患者で実施された維持療法など、患者の疾患進行を遅らせたと考えられる交絡因子による結果の可能性があった。

2.2.5 AMD3100-3101 LTF

AMD3100-3101 LTF 試験は、第 3 相 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）及び再発率を評価する長期フォローアップ（LTF）試験であった。本治験は観察試験であったため、治験薬は投与されなかった。

有効性：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）。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。

3101-LTF 試験においても 3102-LTF 試験と同様に、疾患進行の解析においては、疾患進行の判断日や発現日について、実際のデータとフォローアップ期間中に報告されたデータとの間にいくつかの問題点があった。しかし、すべての治療をイベントのひとつとして扱った「composite（triple）endpoint」解析は、無治療生存時間と解釈でき、その解析の結果では両群間に有意差はなかった（Log rank p = 0.702、Wilcoxon p = 0.836）。

安全性：本治験は、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。本治験で、死亡及び疾患進行を有効性パラメータとした。

結論：結論として、臨床転帰についてプラセボ群と plerixafor 群間のあらゆる有意差を検討する目的でデザインされた本観察試験で、AMD3100-3101 試験の plerixafor 投与は、プラセボを投与された患者群と比べて患者の長期的な転帰に対する影響を示さなかった。

2.2.6 MOZ11809

MOZ11809 試験は、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）についてを PK、PD、有効性及び安全性を比較した第 4 相試験、多施設共同、非盲検、比較試験であった。本試験は、米国での承認申請後に行われた Clinical Pharmacology Review において、NHL 患者を対象にした海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）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く、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があるとの報告を受けて計画された。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。

有効性：有効性は CD34 陽性細胞の目標数 5 × 10^6 cells/kg 以上に達した患者数により評価し、目標細胞数を採取した患者の割合は、固定用量群では 60%（18/30 名）、体重換算用量群では 54.8%（17/31 名）であった。この投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（有意水準 0.05、p = 0.395）。これらの有効性の結果は、FDA が懸念した主要試験（AMD3100-3101 試験）における CD34 陽性細胞 5 ×10^6 cells/kg 以上を達成した患者の割合 59.3%（89/150 名）と一致した。

主要評価項目の $AUC_{0\text{-}10}$ で評価した体重換算用量群に対する固定用量群の相対的全身曝露量について、参照用量（体重換算用量群）に対する試験用量（固定用量群）の平均値の相対比は 1.43（90%信頼区間：1.32～1.54）であった。90%信頼区間はあらかじめ定めた同等限界 0.70～1.43 内には含まれなかった。固定用量群の方が plerixafor 曝露量が高かったが、Day 4～Day 5 の末梢 CD34 陽性細胞の増加倍数について固定用量群と体重換算用量群の間に有意な変動は認められなかった。また、CD34 陽性細胞数（cells/kg）の中央値も両群間で同程度であった。

安全性：固定用量群及び体重換算用量群の安全性プロファイルは類似しており、Treatment-emergent AE（TEAE）の発現割合は同程度で、未知の AE は認められなかった。体重換算用量群の 3 名には治験治療と因果関係がないと判断された Treatment-emergent SAE（TESAE）が認められた。2 名は疾患の悪化及び 1 名がグレード 3 の蜂巣炎であった。本治験中に死亡は認められなかった。本治験で得られた安全性プロファイルは plerixafor の既知の安全性プロファイルと一致していた。

結論：目標とする CD34 陽性細胞 5 ×10^6 cells/kg 以上を達成した患者の割合及び全身曝露量は、参照用量として示した体重換算用量よりも固定用量を投与された患者でわずかに高かったが、両投与方法の有効性については、統計学的に有意な差は認められなかった。両群の安全性プロファイルも同様であったことから、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る。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　被験者の内訳

海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）及び国内第 2 相試験（ACT13710 試験）の被験者の内訳を表 4 及び表 5 に示す。

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（表 4）。

表 4 - 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）の被験者の内訳 - 有効性解析対象集団

STUDY 3102, Multiple Myeloma										
	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 148					G + Placebo N = 154				
Phase	**(1a)**	**(1b)**	**(2a)**	**(2b)**	**(3)**	**(1a)**	**(1b)**	**(2a)**	**(2b)**	**(3)**
Completed, n (%)										
Yes	144 (97.3)	142 (98.6)	142 (100)	142 (100)	129 (90.8)	150 (97.4)	136 (90.7)	136 (100)	136 (100)	121 (89.0)
No	4 (2.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (9.2)	4 (2.6)	14 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (11.0)
If No, Reason for Study Discontinuation [N (%)]										
Unacceptable AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intercurrent Illness	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Elective Withdrawal	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
Patient Died	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.4)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
Failed Mobilisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)
Entered Rescue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.5)	4 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.9)

The number of patients in each phase was used as the denominator to calculate the percentages in the next phase.
(1a) = G-CSF Mobilisation.; (1b) = Treatment/Apheresis.; (2a) = Pre-transplant Chemotherapy (includes patients who received tandem transplant); (2b) = Transplantation (includes patients who received tandem transplant); (3) = Post-transplant/Follow-up (includes patients who received tandem transplant).
Source: CSR 3102 Table 10-1

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（表 5）。

表 5 - 国内第 2 相試験（ACT13710 試験）の被験者の内訳-有効性解析対象集団

	G + Plerixafor (N=7)	**G (N=7)**
Randomized and not treated patients	0	0
Randomized and treated patients	7 (100%)	7 (100%)
Did not complete the study treatment during the initial period	2 (28.6%)	0
Subject's request for treatment discontinuation	1 (14.3%)	0
Reason for treatment discontinuation		
Adverse event	0	0
Lack of efficacy	0	0
Poor compliance to protocol	0	0
Other reasons	2 (100%)	0
Re-challenged patients	0	1 (14.3%)
Did not complete the study treatment during the rescue period	0	1 (14.3%)
Subject's request for treatment discontinuation	0	1 (14.3%)
Reason for treatment discontinuation during the rescue period		
Adverse event	0	0
Lack of efficacy	0	0
Poor compliance to protocol	0	0
Other reasons	0	1 (100%)

Note: % will be calculated using the number of randomized patients as denominator and the number of discontinued patients in the initial treatment period and the rescue period as denominator for the discontinued reasons for the corresponding period.
PGM=PRODOPS/GZ316455/ACT13710/CSR/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf (28JUL2015 - 12:42)

海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）及び国内第 2 相試験（ACT12781 試験）の被験者の内訳を表 6 及び表 7 に示す。

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 うち 142（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（表 6 ）。

表 6 - 海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）の被験者の内訳 - 有効性解析対象集団

	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 150					G + Placebo N = 148				
Phase	(1a)	(1b)	(2a)	(2b)	(3)	(1a)	(1b)	(2a)	(2b)	(3)
Completed, n (%)										
Yes	147 (98.0)	135 (91.8)	135 (100)	135 (100)	112 (83.0)	142 (95.9)	82 (57.7)	82 (100)	82 (100)	68 (82.9)
No	3 (2.0)	12 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (17.0)	6 (4.1)	60 (42.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (17.1)
If No, Reason for Study Discontinuation, n (%)										
Unacceptable AE	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Intercurrent Illness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Elective Withdrawal	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patient Died	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (11.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (13.4)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Failed Mobilization	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Entered Rescue	0 (0.0)	10 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	52 (36.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

The number of patients in each phase was used as the denominator to calculate the percentages in the next phase.
Note: In this table, patients who entered the rescue procedure are considered having discontinued from the study during Treatment/Apheresis.
(1a) = G-CSF Mobilization.(1b) = Treatment/Apheresis.(2a) = Pre-transplant Chemotherapy.(2b) = Transplantation.(3) = Post-transplant/Follow-up.
Source: CSR 3101 Table 10-1

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（表 7）。

表 7 - 国内第 2 相試験（ACT12781 試験）の被験者の内訳-有効性解析対象集団

	G + Plerixafor (N=16)	**G (N=16)**
Randomized and not treated patients	0	0
Randomized and treated patients	16 (100%)	16 (100%)
Did not complete the study treatment during the initial period	3 (18.8%)	5 (31.3%)
Subject's request for treatment discontinuation	2 (12.5%)	1 (6.3%)
Reason for treatment discontinuation		
Adverse event	1 (33.3%)	2 (40.0%)
Lack of efficacy	0	0
Poor compliance to protocol	0	0
Other reasons	2 (66.7%)	3 (60.0%)
Re-challenged patients	0	5 (31.3%)
Did not complete the study treatment during the rescue period	0	3 (18.8%)
Subject's request for treatment discontinuation	0	2 (12.5%)
Reason for treatment discontinuation during the rescue period		
Adverse event	0	1 (33.3%)
Lack of efficacy	0	0
Poor compliance to protocol	0	0
Other reasons	0	2 (66.7%)

Note: % will be calculated using the number of randomized patients as denominator, the number of discontinued patients in the initial treatment period as denominator for the discontinued reasons in the initial period, and the number of discontinued patients in the rescue period as denominator for the discontinued reasons in the rescue period.
PGM=PRODOPS/GZ316455/ACT12781/CSR/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t_i.rtf (25APR2016 - 9:12)

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 8 ～表 15 に示す。

3.2.1 人口統計学

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。

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。

表 8 - 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 -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%)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_r_t_mm3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_mm3102_i.rtf (31JUL2015 - 8:39)

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。

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。

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は同様であった。

表 9 - 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 -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%)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_r_t_nhl3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:57)

3.2.2 患者特性

AMD3100-3102 試験：

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投与群間で同様であった（96%～97%）。

ACT13710 試験：

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 10 - 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 -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)**
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%)
Current remission status [n(%)]				
Number	7	7	148	154
1st CR	1 (14.3%)	0	11 (7.4%)	18 (11.7%)
1st PR	6 (85.7%)	7 (100%)	129 (87.2%)	126 (81.8%)
2nd CR	0	0	0	0
2nd PR	0	0	8 (5.4%)	10 (6.5%)

	ACT13710		AMD3100-3102	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=148)	G + Placebo (N=154)
Time from initial diagnosis to randomization (month)				
Number	7	7	147	153
Mean (SD)	6.00 (3.13)	4.48 (1.26)	10.68 (16.52)	11.54 (16.89)
Median	5.59	4.24	7.00	7.00
Min : Max	2.6 : 12.5	3.5 : 7.0	3.0 : 162.0	2.0 : 145.0

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_pat_r_t_mm3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_pat_r_t_mm3102_i.rtf (31JUL2015 - 8:48)

表 11 - 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 患者の前化学療法-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)
Prior surgery therapy regimen [n (%)]				
Number	7	7	148	154
Yes	0	0	147 (99.3%)	153 (99.4%)
No	7 (100%)	7 (100%)	1 (0.7%)	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%)
Prior radiation therapy [n (%)]				
Number	7	7	148	154
Yes	0	0	40 (27.0%)	47 (30.5%)
No	7 (100%)	7 (100%)	106 (71.6%)	106 (68.8%)
Missing	0	0	2 (1.4%)	1 (0.6%)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_priortherapy_r_t_mm3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_priortherapy_r_t_mm3102_i.rtf (04AUG2015 - 10:18)

AMD3100-3101 試験：

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：

大多数の患者がステージ III 及び IV であった。すべての患者が完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）で、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患者特性は同様であった。

表 12 - 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 -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)
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%)
Current remission status [n(%)]				
Number	16	16	150	148
1st CR	3 (18.8%)	10 (62.5%)	51 (34.0%)	44 (29.7%)
1st PR	4 (25.0%)	3 (18.8%)	26 (17.3%)	19 (12.8%)
2nd CR	7 (43.8%)	1 (6.3%)	30 (20.0%)	29 (19.6%)
2nd PR	2 (12.5%)	2 (12.5%)	43 (28.7%)	54 (36.5%)
Missing	0	0	0	2 (1.4%)
Time from initial diagnosis to randomization (month)				
Number	16	16	148	146
Mean (SD)	24.21 (26.80)	10.84 (13.57)	24.22 (27.13)	24.27 (28.26)
Median	14.44	5.93	12.50	13.00
Min : Max	2.8 : 89.2	3.3 : 45.6	4.0 : 136.0	3.0 : 151.0

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_pat_r_t_nhl3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_pat_r_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:56)

表 13 - 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 患者の前化学療法-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)
Prior surgery therapy regimen [n (%)]				
Number	16	16	150	148
Yes	1 (6.3%)	3 (18.8%)	149 (99.3%)	148 (100%)
No	15 (93.8%)	13 (81.3%)	1 (0.7%)	0
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%)
Prior radiation therapy [n (%)]				
Number	16	16	150	148
Yes	2 (12.5%)	2 (12.5%)	25 (16.7%)	29 (19.6%)
No	14 (87.5%)	14 (87.5%)	125 (83.3%)	118 (79.7%)
Missing	0	0	0	1 (0.7%)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_priortherapy_r_t_nhl3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_priortherapy_r_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:57)

3.2.3 その他の被験者特性

AMD3100-3102 試験：

AMD3100-3102 試験のベースラインのその他の被験者特性について、両投与群間に差はなかった。

ACT13710 試験：

ACT13710 試験のベースラインのその他の被験者特性については、G + Plerixafor 群の CD34 陽性細胞数及び好中球数が G 単独群に比べて低かったことを除いて、2 群間で同様であった。

また、AMD3100-3102 試験に比べて、CD34 陽性細胞数、好中球数（G + Plerixafor 群のみ）、クレアチニンクリアランス並びに体重が低かった。

表 14 - 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 -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)
Venous CD34+ cells (cells/uL)				
Number	7	7	129	129
Mean (SD)	12.7 (4.0)	23.6 (16.2)	32.1 (43.0)	34.0 (42.8)
Median	13.5	16.7	22.0	20.1
Min : Max	7 : 18	6 : 48	0 : 324	3 : 243
Calcium (mmol/L)				
Number	7	7	131	127
Mean (SD)	2.261 (0.054)	2.232 (0.134)	2.283 (0.105)	2.294 (0.103)
Median	2.250	2.200	2.275	2.275
Min : Max	2.18 : 2.33	2.08 : 2.48	2.03 : 2.58	2.08 : 2.53
Hemoglobin (g/L)				
Number	7	7	136	137
Mean (SD)	121.7 (12.1)	115.4 (12.3)	127.6 (13.5)	129.2 (13.8)
Median	121.0	116.0	128.0	128.0
Min : Max	105 : 141	99 : 131	90 : 161	82 : 156
Neutrophils (10^9/L)				
Number	7	7	128	123
Mean (SD)	2.807 (0.994)	5.509 (2.860)	3.815 (2.243)	4.310 (6.129)
Median	2.498	4.440	3.237	3.450
Min : Max	1.81 : 4.24	2.67 : 10.53	0.00 : 15.90	1.00 : 67.00
Creatinine clearance (mL/min)				
Number	7	7	145	151
Mean (SD)	90.0 (39.7)	81.9 (18.4)	107.1 (42.8)	107.8 (39.8)
Median	80.5	87.9	103.5	101.1
Min : Max	52 : 146	61 : 110	0 : 255	2 : 222
Body weight (kg)				
Number	7	7	147	151
Mean (SD)	58.91 (13.12)	62.74 (19.16)	84.84 (18.25)	85.99 (19.39)
Median	57.40	65.90	85.30	84.15
Min : Max	45.2 : 85.0	36.2 : 92.5	47.7 : 137.2	53.1 : 183.0

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_oth_r_t_mm3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_oth_r_t_mm3102_i.rtf (31JUL2015 - 8:55)

AMD3100-3101 試験：

AMD3100-3101 試験のベースラインのその他の被験者特性について、両投与群間に差はなかった。

ACT12781 試験：

ACT12781 試験のベースラインのその他の被験者特性については、G + Plerixafor 群の CD34 陽性細胞数及び好中球数が G 単独群に比べて低かったことを除いて、2 群間で同様であった。

また、AMD3100-3101 試験に比べて、CD34 陽性細胞数、好中球数（G + Plerixafor 群のみ）、クレアチニンクリアランス並びに体重が低かった。

表 15 - 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 -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)
Neutrophils (10^9/L)				
Number	16	16	134	122
Mean (SD)	2.591 (1.424)	3.293 (1.863)	3.955 (2.005)	3.977 (3.400)
Median	2.246	2.539	3.325	3.253
Min : Max	1.53 : 7.55	1.70 : 8.00	1.24 : 14.44	0.25 : 37.00
Venous CD34+ cells (cells/uL)				
Number	16	16	132	124
Mean (SD)	7.0 (6.0)	11.1 (9.7)	12.0 (12.1)	12.5 (18.5)
Median	6.3	10.0	7.6	7.9
Min : Max	0 : 22	1 : 35	0 : 60	0 : 154
Creatinine clearance (mL/min)				
Number	16	16	147	143
Mean (SD)	82.9 (16.3)	102.1 (49.3)	110.9 (39.4)	110.3 (46.7)
Median	83.7	88.8	105.2	102.5
Min : Max	57 : 108	51 : 264	37 : 238	39 : 377
Body weight (kg)				
Number	16	16	150	145
Mean (SD)	61.61 (13.57)	62.64 (13.33)	87.76 (19.82)	87.86 (20.25)
Median	60.90	61.65	85.46	86.40
Min : Max	39.0 : 91.8	35.6 : 94.0	44.0 : 159.6	46.0 : 178.0

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_oth_r_t_nhl3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_oth_r_t_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:56)

3.3 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（表 2及び表 3 参照）。

- 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）

3.3.1 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 陽性細胞数の採取に到達した患者の割合を表 16、 表 18、表 18 及び表 19 に示す。

3.3.1.1 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 cell/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（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 16 - ACT 13710 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)

3.3.1.2 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 17 - 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)

3.3.1.3 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（1.2.1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 18 - 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 19 - 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%)

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	G alone (N=16)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=148)
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)

3.3.2 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 20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。

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 21 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 20 - 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 (95% CI)[a]				
Apheresis day 1	0.143 (0.000 to 0.402)	0.000 (0.000 to 0.000)	0.542 (0.460 to 0.623)	0.173 (0.113 to 0.234)
Apheresis day 2	0.829 (0.524 to 1.000)	0.000 (0.000 to 0.000)	0.779 (0.707 to 0.852)	0.353 (0.277 to 0.430)
Apheresis day 3	0.829 (0.524 to 1.000)	0.000 (0.000 to 0.000)	0.868 (0.798 to 0.938)	0.489 (0.407 to 0.571)
Apheresis day 4	0.829 (0.524 to 1.000)	0.000 (0.000 to 0.000)	0.868 (0.798 to 0.938)	0.559 (0.475 to 0.643)
Adjusted Hazard ratio (95% CI)[b]			2.539 (1.874 to 3.441)	

	ACT13710		AMD3100-3102	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=144)	G + Placebo (N=150)
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.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/eff_aphday6_r_t_mm3102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aphday6_r_t_mm3102_i.rtf (31JUL2015 - 12:58)

表 21 - 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 alone (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
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

	ACT12781		AMD3100-3101	
	G + Plerixafor (N=16)	**G alone (N=16)**	**G + Plerixafor (N=147)**	**G + Placebo (N=142)**
Apheresis day 4	9	1	89	29
Estimates of cumulative success probability (95% CI)[a]				
Apheresis day 1	0.125 (0.000 to 0.287)	0.000 (0.000 to 0.000)	0.279 (0.206 to 0.351)	0.042 (0.009 to 0.075)
Apheresis day 2	0.250 (0.038 to 0.462)	0.071 (0.000 to 0.206)	0.491 (0.409 to 0.573)	0.142 (0.085 to 0.200)
Apheresis day 3	0.500 (0.255 to 0.745)	0.071 (0.000 to 0.206)	0.577 (0.494 to 0.661)	0.216 (0.142 to 0.291)
Apheresis day 4	0.600 (0.337 to 0.863)	0.071 (0.000 to 0.206)	0.656 (0.572 to 0.740)	0.242 (0.162 to 0.322)
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.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/eff_aphday5_r_t_nhl3101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aphday5_r_t_nhl3101_i.rtf (27SEP2016 - 3:48)

3.3.3 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 22 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 22 - 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

	ACT13710		AMD3100-3102[a]	
	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	G + Plerixafor (N=122)	G + Placebo (N=123)
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 23 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 23 - 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

	ACT12781		AMD3100-3101[a]	
	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	G + Plerixafor (N=131)	G + Placebo (N=124)
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)

3.4 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。詳細は[Module 2.7.6.2.9、Module 2.7.6.2.12]及び CSR に示す。

3.4.1 移植及び移植細胞の生着率

3.4.1.1 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（表 24）。

表 24 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における HSC 移植を受けた患者の要約- ITT 集団 -

	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 148	**G + Placebo N = 154**
Total Patients Transplanted	142	136
Reached ≥ 2 x 10^6 CD34+ cells/kg in Fewer than 4 Apheresis Days	139	127
Did Not Reach 2 x 10^6 in Fewer than 4 Apheresis Days	3	9
Received Additional Mobilisation and Reached ≥ 2 x 10^6 CD34+ cells/kg According to Central Laboratory	0	5
Did Not Reach 2 x 10^6 cells/kg According to Central Laboratory	2	3
Received Additional Mobilisation and Did Not Reach 2 x 10^6 CD34+ cells/kg According to Central Laboratory	1	1
Total Patients Not Transplanted	6	18
Withdrawn from Study During G-CSF Mobilisation	4	4
Withdrawn from Study During Treatment/Apheresis	2	7
Entered Rescue Procedure	0	7

Source: CSR 3102 Table 11-9

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 （表 25 ）。

表 25 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における HSC 移植を受けた患者の要約- ITT 集団 -

	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 150	**G + Placebo N = 148**
Total Patients Transplanted	135	82
Reached ≥ 2 x 10^6 CD34+ cells/kg in Fewer than 4 Apheresis Days	129	65
Did Not Reach 2 x 10^6 cells/kg in Fewer than 4 Apheresis Days	6	16
Received Additional Mobilisation and Reached ≥ 2 x 10^6 CD34+ cells/kg According to Central Laboratory	2	8
Did Not Reach 2 x 10^6 cells/kg According to Central Laboratory	0	1
Total Patients Not Transplanted	15	66
Withdrawn from Study During G-CSF Mobilisation	3	6
Withdrawn from Study During Treatment/Apheresis	2	8
Entered Rescue Procedure	10	52

Source: CSR 3101 Table 11-9

3.4.1.2 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の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 (3)(4)。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（表 26）。

表 26 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における PMN 生着までの期間- ITT 集団 -

	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 142	G + Placebo N = 136
Number of Patients who Underwent Transplantation	142	136
Patients Who Met PMN Engraftment Criteria, n (%)		
Yes	141 (99.3)	136 (100.0)
No	1 (0.7)[a]	0
Median Time to PMN Engraftment (Days)	11.0	11.0
Analysis 1[b]		
Plerixafor: Placebo Hazard Ratio ($\theta_{M:P}$)	1.0	
95% CI of $\theta_{M:P}$	(0.8, 1.3)	
p-value	0.69	
Analysis 2[c]		
Plerixafor: Placebo Hazard Ratio ($\theta_{M:P}$)	1.0	
95% CI of $\theta_{M:P}$	(0.8, 1.3)	
p-value	0.40	

Note: Engraftment was defined as PMN counts ≥ 0.5 x 10^9/L for 3 consecutive days or ≥ 1.0 x 10^9/L for 1 day.
[a] Patient B* died prior to engrafting (due to septic shock)
[b] Analysis 1 – Point estimate of $\theta_{M:P}$ and 95% CI based on the Cox proportional hazards regression fitted with term for treatment and baseline PLT count. P-value is from logrank test.
[c] Analysis 2 – Point estimate of $\theta_{M:P}$ and 95% CI based on the Cox proportional hazards regression fitted with terms for treatment and study centre. P-value is from logrank test stratified by study centre.
Source: CSR 3102 Table 11-10

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（表 27）。

表 27 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における PMN 生着までの期間- ITT 集団 -

	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 135	**G + Placebo N = 82**
Number of Patients who Underwent Transplantation	135	82
Patients Who Met PMN Engraftment Criteria, n (%)		
Yes	135 (100)	82 (100)
No	0 (0.0)	0 (0.0)
Median Time to PMN Engraftment (Days)	10.0	10.0
Analysis 1[a]		
Plerixafor:Placebo Hazard Ratio ($\theta_{M:P}$)	1.1	
95% CI of $\theta_{M:P}$	0.8, 1.5	
p-value	0.36	
Analysis 2[b]		
Plerixafor:Placebo Hazard Ratio ($\theta_{M:P}$)	1.1	
95% CI of $\theta_{M:P}$	0.8, 1.5	
p-value	0.12	

Note: Includes all randomized patients not receiving Rituxan, receiving study treatment, and receiving a transplant.
Note: PMN engraftment was defined as PMN counts ≥ 0.5 x 10^9/L for 3 consecutive days or ≥ 1.0 x 10^9/L for 1 day.
[a] Analysis 1 – Point estimate of $\theta_{M:P}$ and 95% CI based on the Cox proportional hazards regression fitted with term for treatment. P-value is from logrank test.
[b] Analysis 2 – Point estimate of $\theta_{M:P}$ and 95% CI based on the Cox proportional hazards regression fitted with terms for treatment and study center. P-value is from logrank test stratified by study center.
Source: CSR 3101 Table 11-10

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（表 28）。

表 28 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における PLT 生着までの期間- ITT 集団 -

	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 142	G + Placebo N = 136
Number of Patients who Underwent Transplantation	142	136
Patients Who Met PLT Engraftment Criteria, n (%)		
Yes	141 (99.3)	135 (99.3)
No	1 (0.7)[a]	1 (0.7)[b]
Median Time to PLT Engraftment (Days)	18.0	18.0
Analysis 1[c]		
Plerixafor: Placebo Hazard Ratio ($\theta_{M:P}$)	0.9	
95% CI of $\theta_{M:P}$	(0.7, 1.1)	
p-value	0.18	
Analysis 2[d]		
Plerixafor: Placebo Hazard Ratio ($\theta_{M:P}$)	0.9	
95% CI of $\theta_{M:P}$	(0.7, 1.1)	
p-value	0.88	

Note: Engraftment was defined as PLT counts ≥ 20 x 10^9/L for the first of 7 consecutive days without receiving a transfusion in the prior 7 days.
[a] Patient B* died prior to engrafting (due to septic shock, CSR 3102).
[b] Patient [redacted] died prior to engrafting (due to septic shock, CSR 3102).
[c] Analysis 1 – Point estimate of $\theta_{M:P}$ and 95% confidence interval based on the Cox proportional hazards regression fitted with term for treatment and baseline PLT count. P-value is from logrank test.
[d] Analysis 2 – Point estimate of $\theta_{M:P}$ and 95% CI based on the Cox proportional hazards regression fitted with terms for treatment and study centre. P-value is from logrank test stratified by study centre.
Source: CSR 3102 Table 11-11

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（表 29）。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

表 29 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における PLT 生着までの期間- ITT 集団 -

	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 135	G + Placebo N = 82
Number of Patients who Underwent Transplantation	135	82
Patients Who Met PLT Engraftment Criteria, n (%)		
Yes	132 (97.8)	81 (98.8)
No	3 (2.2)[a]	1 (1.2)[b]
Median Time to PLT Engraftment (Days)	20.0	20.0
Analysis 1[c]		
Plerixafor:Placebo Hazard Ratio ($\theta_{M:P}$)	1.1	
95% CI of $\theta_{M:P}$	0.8, 1.4	
p-value	0.63	
Analysis 2[d]		
Plerixafor:Placebo Hazard Ratio ($\theta_{M:P}$)	1.1	
95% CI of $\theta_{M:P}$	0.8, 1.4	
p-value	0.86	

Note: Includes all randomized patients not receiving Rituxan, receiving study treatment, and receiving a transplant.
Note: PLT engraftment was defined as PLT counts ≥ 20 x 10^9/L for the first of 7 consecutive days without receiving a transfusion in the prior 7 days.
[a] Patients R* and S* died before engrafting (due to sepsis and cerebrovascular accident, respectively). Patient [redacted] engrafted after more than 4 months.
[b] Patient [redacted] died before engrafting (due to parietal intraparenchymal hemorrhage).
[c] Analysis 1 – Point estimate of $\theta_{M:P}$ and 95% CI based on the Cox proportional hazards regression fitted with term for treatment. P-value is from logrank test.
[d] Analysis 2 – Point estimate of $\theta_{M:P}$ and 95% CI based on the Cox proportional hazards regression fitted with terms for treatment and study center. P-value is from logrank test stratified by study center.
Source: CSR 3101 Table 11-11

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

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

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]）。

3.4.2　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（表 30）。

表 30 - AMD3100-3102 試験の MM 患者における移植細胞の定着を維持した患者の割合

- ITT 集団（調整解析） -

	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 142	G + Placebo N = 136	p-values		
			(1)[a]	(2)[b]	(3)[c]
Graft Durability at 100 Days, n (%)			0.70	0.56	0.62
N	142	136			
Yes	140 (98.6)	133 (97.8)			
No[d]	2 (1.4)	3 (2.2)			
Estimate of Treatment Effect (Δ)[e]	0.8				
95% CI of Δ[e]	-2.3, 3.9				
Graft Durability at 6 Months, n (%)					
N	135[f]	127[f]	0.92	0.77	0.95
Yes	133 (98.5)	125 (98.4)			
No[g]	2 (1.5)	2 (1.6)			
Estimate of Treatment Effect (Δ)[e]	0.1				
95% CI of Δ[e]	-2.9, 3.1				
Graft Durability at 12 Months, n (%)					
N	128[h]	120[h]	0.98	0.87	0.96
Yes	127 (99.2)	119 (99.2)			
No[i]	1 (0.8)	1 (0.8)			
Estimate of Treatment Effect (Δ)[e]	0.1				
95% CI of Δ[e]	-2.2, 2.3				

No = did not meet graft durability criteria or had missing data at the assessment time (e.g., visit outside of time window or not done, patient died before visit).
Note: Patients who did not have haematology data to assess graft durability during the specified time period were defined as durable if there was a durable graft at a later time; otherwise, patients were defined as graft failures at 100 days and missing at 6 and 12 months.
[a] Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline PLT count (< 200,000/dL versus ≥ 200,000/dL).
[b] Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by study centre.
[c] Pearson chi-square test.
[d] No includes patients who did not meet laboratory criteria OR had missing data at the assessment time (i.e., visit outside of time window, laboratory analysis not done, or patient died before visit).
The G + plerixafor patients with 'no' at 100 days: Patient B* and Patient C* (both died prior to visit).
The G + placebo patients with 'no' at 100 days: [redacted] (missing laboratory data and 'no' at Month 6, died prior to Month 12 visit), [redacted] (missing laboratory data and withdrew), [redacted] (died prior to visit).
[e] Δ = % plerixafor minus % placebo for patients meeting durability criteria.
[f] Number of patients with laboratory data at Month 6.
G + plerixafor patients without data at Month 6: Patients [redacted] (missing data), Patient B* (died), Patient C* (died), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), Patient F* (died).
G + placebo patients without data at Month 6: [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (died), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (died), [redacted] (died).
[g] Based on laboratory data.
The G + plerixafor patients with 'no' at Month 6: Patient D*, [redacted].
The G + placebo patients with 'no' at Month 6: [redacted], [redacted].
[h] Number of patients with laboratory data at Month 12.
G + plerixafor patients without data at Month 12 include those listed at Month 6 (see footnote f) plus the following: Patient A* (died), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), Patient D* (died), [redacted] (missing data), Patient G* (died).
G + placebo patients without data at Month 12 include those listed at Month 6 (see footnote f) plus the following: [redacted] (died), [redacted] (died), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data).
[i] Based on laboratory data.
The G+ plerixafor patients with 'no' at Month 12: [redacted]. Did not meet hematological durability criteria at 12 month visit. Investigator commented that patient has chronic EBV+ virus on Rituxan and antiviral medication with blood cell counts returning to normal; not a graft failure. Graft assessed as durable by investigator at 12 month visit; patient completed study.
The G + placebo patients with 'no' at Month 12: [redacted]. Did not meet hematological durability criteria at 12 month visit. Completed the study; lab abnormalities attributed to disease progression (additional chemotherapy for MM received prior to Month 12). Graft rated as durable by investigator.
Source: CSR 3102 Table 11-13

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（表 31 ）。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

表 31 - AMD3100-3101 試験の NHL 患者における移植細胞の定着を維持した患者の割合- ITT 集団（調整解析） -

	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 135[a]	G + Placebo N = 82[a]	p-values (1)[b]	p-values (2)[c]
Graft Durability at 100 Days, n (%)			0.67	0.92
N	135	82		
Yes	128 (94.8)	78 (95.1)		
No[d]	7 (5.2)	4 (4.9)		
Estimate of Treatment Effect (Δ)[e]	-0.3			
95% CI of Δ[e]	-6.3, 5.7			
Graft Durability at 6 Months, n (%)			0.7	0.57
N	123[f]	78[f]		
Yes	120 (97.6)	77 (98.7)		
No[g]	3 (2.4)	1 (1.3)		
Estimate of Treatment Effect (Δ)[e]	-1.2			
95% CI of Δ[e]	-4.9, 2.5			
Graft Durability at 12 Months, n (%)			0.56	0.28
N	112[h]	65[h]		
Yes	110 (98.2)	65 (100.0)		
No[i]	2 (1.8)	0 (0.0)		
Estimate of Treatment Effect (Δ)[e]	-1.8			
95% CI of Δ[e]	-4.2, 0.7			

[a] All non-Rescue patients who underwent transplant.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel test blocked by study center.

[c] Pearson chi-square test.

[d] No includes patients who did not meet laboratory criteria OR had missing data at the assessment time (ie, visit outside of time window, laboratory analysis not done, or patient died before visit);); see Section 9.5.1.9.3 of this report for full definition

The G+plerixafor patients with 'no' at 100-days: [redacted] (outside of window), Patient N* (confirmed by labs), Patient P* (died prior to visit), Patient Q* (received EPO within month prior to visit), Patient R* (died prior to visit), Patient S* (died prior to visit), Patient T* (died prior to visit),

The G+placebo patients with 'no' at 100-days: [redacted] (died prior to visit), [redacted] (died prior to visit), [redacted] (missing lab data and 'no' at Month 6, died prior to Month 12), [redacted] (died prior to visit).

[e] Δ = % plerixafor minus % placebo for patients meeting durability criteria.

[f] Number of patients with laboratory data at Month 6.

G+Plerixafor patients without data at Month 6: Patients Patient I* (died), [redacted] (missing), [redacted] (lost to follow-up), Patient J* (died), Patient K* (died), Patient N* (died), [redacted] (withdrew), Patient P* (died), Patient R* (died), Patient S* (died), Patient T* (died), Patient W* (died).

G+Placebo patients without data at Month 6: [redacted] (died), [redacted] (died), [redacted] (died), [redacted] (died).

[g] Based on laboratory data.

The G+plerixafor patients with 'no' at Month 6: Patient Q*, [redacted], Patient V*.

The G+placebo patients with 'no' at Month 6: [redacted].

[h] Number of patients with laboratory data at Month 12.

G+Plerixafor patients without data at Month 12 include those listed at Month 6 (see footnote f) plus the following: Patient H* (died), [redacted] (lost to follow-up), [redacted] (lost to follow-up), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), Patient O* (died), Patient Q* (died), Patient V* (died), [redacted] (missing data)

G+Placebo patients without data at Month 12 include those listed at Month 6 (see footnote f) plus the following: [redacted] (died), [redacted] (missing data), [redacted] (died), [redacted] (died), [redacted] (missing data), [redacted] (withdrew), [redacted] (died), [redacted] (missing data), [redacted] (died), [redacted] (died), [redacted] (missing data), [redacted] (missing data), [redacted] (lost to follow-up),.

[i] Based on laboratory data.

The G+plerixafor patients with 'no' at Month 12: Patient L*, [redacted].

Source: CSR 3101 Table 11-13

3.4.3 生存率、無増悪期間及び再発率

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）を評価する観察長期追跡（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（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（表 34）。

なお、本治験は、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。

表 32 - 全生存期間 - Primary Population - Stratified by Treatment Group　AMD3100-3102LTF 試験

Statistics	Placebo (N=142)	Plerixafor (N=152)	Total (N=294)	Log-Rank p-value	Wilcoxon p-value
Number of Patients with an OS Event, N (%)	35 (25)	41 (27)	76 (26)	0.936	0.970
Number of Patients Censored, N (%)	107 (75)	111 (73)	218 (74)		
KM 25th Percentile, (95% CI) (months)	38.29 (26.84, 48.49)	40.86 (31.32, 51.84)	38.98 (31.84, 45.36)		
KM 50th Percentile, (95% CI) (months)	64.24 (64.24, NE)	NE	NE		
KM 75th Percentile, (95% CI) (months)	NE	NE	NE		
KM 12 month OS Probability, (95% CI)	0.96 (0.91, 0.98)	0.95 (0.90, 0.98)	0.95 (0.92, 0.97)		
KM 24 month OS Probability, (95% CI)	0.87 (0.79, 0.92)	0.87 (0.79, 0.92)	0.87 (0.82, 0.91)		
KM 36 month OS Probability, (95% CI)	0.77 (0.67, 0.84)	0.77 (0.69, 0.84)	0.77 (0.71, 0.82)		
KM 48 month OS Probability, (95% CI)	0.67 (0.57, 0.76)	0.70 (0.60, 0.77)	0.69 (0.62, 0.75)		
KM 60 month OS Probability, (95% CI)	0.64 (0.53, 0.73)	0.64 (0.54, 0.72)	0.64 (0.57, 0.70)		

a Primary Population includes all Full Analysis Set patients that did not receive post-transplant cyto-reductive chemotherapy (FAS-Non-Cyto-Reductive).

KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable; OS = Overall Survival

Note: An OS Event is defined as a report of death due to any cause.

Note: Patients without an OS Event are censored on the date last known to be alive.

Note: 95% Confidence Intervals are constructed using the log-log transformation method.

Note: Percentages are based on the total number of patients in the column (N).

Note: Patients exposed to plerixafor, including all rescue patients, are in the plerixafor group; patients not exposed to plerixafor but exposed to placebo are in the placebo group.

Source: CSR3102LTF Table 10-1

表 33 - 無増悪生存期間- Primary Population - Stratified by Treatment Group AMD3100-3102LTF 試験

Statistics	Placebo (N=142)	Plerixafor (N=152)	Total (N=294)	Log-Rank p-value	Wilcoxon p-value
Number of Patients with a PFS Event, N (%)	70 (49)	102 (67)	172 (59)	0.061	0.138
Number of Patients Censored, N (%)	72 (51)	50 (33)	122 (41)		
KM 25th Percentile, (95% CI) (months)	17.99 (13.95, 21.97)	16.15 (13.22, 19.84)	17.07 (15.07, 19.84)		
KM 50th Percentile, (95% CI) (months)	34.14 (25.07, 38.98)	26.22 (22.86, 33.19)	29.84 (25.23, 34.31)		
KM 75th Percentile, (95% CI) (months)	NE	47.50 (38.32,59.77)	56.05 (43.95, NE)		
KM 12 month PFS Probability, (95% CI)	0.88 (0.81, 0.92)	0.83 (0.76, 0.88)	0.85 (0.80, 0.89)		
KM 24 month PFS Probability, (95% CI)	0.63 (0.53, 0.72)	0.57 (0.48, 0.65)	0.60 (0.53, 0.66)		
KM 36 month PFS Probability, (95% CI)	0.46 (0.35, 0.55)	0.38 (0.30, 0.47)	0.42 (0.35, 0.48)		
KM 48 month PFS Probability, (95% CI)	0.34 (0.25, 0.44)	0.24 (0.17, 0.32)	0.28 (0.22, 0.35)		
KM 60 month PFS Probability, (95% CI)	0.30 (0.21, 0.40)	0.17 (0.10, 0.24)	0.23 (0.17, 0.29)		

a Primary Population includes all Full Analysis Set patients that did not receive post-transplant cyto-reductive chemotherapy (FAS-Non-Cyto-Reductive).

KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable; PFS = Progression-Free Survival

Note: A PFS Event is defined as a report of disease progression, disease relapse, or death due to any cause.

Note: Patients without a PFS Event are censored on the date last known to be alive and progression/relapse-free.

Note: 95% Confidence Intervals are constructed using the log-log transformation method.

Note: Percentages are based on the total number of patients in the column (N).

Note: Patients exposed to plerixafor, including all rescue patients, are in the plerixafor group; patients not exposed to plerixafor but exposed to placebo are in the placebo group.

Source: CSR3102 LTF Table 10-3

表 34 - 再発率- Primary Population - Stratified by Treatment Group AMD3100-3102LTF 試験

Variable/Statistics	Placebo (N=142)	Plerixafor (N=152)	Total (N=294)
Overall Relapse Rate, N (%)	59 (42)	91 (60)	150 (51)

a Primary Population includes all Full Analysis Set patients that did not receive post-transplant cyto-reductive chemotherapy (FAS-Non-Cyto-Reductive).

Note: Overall relapse rate is defined as the number of patients that reported disease progression or disease relapse (including deaths due to progression or relapse) divided by the total number of patients in the column (N).

Note: Patients exposed to plerixafor, including all rescue patients, are in the plerixafor group; patients not exposed to plerixafor but exposed to placebo are in the placebo group.

Source: CSR3102 LTF Table 10-7

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）（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（表 37）。

なお、本治験は、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。

表 35 - 全生存期間 - Primary Population - Stratified by Treatment Group　AMD3100-3101LTF 試験

Statistics	Placebo (N=88)	Plerixafor (N=201)	Total (N=289)	Log-Rank p-value	Wilcoxon p-value
Number of Patients with an OS Event, N (%)	32 (36)	61 (30)	93 (32)	0.273	0.308
Number of Patients Censored, N (%)	56 (64)	140 (70)	196 (68)		
KM 25th Percentile, (95% CI) (months)	19.01 (12.47, 29.54)	29.28 (16.91, 45.30)	25.07 (17.17, 32.53)		
KM 50th Percentile, (95% CI) (months)	NE	NE	NE		
KM 75th Percentile, (95% CI) (months)	NE	NE	NE		
KM 12 month OS Probability, (95% CI)	0.85 (0.76, 0.91)	0.87 (0.81, 0.91)	0.86 (0.82, 0.90)		
KM 24 month OS Probability, (95% CI)	0.71 (0.59, 0.80)	0.78 (0.71, 0.83)	0.76 (0.70, 0.81)		
KM 36 month OS Probability, (95% CI)	0.61 (0.49, 0.72)	0.72 (0.65, 0.78)	0.69 (0.63, 0.74)		
KM 48 month OS Probability, (95% CI)	0.60 (0.48, 0.70)	0.68 (0.60, 0.74)	0.65 (0.59, 0.71)		
KM 60 month OS Probability, (95% CI)	0.56 (0.44, 0.67)	0.64 (0.56, 0.71)	0.62 (0.55, 0.68)		

a Primary Population includes all Full Analysis Set patients that did not receive Rituxan (FAS-Non-Rituxan).
KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable; OS = Overall Survival
Note: An OS Event is defined as a report of death due to any cause.
Note: Patients without an OS Event are censored on the date last known to be alive.
Note: 95% Confidence Intervals are constructed using the log-log transformation method.
Note: Percentages are based on the total number of patients in the column (N).
Note: Patients exposed to plerixafor, including all rescue patients, are in the plerixafor group; patients not exposed to plerixafor but exposed to placebo are in the placebo group.
Source: CSR3101LTF Table 10-1

表 36 - 無増悪生存期間- Primary Population - Stratified by Treatment Group　AMD3100-3101LTF 試験

Statistics	Placebo (N=88)	Plerixafor (N=201)	Total (N=289)	Log-Rank p-value	Wilcoxon p-value
Number of Patients with a PFS Event, N (%)	43 (49)	86 (43)	129 (45)	0.343	0.396
Number of Patients Censored, N (%)	45 (51)	115 (57)	160 (55)		
KM 25th Percentile, (95% CI) (months)	10.20 (6.05, 26.15)	11.94 (9.57, 18.03)	11.58 (9.64, 17.93)		
KM 50th Percentile, (95% CI) (months)	39.44 (27.80, NE)	NE	57.83 (36.74, NE)		
KM 75th Percentile, (95% CI) (months)	NE	NE	NE		

Statistics	Placebo (N=88)	Plerixafor (N=201)	Total (N=289)	Log-Rank p-value	Wilcoxon p-value
KM 12 month PFS Probability, (95% CI)	0.72 (0.62, 0.81)	0.75 (0.68, 0.80)	0.74 (0.69, 0.79)		
KM 24 month PFS Probability, (95% CI)	0.66 (0.55, 0.76)	0.66 (0.58, 0.72)	0.66 (0.60, 0.71)		
KM 36 month PFS Probability, (95% CI)	0.54 (0.42, 0.65)	0.58 (0.50, 0.65)	0.57 (0.50, 0.62)		
KM 48 month PFS Probability, (95% CI)	0.48 (0.36, 0.59)	0.54 (0.46, 0.61)	0.52 (0.46, 0.58)		
KM 60 month PFS Probability, (95% CI)	0.43 (0.31, 0.54)	0.50 (0.42, 0.58)	0.48 (0.41, 0.54)		

a Primary Population includes all Full Analysis Set patients that did not receive Rituxan (FAS-Non-Rituxan).
KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable; PFS = Progression-Free Survival
Note: A PFS Event is defined as a report of disease progression, disease relapse, or death due to any cause.
Note: Patients without a PFS Event are censored on the date last known to be alive and progression/relapse-free.
Note: 95% Confidence Intervals are constructed using the log-log transformation method.
Note: Percentages are based on the total number of patients in the column (N).
Note: Patients exposed to plerixafor, including all rescue patients, are in the plerixafor group; patients not exposed to plerixafor but exposed to placebo are in the placebo group.

Source: CSR3101 LTF Table 10-3

表 37 - 再発率- Primary Population - Stratified by Treatment Group AMD3100-3101LTF 試験

Variable/Statistics	Placebo (N=88)	Plerixafor (N=201)	Total (N=289)
Overall Relapse Rate, N (%)	31 (35)	66 (33)	97 (34)

a Primary Population includes all Full Analysis Set patients that did not receive Rituxan (FAS-Non-Rituxan).
Note: Overall relapse rate is defined as the number of patients that reported disease progression or disease relapse (including deaths due to progression or relapse) divided by the total number of patients in the column (N).
Note: Patients exposed to plerixafor, including all rescue patients, are in the plerixafor group; patients not exposed to plerixafor but exposed to placebo are in the placebo group.

Source: CSR3101 LTF Table 10-7

3.5 部分集団及び特別な状況下における有効性

3.5.1 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 (10)。

「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 (10)(11)。

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。幹細胞移植が 20 名のうち 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2.2.2項、[Module 2.7.6.2.16]及び 2102 試験 CSR[Module 5.3.5.2-2]に示す。

3.5.2　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（2.1.1項、[Module 2.7.6.2.9]及び AMD3100-3102 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（1.2.1 項参照）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 ACT13710 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（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及び生存率は、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。

3.5.3　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が概ね首尾一貫していた。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（表 38）。詳細は AMD3100-3102 試験 CSR[Module 5.3.5.1-2]）。

表 38 - 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に関するサブグループ解析 – 有効性解析対象集団 -

	G + Plerixafor (N=148)	G + Placebo (N=154)	Diff. (95%CI)
Age			
< 65	83 (72.2%)	46 (39.7%)	32.5% (20.4% to 44.6%)
>= 65	23 (69.7%)	7 (18.4%)	51.3% (31.3% to 71.2%)
Gender			
Male	74 (74.0%)	37 (34.6%)	39.4% (27.0% to 51.9%)
Female	32 (66.7%)	16 (34.0%)	32.6% (13.6% to 51.6%)
Body Weight			
=< 85	49 (68.1%)	28 (35.0%)	33.1% (18.0% to 48.1%)
> 85	57 (76.0%)	25 (35.2%)	40.8% (26.1% to 55.5%)
Race			
Caucasian	82 (70.1%)	42 (32.8%)	37.3% (25.7% to 48.9%)
African-American	15 (83.3%)	6 (42.9%)	40.5% (9.4% to 71.6%)
Asian	1 (100.0%)	0	-
Hispanic/Latino	8 (72.7%)	1 (25.0%)	47.7% (-2.2% to 97.7%)
Other	0	4 (80.0%)	-
Creatininice clearance			
=< 50 mL/min	3 (60.0%)	0	-
> 50 mL/min	102 (72.9%)	53 (36.1%)	36.8% (26.1% to 47.5%)
Liver function (Bilirubin)			
=< 1.5*ULN	105 (71.9%)	52 (34.4%)	37.5% (27.0% to 48.0%)
>1.5*ULN	0	0	-

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/eff_aphreach6_sub_r_t_3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aphreach6_sub_r_t_3102_i.rtf (24JUL2015 - 9:00)

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（表 39 ）。詳細は 3101 試験 CSR[Module 5.3.5.1-5]）。

表 39 - 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に関するサブグループ解析 - 有効性解析対象集団 -

	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=148)	Diff. (95%CI)
Age			
< 65	72 (61.5%)	23 (20.7%)	40.8% (29.2% to 52.4%)
>= 65	17 (51.5%)	6 (16.2%)	35.3% (14.5% to 56.1%)
Gender			
Male	62 (62.0%)	18 (17.6%)	44.4% (32.3% to 56.4%)
Female	27 (54.0%)	11 (23.9%)	30.1% (11.6% to 48.6%)
Body Weight			
=< 85	34 (47.2%)	12 (17.4%)	29.8% (15.2% to 44.4%)
> 85	55 (70.5%)	17 (22.4%)	48.1% (34.4% to 61.9%)
Race			
Caucasian	82 (60.3%)	28 (20.0%)	40.3% (29.7% to 50.9%)
African-American	4 (66.7%)	0	-
Asian	0	1 (50.0%)	-
Hispanic/Latino	2 (40.0%)	0	-
Other	1 (100.0%)	0	-
Creatininice clearance			
≤50 mL/min or missing	4 (66.7%)	2 (22.2%)	44.4% (-2.0% to 90.9%)
>50 mL/min	85 (59.0%)	27 (19.4%)	39.6% (29.2% to 50.0%)
Liver function (Bilirubin)			
≤1.5*ULN	88 (60.3%)	28 (19.4%)	40.8% (30.6% to 51.1%)
>1.5*ULN or missing	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0.0% (-60.0% to 60.0%)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/eff_aphreach5_sub_r_t_3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_aphreach5_sub_r_t_3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:59)

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　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。

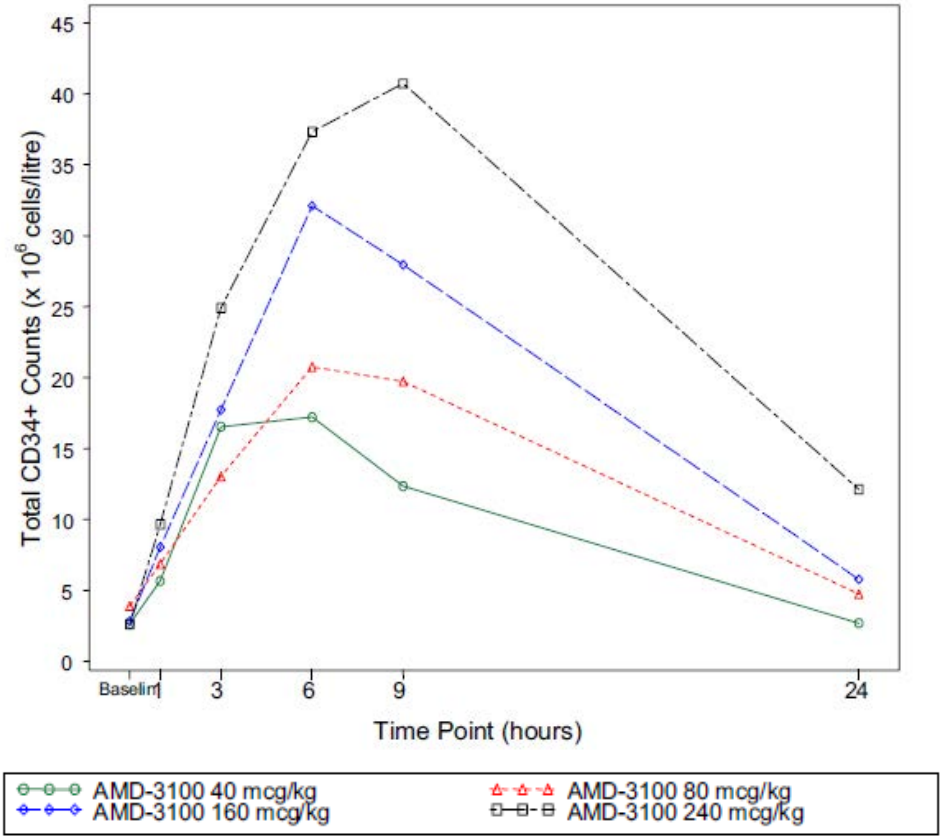
4.1.1　有効性（薬力学）

4.1.1.1　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（図 1）。

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）



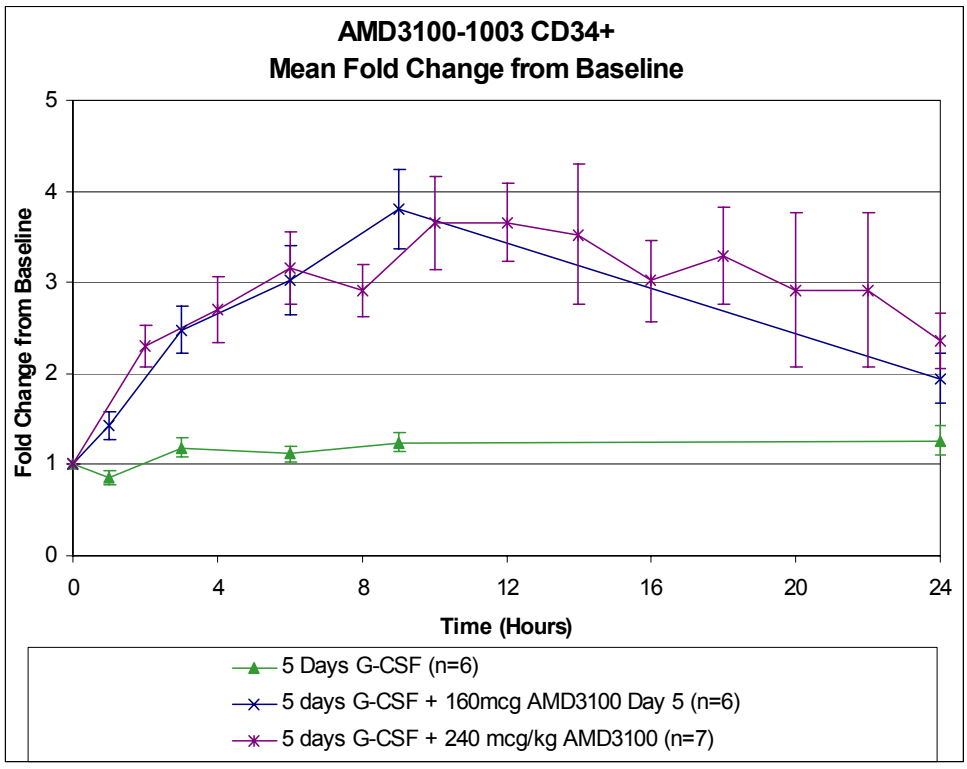
Source: AMD31001002 CSR, Figure 1

4.1.1.2 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（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（表 40）。

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.

表 40 - 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	G-CSF Alone Mean CD34+/kg per Apheresis	Plerixafor+G-CSF Mean CD34+/kg per Apheresis	Mean Fold-Increase Plerixafor+G-CSF vs G-CSF
160 µg/kg	2.15×10^6	3.78×10^6	1.82 ± 0.34
240 µg/kg	2.42×10^6	6.62×10^6	3.37 ± 0.85

Source: CSR2101 [M 5.3.5.2-1], 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].
Note: Mean ± standard deviation

4.1.2 安全性

Plerixafor 単独投与又は G-CSF と併用投与した試験（AMD3100-1002、-1003 及び-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]。

4.1.3 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 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。

4.1.4 腎機能障害患者での用量調節

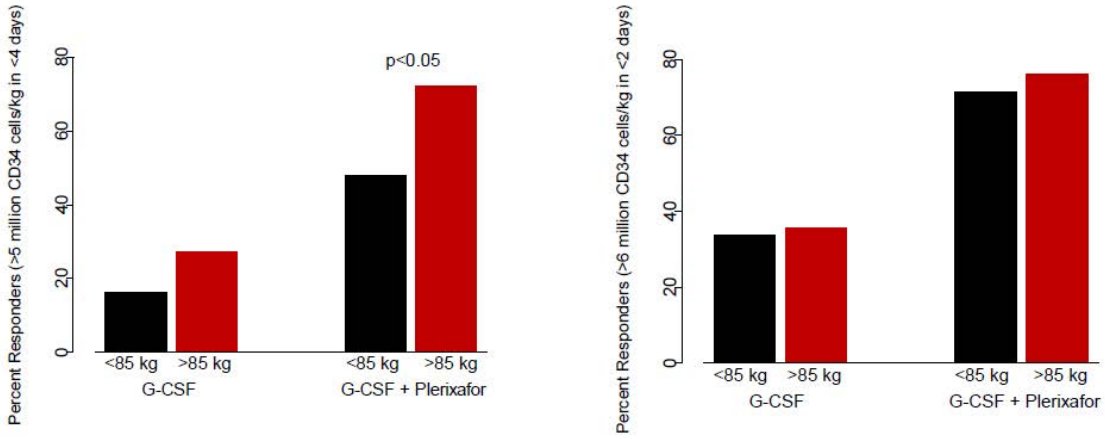
腎機能障害患者（CL_{CR} ≤50 mL/min）では、plerixafor の用量を腎機能正常被験者に plerixafor 240 µg/kg を投与したときと同程度の全身曝露量が得られる 160 µg/kg に plerixafor の用量を減量することが推奨された。この減量は安全性の観点からの推奨であり、アフェレーシスの細胞収量には影響しないものと考えられている（[Module 2.7.2.3.2.1.5]）。

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。

4.1.5 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ポピュレーション PK 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の 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に試験（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）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]）。

4.1.6　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、日本人健康被験者及び MM 患者 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（[Module 2.7.2.2.3.1.1]及び[Module 2.7.2.2.3.1.2]）。

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。

4.1.7 G-CSF の用法

4.1.7.1 異なる G-CSF 製剤の使用

大部分の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 41 及び表 42 に示す。NHL 及び HL 患者では CD34 陽性細胞数 ≥ 5 × 10^6 cells/kg、MM 患者では CD34 陽性細胞数 ≥ 6 × 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 41 - 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 を）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 42 - 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 を）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)

4.1.7.2 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（2101 CSR [Module 5.3.5.2-3]）。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。

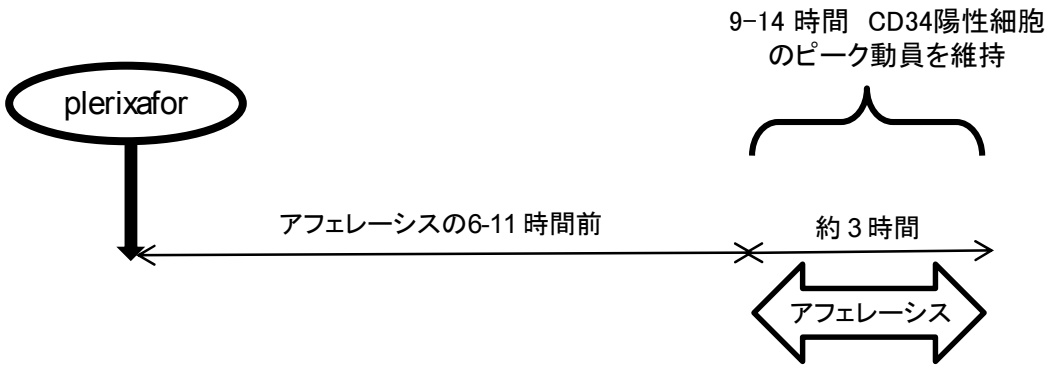
Plerixafor 240 µg/kg と G-CSF の併用時のアフェレーシスの細胞採取量について、G-CSF 導入期間の違い（3 日間と 4 日間）を直接比較したデータはないものの、4 日間導入後に plerixafor 240 µg/kg＋G-CSF を使用した場合の平均細胞数（N=17、 8.05 ×10^6 cells/kg）は、3 日間導入後に 160 µg/kg＋G-CSF を使用した場合の平均細胞数（N=7、 6.91 ×10^6 cells/kg）よりやや高い傾向であった(12)。

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、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。

4.1.8 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 AMD3100-1003 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、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、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（4.1.1.1項及び4.1.1.2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（4.1.7.2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(13)、これは、米国の承認用量 10 μg/kg に相当する。

4.1.9 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 を連日投与した後、G-CSF 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：

3. 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）
4. 本剤の投与は、G-CSF 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 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。
5. 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 160 kg に相当）を超える用量は検討していない。]
6. 腎障害のある患者での用量調節
7. 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 –

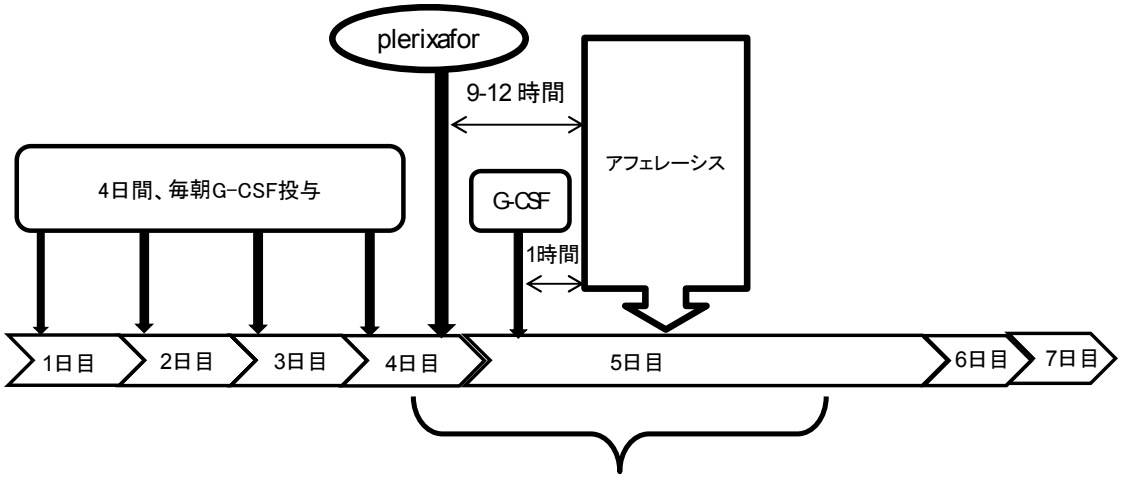
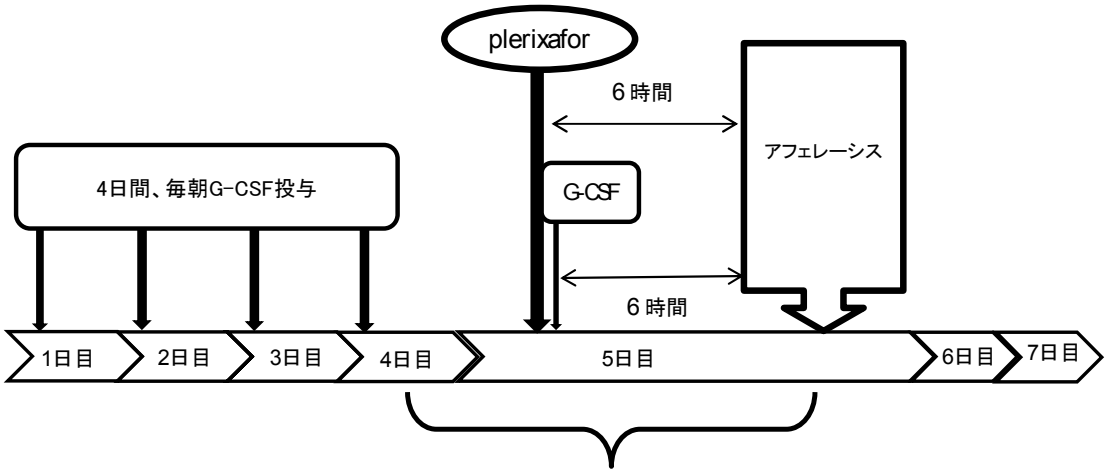


図 6 - 事例 2：アフェレーシスを G-CSF 投与開始から 5 日目の夕方に実施する場合 - AMD3100-2101 試験 –



5　効果の持続、耐薬性

本剤は長期に使用することを想定していないため、該当せず。

6　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。

7 参考文献

1. Andrews RG, Singer JW, 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.
2. Vogel W, Scheding S, Kanz L, Brugger W. Clinical Applications of CD34+ Peripheral Blood Progenitor Cells (PBPC). Stem Cells. 2000;18(2):87-92.
3. 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.
4. 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.
5. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzberg LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. J Hematotherapy. 1992;1(4):329-41.
6. 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.
7. Blystad AK, Delabie J, Kvaloy S, Holte H, Valerhaugen H, Ikonomou I, et al. Infused CD34 cell dose, but not tumour 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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

13. Filgrastim Japanese package insert

サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 338

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

表　目　次 6

図　目　次 9

略号と用語の定義 10

1　医薬品への曝露 12

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1　背景及び概観 12
1.1.2　安全性評価に使用した試験 14
1.1.2.1　試験の概観 14
1.1.3　評価方法 16
1.1.3.1　安全性評価項目 16
1.1.3.2　データ解析 17
1.2　全般的な曝露状況 20
1.2.1　被験者及び患者の内訳 20
1.2.2　曝露状況 28
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
1.3.1　人口統計学的特性 35
1.3.2　患者特性 39
1.3.3　その他の患者特性 39

2　有害事象 40

2.1　有害事象の解析 40
2.1.1　有害事象の概観 40
2.1.1.1　造血幹細胞動員及びアフェレーシス期（Period 1） 40
2.1.1.2　末梢血造血幹細胞移植プロセス 43
2.1.2　比較的よくみられる有害事象 47

2.1.2.1 造血幹細胞動員及びアフェレーシス期（Period 1） 47
2.1.2.2 末梢血造血幹細胞移植プロセス 58
2.1.3 死亡 77
2.1.3.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）及び国内第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験） 77
2.1.3.2 がん患者を対象としたその他の試験（AMD3100-2101 試験、AMD3100-2102 試験、AMD3100-C201 試験、MOZ00808 試験、AMD3100-1004 試験、MOZ11809 試験） 83
2.1.3.3 健康成人を対象としたその他の試験並びにがん患者以外の腎機能障害を有する患者を対象とした試験（MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験、AMD3100-1005 試験、AMD3100-1101 試験、MOZ00707 試験） 84
2.1.4 その他の重篤な有害事象 85
2.1.4.1 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）及び国内第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781） 85
2.1.4.2 がん患者を対象としたその他の試験（AMD3100-2101 試験、AMD3100-2102 試験、AMD3100-C201 試験、MOZ00808 試験、AMD3100-1004 試験、MOZ11809 試験） 100
2.1.4.3 健康成人を対象としたその他の試験並びにがん患者以外の腎機能障害を有する患者を対象とした試験（MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験、AMD3100-1005 試験、AMD3100-1101 試験、MOZ00707 試験） 102
2.1.5 その他の重要な有害事象 102
2.1.5.1 投与中止に至った有害事象 102
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 105
2.2 個別有害事象の文章による説明 105
3 臨床検査値の評価 106
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 159
4.1 バイタルサイン（心拍数及び血圧） 159
4.2 心電図 161
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 162
5.1 注意すべき全身反応 162
5.1.1 急性全身性反応 162
5.1.2 感染症 162
5.1.3 血管迷走神経反応 162
5.1.4 心血管系イベント 163
5.2 内因性要因 163

5.2.1 疾患別（NHL、MM 及び HL） 163
5.2.2 動員不良患者（AMD3100-2102 試験） 164
5.2.3 腎機能障害患者（AMD3100-1101 試験） 164
5.2.4 年齢、性別、人種等 164
5.2.5 腫瘍細胞の動員 164
5.3 外因性要因 165
5.3.1 レスキュー療法を受けた患者（MM 及び NHL） 165
5.3.2 併用療法 166
5.4 薬物相互作用 166
5.5 妊娠及び授乳時の使用 167
5.6 過量投与 167
5.7 薬物乱用 167
5.8 離脱症状及び反跳現象 167
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 167
5.10 脾臓に対する影響 168
6 市販後データ 169
6.1 海外市販後安全性情報 169
6.1.1 曝露の要約 169
6.1.2 海外市販後の副作用報告数（自発報告） 169
参 考 文 献 171
7 付録 173
7.1 有害事象 174
7.2 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象 206
7.3 死亡 221
7.4 その他の重篤な有害事象 246
7.5 投与中止に至った有害事象 322

7.6 市販後データ 331

表　目　次

表 1 - 安全性評価に用いた試験の一覧 14
表 2 - 患者の内訳（G + plerixafor 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 21
表 3 - 患者の内訳（G + placebo 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 22
表 4 - 患者の内訳（全体）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 23
表 5 - 患者の内訳－安全性解析対象集団（ACT13710 試験） 24
表 6 - 患者の内訳（G + plerixafor 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 25
表 7 - 患者の内訳（G + placebo 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 26
表 8 - 患者の内訳（全体）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 27
表 9 - 患者の内訳－安全性解析対象集団（ACT12781 試験） 28
表 10 - 曝露状況－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 29
表 11 - 曝露状況－安全性解析対象集団（ACT13710 試験） 31
表 12 - 曝露状況－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 32
表 13 - 曝露状況－安全性解析対象集団（ACT12781 試験） 34
表 14 - 人口統計学的特性－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 36
表 15 - 人口統計学的特性－安全性解析対象集団（ACT13710 試験） 36
表 16 - 人口統計学的特性－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 37
表 17 - 人口統計学的特性－安全性解析対象集団（ACT12781 試験） 38
表 18 - 有害事象の概観－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1、ACT13710 試験） 41
表 19 - 有害事象の概観－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1、ACT12781 試験） 42
表 20 - 有害事象の概観（Period 1～Period 5）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 44
表 21 - 有害事象の概観（Period 1～Period 3）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 46
表 22 - 発現割合 5%以上の有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1、ACT13710 試験） 49
表 23 - 発現割合 5%以上の有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1、ACT12781 試験） 54
表 24 - すべての有害事象（Period 2）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 58
表 25 - すべての有害事象（Period 3）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 63

表 26 - すべての有害事象（Period 4）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 67
表 27 - すべての有害事象（Period 5）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 68
表 28 - すべての有害事象（Period 2）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 69
表 29 - すべての有害事象（Period 3）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 74
表 30 - 死亡の要約（AMD3100-3102 試験） 77
表 31 - 死亡の要約（AMD3100-3101 試験） 81
表 32 - 重篤な有害事象（Period 1）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 86
表 33 - 重篤な有害事象（Period 2）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 87
表 34 - 重篤な有害事象（Period 3）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 89
表 35 - 重篤な有害事象（Period 4）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 92
表 36 - 重篤な有害事象（Period 5）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 93
表 37 - 重篤な有害事象（Period 1）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 94
表 38 - 重篤な有害事象（Period 2）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 95
表 39 - 重篤な有害事象（Period 3）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 97
表 40 - ベースライン及び最終アフェレーシス後 24 時間における臨床検査値の記述統計量－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 107
表 41 - 最終アフェレーシス後 24 時間におけるベースラインからの変化（基準値外の患者数）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 112
表 42 - ベースライン及び投与終了又は最終アフェレーシス後 24 時間における臨床検査値の記述統計量－安全性解析対象集団（ACT13710 試験） 120
表 43 - 投与終了又は最終アフェレーシス後 24 時間におけるベースラインからの変化（基準値外の患者数）－安全性解析対象集団（ACT13710 試験） 124
表 44 - ベースライン及び最終アフェレーシス後 24 時間における臨床検査値の記述統計量－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 131
表 45 - 最終アフェレーシス後 24 時間におけるベースラインからの変化（基準値外の患者数）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 138
表 46 - ベースライン及び投与終了又は最終アフェレーシス後 24 時間における臨床検査値の記述統計量－安全性解析対象集団（ACT12781 試験） 146
表 47 - 投与終了又は最終アフェレーシス後 24 時間におけるベースラインからの変化（基準値外の患者数）－安全性解析対象集団（ACT12781 試験） 153
表 48 - バイタルサイン（心拍数並びに拡張期及び収縮期血圧）において 1 つ以上の PCSA 基準に合致する患者の割合－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験、ACT13710 試験） 159
表 49 - バイタルサイン（心拍数並びに拡張期及び収縮期血圧）において 1 つ以上の PCSA 基準に合致する患者の割合－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験、ACT12781 試験） 160

表 50 - 海外で市販後に報告された副作用の SOC（2014 年 12 月 15 日まで） 169

表 51 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1、ACT13710 試験） ... 174

表 52 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1、ACT12781 試験） ... 188

表 53 - レスキュー療法に移行した患者に発現した有害事象－レスキュー患者集団（AMD3100-3101 試験） 201

表 54 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象－安全性解析対象集団（ACT13710 試験、AMD3100-3102 試験 Period 1） 206

表 55 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象－安全性解析対象集団（ACT12781 試験、AMD3100-3101 試験 Period 1） 212

表 56 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 2）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 218

表 57 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 3）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 218

表 58 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 4）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 219

表 59 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 5）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 219

表 60 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 2）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 219

表 61 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 3）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 220

表 62 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 221

表 63 - 死亡の一覧（G + plerixafor 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 225

表 64 - 死亡の一覧（G + placebo 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 231

表 65 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験） 239

表 66 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験） 240

表 67 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（MOZ00808 試験） 242

表 68 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験） 244

表 69 - 死亡の一覧（体重換算用量群）－安全性解析対象集団（MOZ11809 試験） 245

表 70 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 246

表 71 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（ACT13710 試験） 281

表 72 - SAE の一覧（G + plerixafor 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 281

表 73 - SAE の一覧（G + placebo 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 295

表 74 - SAE の一覧（G 単独群）－安全性解析対象集団（ACT12781 試験） 304

表 75 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験） 305
表 76 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験） 307
表 77 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-C201 試験） 311
表 78 - SAE の一覧（Period 1）－安全性解析対象集団（MOZ00808 試験） 316
表 79 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験） 318
表 80 - SAE の一覧（体重換算用量群）－安全性解析対象集団（MOZ11809 試験） 320
表 81 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-1003 試験） 321
表 82 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験） 322
表 83 - 投与中止に至った有害事象の一覧（G + plerixafor 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 323
表 84 - 投与中止に至った有害事象の一覧（G + placebo 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験） 325
表 85 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（ACT12781 試験） 326
表 86 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験） 327
表 87 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験） 328
表 88 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（MOZ00808 試験） 329
表 89 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験） 329
表 90 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（MOZ00707 試験） 330
表 91 - 海外で市販後に報告された副作用（2014 年 12 月 15 日まで） 331

図　目　次

図 1 - 有害事象の観察期間 19

略号と用語の定義

略号	定義
AE	Adverse event／有害事象
ALT	Alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
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
CL_{CR}	Creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
CRF	Case report form／症例報告書
CSR	Clinical study report／治験総括報告書
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events／有害事象共通用語規準
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
CXCR4	Chemokine (C-X-C motif) receptor 4／ケモカイン（C-X-C モチーフ）受容体 4
CYP	Cytochrome P450／シトクロム P450
ECG	Electrocardiogram／心電図
EOT	End of treatment／投与終了
EPO	Erythropoietin／エリスロポエチン
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
HSC	Hematopoietic stem cell／造血幹細胞
ISS	Integrated Summary of Safety
LLN	Lower limit of normal／基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activites／ICH 国際医薬用語集
MM	Multiple myeloma／多発性骨髄腫
NCI	National Cancer Institute／米国国立癌研究所
NOAEL	No observed adverse effect level／無毒性量
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma／非ホジキンリンパ腫
PCL	Plasma cell leukemia／形質細胞性白血病
PCSA	Potentially clinically significant abnormality

略号	定義
PD	Pharmacodynamics／薬力学
PK	Pharmacokinetics／薬物動態
PLT	Platelet／血小板
PMN	Polymorphonuclear／多核白血球
PT	Preferred term／基本語
SAE	Serious adverse event／重篤な有害事象
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	System organ class／器官別大分類
ULN	Upper limit of normal／基準値上限
$t_{1/2}$	Half-life／半減期

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 背景及び概観

顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）との併用投与による plerixafor の安全性プロファイルは、米国での承認申請に用いられた健康被験者、並びにリンパ腫（非ホジキンリンパ腫［NHL］及びホジキンリンパ腫［HL］）及び多発性骨髄腫（MM）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。以下のように、臨床試験成績では plerixafor の安全性プロファイルは良好な忍容性を示している。

- G-CSF と plerixafor を併用投与した場合の有害事象プロファイルにおいて、プラセボ対照試験の併合データはがん患者を対象とした試験（プラセボ対照及び非対照）の併合データとおおむね一貫しており、また、疾患（NHL 及び MM）、年齢及び性別による解析でもおおむね一貫していた。
- 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反応、並びに浮動性めまいの発現割合が G-CSF と plerixafor の併用投与患者で高かったことを除き、G-CSF と plerixafor の併用投与で発現した有害事象の割合は G-CSF 単独投与後と同程度であった。
- 移植に備えた大量化学療法から移植後 12 か月までに、G-CSF と plerixafor の併用投与群と G-CSF 単独投与群間に、有害事象プロファイルで臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- 因果関係ありと判断された重篤な有害事象（SAE）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例はなかった。
- 最終アフェレーシス後 24 時間に、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 G-CSF と plerixafor の併用投与群と G-CSF 単独投与群の両群で認められたが、いずれの変化も 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。

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 の安全性評価には、主に、ランダム化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験である米国の第 3 相臨床試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）並びにランダム化、オープンラベル、並行群間、多施設共同試験である国内第 2 相臨床試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）を用いた。そして、日本人 MM 患者及び NHL 患者と外国人 MM 患者及び NHL 患者との間に臨床的に意味のある明らかな違いがないことを示すために、評価資料とした MM 患者対象の 2 試験（AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験）、並

びに NHL 患者対象の 2 試験（AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験）のデータを並べて示すこととした。

AMD3100-3102 試験、AMD3100-3101 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験以外で、本臨床データパッケージに含めた以下の健康被験者及び患者対象のその他の臨床試験は、参考資料として補完的に用いた。

- 健康被験者を対象とした plerixafor 単独投与の安全性を検討した試験（MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験及び AMD3100-1005 試験）
- 健康被験者、並びに MM 患者及び NHL 患者を対象とした G-CSF（filgrastim）と併用投与した plerixafor の安全性を検討した試験（AMD3100-1003 試験及び AMD3100-1004 試験）
- 健康被験者を対象とした plerixafor 単独投与の QT/QTc 間隔に対する影響及び安全性を検討した試験（MOZ00707 試験）
- MM 患者及び NHL 患者を対象とした G-CSF（filgrastim）と併用投与した plerixafor の安全性を検討した試験（AMD3100-2101 試験及び AMD3100-C201 試験）
- MM 患者の動員不良例を対象とした G-CSF（filgrastim）と併用投与した plerixafor の安全性を検討した試験（AMD3100-2102 試験）
- NHL 患者、MM 患者及び HL 患者を対象とした G-CSF（filgrastim 又は lenograstim）と併用投与した plerixafor の安全性を検討した試験（MOZ00808 試験）
- 腎機能障害患者を対象とした plerixafor 単独投与の安全性を検討した試験（AMD3100-1101 試験）
- 低体重 70 kg 以下の NHL 患者を対象に G-CSF（filgrastim）と併用投与した plerixafor の固定用量（20 mg）と体重換算用量（240 µg/kg）の安全性を検討した試験（MOZ11809 試験）

さらに、2008 年に米国での承認申請に用いた Integrated Summary of Safety（ISS、[Module 5.3.5.3-1]）の安全性の結果を、内因性要因又は外因性要因の部分集団解析などの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 では、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 相臨床試験 2 試験、第 2 相臨床試験 13 試験及び第 1 相臨床試験 6 試験）並びに北米コンパッショネート･ユースプログラム（CUP）1 試験を用いて、膨大な安全性データの併合解析が行われた。また、ISS 作成後に作成された 4 Month Safety Update Report（[Module 5.3.5.3-2]）には、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、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）の最終データが含まれている。

* HL 患者を対象に G-CSF と plerixafor を併用投与したときの安全性、薬物動態（PK）及び予備的有効性を検討した試験

1.1.2 安全性評価に使用した試験

1.1.2.1 試験の概観

安全性評価の対象とした試験を表 1 に示す。

なお、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、無増悪生存期間及び再発率を評価した AMD3100-3102LTF 試験及び AMD3100-3101LTF 試験が実施されたが、当該試験の観察期間中には plerixafor が投与されなかったため、安全性解析は実施しなかった。

表 1 - 安全性評価に用いた試験の一覧

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	治験治療薬投与量 投与経路	治験治療薬投与方法	実施国 実施期間
評価資料						
MOZ24211/ POP12425 第 1 相 (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、400 µg/kg SC	単回投与	USA 2011 年 9 月～ 2012 年 2 月
MOZ00707 第 1 相 (5.3.4.1-2)	外国人健康被験者における plerixafor の心脱分極（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、400 µg/kg SC	単回投与	USA [redacted] 年 [redacted] 月～ [redacted] 年 [redacted] 月
ACT13710 第 2 相 (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 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 (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（ランダム化患者数） 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 2 月～ 2008 年 1 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	治験治療薬投与量 投与経路	治験治療薬 投与方法	実施国 実施期間
ACT12781 第 2 相 (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 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 (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（ランダム化患者数） 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、カナダ 2005 年 1 月～ 2007 年 12 月
参考資料						
AMD3100-1002 第 1 相 (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、240 μg/kg SC	単回投与	USA [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月
AMD3100-1003 第 1b/2a 相 (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	ランダム化、オープンラベル	31 名 健康被験者	Plerixafor： 160、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 (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 患者 NHL 患者	Plerixafor： 160、240、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 (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、320 μg/kg SC	単回投与	USA [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月
AMD3100-1101 第 1 相 (5.3.3.3-1)	腎機能障害患者における安全性、PK 及び血液学的活性への影響	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

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	治験治療薬投与量 投与経路	治験治療薬投与方法	実施国 実施期間
AMD3100-2101 第 2 相 (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 患者 NHL 患者	Plerixafor : 160、240 µg/kg G-CSF(filgrastim) : 10 µg/kg SC	最大 4 日間 (各シーケンス)	USA [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月
AMD3100-2102 第 2 相 (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 (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 患者 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
MOZ00808 後期第 3 相 (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 患者 NHL 患者 HL 患者	Plerixafor : 240 µg/kg G-CSF : 10 µg/kg(filgrastim 又は lenograstim) SC	最大 5 日間	EU[a] 2008 年 9 月～ 2010 年 11 月
MOZ11809 第 4 相 (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 固定用量群：30 名 体重換算用量群：31 名 NHL 患者	固定用量群： Plerixafor 20 mg 体重換算用量群： Plerixafor 0.24 mg/kg	Plerixafor:最大 4 回投与 G-CSF：1-8 日間	中国、韓国、USA、カナダ 2010 年 10 月～2013 年 2 月

PK＝薬物動態、PD＝薬力学、G＝G-CSF、SC＝皮下投与、GP＝G-CSF+plerixafor、HSC＝造血幹細胞
a 英国、ドイツ、スウェーデン、フランス、イタリア、スペイン、オランダ

1.1.3 評価方法

1.1.3.1 安全性評価項目

安全性評価項目を以下に示す。

- 有害事象（重症度別、因果関係別）
- 重篤な有害事象（重症度別、因果関係別）
- 死亡

- その他の重要な有害事象（投与中止に至った有害事象）
- 臨床検査
- バイタルサイン（心拍数、血圧）
- 心電図（ECG）

1.1.3.2 データ解析

1.1.3.2.1 解析対象集団

安全性評価では、ランダム化され、1 回以上の薬剤（G-CSF、plerixafor、又はプラセボ）が投与された患者集団を安全性解析対象集団として解析に用いた。

1.1.3.2.2 一般的な統計手法

本申請の安全性評価では、日本人 MM 患者及び NHL 患者と外国人 MM 患者及び NHL 患者との間に臨床的に意味のある明らかな違いがないことを示すために、評価資料とした MM 患者対象の 2 試験（AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験）並びに NHL 患者対象の 2 試験（AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験）のデータを並べて示すこととした。

有害事象（SAE を含む）の集計表は、各試験のデータベースロック時のデータを用いて集計した。AMD3100-3102 試験及び ACT13710 試験の有害事象名は、日本人 MM 患者と外国人 MM 患者のデータを比較するために、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA） version 18.0 を用いて再コード化した。また、AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験の有害事象名は、日本人 NHL 患者と外国人 NHL 患者のデータを比較するために、MedDRA version 18.1 を用いて再コード化した。米国での申請に用いた併合安全性データベースに含まれているその他の試験の有害事象名は、MedDRA version 10.0 を用いた。

有害事象（SAE を含む）の治験治療との因果関係に関しては、「definitely related」、「probably related」、「possibly related」、「probably not related」、「definitely not related」の区分で判定された AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験においては、「definitely related」、「probably related」、「possibly related」並びに不明及び欠測を含めて因果関係ありと判断し、「probably not related」及び「definitely not related」は因果関係がないと判断した。因果関係が「Yes」及び「No」の区分で判定された ACT13710 試験及び ACT12781 試験においては、「Yes」を因果関係ありと判断し、「No」を因果関係がないと判断した。また、その他の試験の因果関係判定については Module 2.7.6 に記載した。

有害事象（SAE を含む）の重症度は、national cancer institute (NCI) Common Terminology Criteria for AEs (CTCAE)又は world health organization (WHO) AE grading scale を用いて分類した。AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験においては、WHO AE grading scale で重症度基準が定義されていない有害事象に関しては、参考として、NCI CTCAE を用いて各治験実施医療機関で判定された。なお、NCI CTCAE のグレード 1 は WHO AE grading scale の「Mild」に、グレード 2 は「Moderate」に、グレード 3 は「Severe」

に、グレード 4 は「life-threatening」に、グレード 5 は「death」とした。定義の概略は以下のとおりである。

- Mild：自覚症状及び徴候は認められるが、治療の必要はない。
- Moderate：日常生活動作に支障を及ぼすほどの不便がある。
- Severe：仕事や日常生活動作ができない。

全体的な安全性評価に加え、AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験を用いて自家末梢血造血幹細胞移植プロセスの各段階とそれに関連した特有のリスクを評価した。自家末梢血造血幹細胞移植プロセスの各段階（Period）の定義は以下のとおりである（図 1 ）。

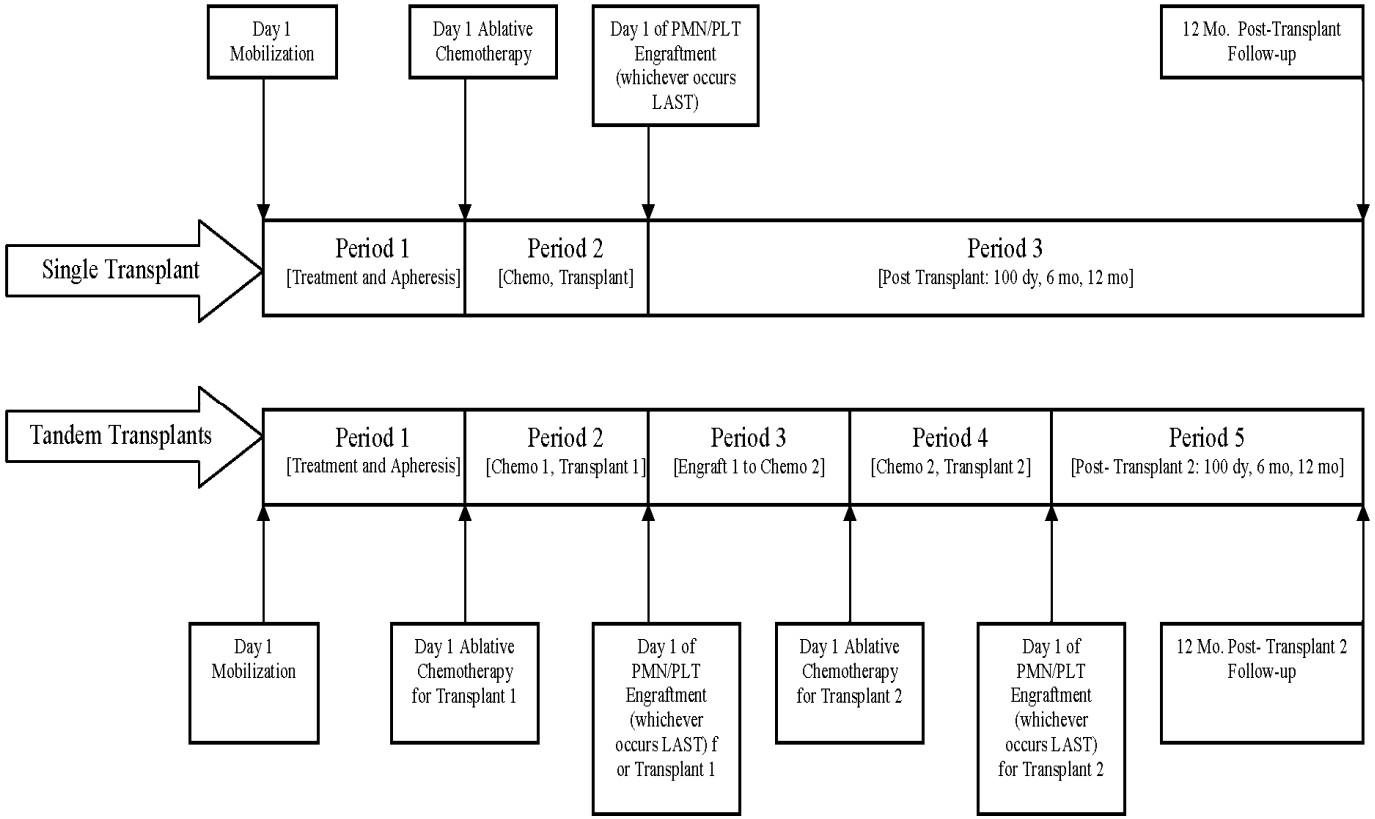
- Period 1：動員及びアフェレーシス処置
- Period 2：大量化学療法、移植及び移植後の生着まで
- Period 3：生着後
- Period 4：タンデム移植を受けた患者に対する 2 回目の移植のための大量化学療法、移植及び移植後の生着までの期間（Period 2 に相当。ただし、AMD3100-3101 試験では該当しない。）
- Period 5：タンデム移植を受けた患者に対する 2 回目の移植のための生着後の期間（Period 3 に相当。ただし、AMD3100-3101 試験では該当しない。）

なお、ACT13710 試験及び ACT12781 試験の観察期間は以下のように構成され、上記の Period 1 に相当する。

- 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 日間

したがって、本 CTD では、日本人と外国人 MM 患者及び NHL 患者の plerixafor の安全性を比較するため、Period l における安全性解析に着目し、移植過程全体及び各 period 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。

図 1 - 有害事象の観察期間



chemo = chemotherapy; PLT = platelet; PMN = polymorphonuclear cell

前治療薬は治験薬の初回投与前に服薬していた薬剤と定義した。併用薬は治験薬の初回投与から最終投与の 30 日後までに服薬した薬剤と定義した。薬剤名は、ACT13710 試験については WHO drug dictionary（2015 年 3 月）、ACT12781 試験については WHO drug dictionary（2015 年 9 月）、その他の試験については併合安全性データベースに用いた WHO drug dictionary（2004 年）を用いた。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者及び患者の内訳

本項では、評価資料とした AMD3100-3102 試験、ACT13710 試験、AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験の安全性解析対象集団について記載する。

その他の試験成績については Module 2.7.6 及び各治験の総括報告書（CSR）に記載する。

AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験の患者の内訳を表 2 、表 3 、表 4 に示す。

302 名（G＋plerixafor 群 148 名、G＋placebo 群 154 名）がランダム化され、298 名（G＋plerixafor 群 147 名、G＋placebo 群 151 名）が造血幹細胞動員及びアフェレーシス期（Period 1）の安全性解析対象集団とされた。レスキュー療法に移行した患者は、G＋placebo 群の 7 名のみであった（G＋plerixafor 群では該当患者なし）。

なお、患者の治療状況に応じて安全性解析対象集団の人数が異なるため、有害事象等のデータは末梢血幹細胞移植プロセスの各段階（period）により対象人数が異なる。

注）G＋placebo 群の 1 名（患者番号 [redacted]）は初回投与で plerixafor が投与され、治験実施計画書違反であった。安全性を評価するにあたり、当該患者は G＋placebo 群として解析され、G＋plerixafor 群には含まれていない。

表 2 - 患者の内訳（G + plerixafor 群）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor				
	(1a) (N=147)	(1b) (N=144)	(2a) (N=142)	(2b) (N=142)	(3) (N=142)
Completed Study treatment [n (%)]					
Yes	144 (98.0%)	142 (98.6%)	142 (100%)	142 (100%)	129 (90.8%)
No	3 (2.0%)	2 (1.4%)	0	0	13 (9.2%)
If No, Reason [n (%)]					
Unacceptable Adverse Event	0	0	0	0	0
Intercurrent Illness	0	0	0	0	0
Elective Withdrawal	3 (2.0%)	0	0	0	2 (1.4%)
Noncompliance	0	0	0	0	0
Patient Died	0	0	0	0	6 (4.2%)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Failed Mobilization	0	0	0	0	0
Entered Rescue	0	0	0	0	0
Other	0	2 (1.4%)	0	0	5 (3.5%)

Note: percentages are calculated using the number of patients in each period treated as denominator

(1a) = G-CSF Mobilization. (1b) = Treatment/Apheresis. (2a) = Pre-transplant Chemotherapy (includes patients who received tandem transplant). (2b) = Transplantation (includes patients who received tandem transplant). (3) = Post-transplant/Follow-up (includes patients who received tandem transplant).

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t_3102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_3102_i.rtf (24JUL2015 - 12:03)

表 3 - 患者の内訳（G + placebo 群）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Placebo				
	(1a) (N=151)	(1b) (N=150)	(2a) (N=136)	(2b) (N=136)	(3) (N=136)
Completed Study treatment [n (%)]					
Yes	150 (99.3%)	136 (90.7%)	136 (100%)	136 (100%)	121 (89.0%)
No	1 (0.7%)	14 (9.3%)	0	0	15 (11.0%)
If No, Reason [n (%)]					
Unacceptable Adverse Event	0	0	0	0	0
Intercurrent Illness	0	0	0	0	0
Elective Withdrawal	0	3 (2.0%)	0	0	2 (1.5%)
Noncompliance	0	0	0	0	0
Patient Died	0	1 (0.7%)	0	0	4 (2.9%)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	1 (0.7%)
Failed Mobilization	0	1 (0.7%)	0	0	3 (2.2%)
Entered Rescue	0	7 (4.7%)	0	0	0
Other	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0	0	5 (3.7%)

Note: percentages are calculated using the number of patients in each period treated as denominator

(1a) = G-CSF Mobilization. (1b) = Treatment/Apheresis. (2a) = Pre-transplant Chemotherapy (includes patients who received tandem transplant). (2b) = Transplantation (includes patients who received tandem transplant). (3) = Post-transplant/Follow-up (includes patients who received tandem transplant).

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t_3102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_3102_i.rtf (24JUL2015 - 12:03)

表 4 - 患者の内訳（全体）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	All				
	(1a) **(N=298)**	**(1b)** **(N=294)**	**(2a)** **(N=278)**	**(2b)** **(N=278)**	**(3)** **(N=278)**
Completed Study treatment [n (%)]					
Yes	294 (98.7%)	278 (94.6%)	278 (100%)	278 (100%)	250 (89.9%)
No	4 (1.3%)	16 (5.4%)	0	0	28 (10.1%)
If No, Reason [n (%)]					
Unacceptable Adverse Event	0	0	0	0	0
Intercurrent Illness	0	0	0	0	0
Elective Withdrawal	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	4 (1.4%)
Noncompliance	0	0	0	0	0
Patient Died	0	1 (0.3%)	0	0	10 (3.6%)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	1 (0.4%)
Failed Mobilization	0	1 (0.3%)	0	0	3 (1.1%)
Entered Rescue	0	7 (2.4%)	0	0	0
Other	1 (0.3%)	4 (1.4%)	0	0	10 (3.6%)

Note: percentages are calculated using the number of patients in each period treated as denominator

(1a) = G-CSF Mobilization. (1b) = Treatment/Apheresis. (2a) = Pre-transplant Chemotherapy (includes patients who received tandem transplant). (2b) = Transplantation (includes patients who received tandem transplant). (3) = Post-transplant/Follow-up (includes patients who received tandem transplant).

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t_3102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_3102_i.rtf (24JUL2015 - 12:03)

ACT13710 試験

ACT13710 試験の患者の内訳を表 5 に示す。

14 名の患者（G + plerixafor 群 7 名、G 単独群 7 名）がランダム化され、治験薬（plerixafor 又は G-CSF）が投与された。これらの 14 名を安全性解析対象集団とした。

G + plerixafor 群 7 名のうち 5 名は治験を完了したが、2 名は治験を中止した。中止した患者の 1 名は脾腫を合併しており、plerixafor の初回投与後に白血球数が増加した。治験責任医師は G-CSF の添付文書に基づき、脾腫の悪化の可能性を考慮して治験を中止した（当該患者は G-CSF を 5 日間投与され、plerixafor を 1 日間投与されていた）。他の 1 名は、2 日間のアフェレーシスの後、その後のアフェレーシス実施を拒否したため治験を中止した。

G 単独群の 7 名はすべて治験を完了した。7 名のうち 1 名はレスキュー治療に移行したが、2 日間のアフェレーシスの後、その後のアフェレーシス実施を拒否したためレスキュー療法を中止した（[Module 5.3.5.1-1 の 9.1 項]）

表 5 - 患者の内訳－安全性解析対象集団（ACT13710 試験）

	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)	All (N=14)
Completed Study treatment [n (%)]			
Yes	5 (71.4%)	7 (100%)	12 (85.7%)
No	2 (28.6%)	0	2 (14.3%)
If No, Reason [n (%)]			
Adverse event	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0
Other reasons	2 (28.6%)	0	2 (14.3%)

Note: percentages are calculated using the number of patients treated as denominator
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t_mm.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_mm_i.rtf (31JUL2015 - 8:40)

AMD3100-3101 試験

AMD3100-3101 試験の患者の内訳を表 6 、表 7 、表 8 に示す。

298 名（G + plerixafor 群 150 名、G + placebo 群 148 名）がランダム化され、295 名（G + plerixafor 群 150 名、G + placebo 群 145 名）が造血幹細胞動員及びアフェレーシス期（Period 1）の安全性解析対象集団とされた。レスキュー療法に移行した患者は 62 名（G + plerixafor 群 10 名、G + placebo 群 52 名）であった。

なお、患者の治療状況に応じて安全性解析対象集団の人数が異なるため、有害事象等のデータは末梢血幹細胞移植プロセスの各段階（period）により対象人数が異なる。

表 6 - 患者の内訳（G + plerixafor 群）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	G + Plerixafor				
	(1a) (N=150)	(1b) (N=147)	(2a) (N=135)	(2b) (N=135)	(3) (N=135)
Completed Study treatment [n (%)]					
Yes	147 (98.0%)	135 (91.8%)	135 (100%)	135 (100%)	112 (83.0%)
No	3 (2.0%)	12 (8.2%)	0	0	23 (17.0%)
If No, Reason [n (%)]					
Unacceptable Adverse Event	2 (1.3%)	0	0	0	0
Intercurrent Illness	0	0	0	0	0
Elective Withdrawal	0	1 (0.7%)	0	0	3 (2.2%)
Noncompliance	0	0	0	0	0
Patient Died	0	0	0	0	16 (11.9%)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	3 (2.2%)
Failed Mobilization	0	1 (0.7%)	0	0	0
Entered Rescue	0	10 (6.8%)	0	0	0
Other	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.7%)

Note: percentages are calculated using the number of patients in each period treated as denominator.
(1a) = G-CSF Mobilization. (1b) = Treatment/Apheresis. (2a) = Pre-transplant Chemotherapy. (2b) = Transplantation. (3) = Post-transplant/Follow-up.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t_3101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:58)

表 7 - 患者の内訳（G + placebo 群）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	G + Placebo				
	(1a) (N=145)	(1b) (N=142)	(2a) (N=82)	(2b) (N=82)	(3) (N=82)
Completed Study treatment [n (%)]					
Yes	142 (97.9%)	82 (57.7%)	82 (100%)	82 (100%)	68 (82.9%)
No	3 (2.1%)	60 (42.3%)	0	0	14 (17.1%)
If No, Reason [n (%)]					
Unacceptable Adverse Event	1 (0.7%)	0	0	0	1 (1.2%)
Intercurrent Illness	0	0	0	0	0
Elective Withdrawal	0	0	0	0	0
Noncompliance	1 (0.7%)	0	0	0	0
Patient Died	0	1 (0.7%)	0	0	11 (13.4%)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	1 (1.2%)
Failed Mobilization	0	5 (3.5%)	0	0	0
Entered Rescue	0	52 (36.6%)	0	0	0
Other	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0	1 (1.2%)

Note: percentages are calculated using the number of patients in each period treated as denominator.
(1a) = G-CSF Mobilization. (1b) = Treatment/Apheresis. (2a) = Pre-transplant Chemotherapy. (2b) = Transplantation. (3) = Post-transplant/Follow-up.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t_3101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:58)

表 8 - 患者の内訳（全体）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	All				
	(1a) (N=295)	(1b) (N=289)	(2a) (N=217)	(2b) (N=217)	(3) (N=217)
Completed Study treatment [n (%)]					
Yes	289 (98.0%)	217 (75.1%)	217 (100%)	217 (100%)	180 (82.9%)
No	6 (2.0%)	72 (24.9%)	0	0	37 (17.1%)
If No, Reason [n (%)]					
Unacceptable Adverse Event	3 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)
Intercurrent Illness	0	0	0	0	0
Elective Withdrawal	0	1 (0.3%)	0	0	3 (1.4%)
Noncompliance	1 (0.3%)	0	0	0	0
Patient Died	0	1 (0.3%)	0	0	27 (12.4%)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	4 (1.8%)
Failed Mobilization	0	6 (2.1%)	0	0	0
Entered Rescue	0	62 (21.5%)	0	0	0
Other	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.9%)

Note: percentages are calculated using the number of patients in each period treated as denominator.
(1a) = G-CSF Mobilization. (1b) = Treatment/Apheresis. (2a) = Pre-transplant Chemotherapy. (2b) = Transplantation. (3) = Post-transplant/Follow-up.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t_3101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:58)

ACT12781 試験

ACT12781 試験の患者の内訳を表 9 に示す。

32 名の患者（G + plerixafor 群 16 名、G 単独群 16 名）がランダム化され、治験薬（plerixafor 又は G-CSF）が投与された。これらの 32 名を安全性解析対象集団とした。

G + plerixafor 群 16 名のうち 13 名は治験を完了したが、3 名は治験を中止した。

G 単独群 16 名のうち 11 名が治験を完了し、5 名は治験を中止した。16 名のうち 5 名がレスキュー治療に移行したが、3 名はレスキュー療法を中止した（[Module 5.3.5.1-4 の 9.1 項]）

表 9 - 患者の内訳－安全性解析対象集団（ACT12781 試験）

	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)	All (N=32)
Completed Study treatment [n (%)]			
Yes	13 (81.3%)	11 (68.8%)	24 (75.0%)
No	3 (18.8%)	5 (31.3%)	8 (25.0%)
If No, Reason [n (%)]			
Adverse event	1 (6.3%)	2 (12.5%)	3 (9.4%)
Lack of efficacy	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0
Other reasons	2 (12.5%)	3 (18.8%)	5 (15.6%)

Note: percentages are calculated using the number of patients treated as denominator
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dis_dispo_s_t_nhl.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_s_t_nhl_i.rtf (10JUN2016 - 2:58)

1.2.2 曝露状況

本項では、評価資料とした AMD3100-3102 試験、ACT13710 試験、AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験の安全性解析対象集団について記載する。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 + placebo 又は G-CSF のみの曝露量を提示した。

なお、その他の試験については Module 2.7.6 及び各治験の CSR に記載する。

AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験の曝露状況を表 10 に示す。

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±標準偏差（SD）は 57.87±10.65 μg/kg 及び平均投与日数±SD は 5.8±1.0 日であった。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±12.15 μg/kg 及び平均投与日数±SD は 7.1±1.0 日であった。

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の平均累積投与量±SDは455.32±222.68 μg/kg及び平均投与日数±SDは1.9±0.9日であった。
G + placebo群においては、体重換算におけるplaceboの平均累積投与量±SDは747.36±234.38 μg/kg及び平均投与日数±SDは3.1±1.0日であった。

表 10 - 曝露状況－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor (N=147)	**G + Placebo (N=151)**
The number of days treated under G-CSF (day)		
Number	147	151
Mean (SD)	5.8 (1.0)	7.1 (1.0)
Median	6.0	7.0
Min : Max	3 : 8	4 : 8
The cumulative dose of G-CSF(ug)		
Number	147	151
Mean (SD)	4908.60 (1387.16)	6121.25 (1678.09)
Median	4800.00	6030.00
Min : Max	1710.0 : 8820.0	2400.0 : 12726.0
The cumulative dose of G-CSF/Body weight(ug/kg)		
Number	147	151
Mean (SD)	57.87 (10.65)	71.45 (12.15)
Median	58.11	73.72
Min : Max	30.5 : 86.8	22.5 : 106.6
The average G-CSF daily dose (ug/kg/day)		
Number	147	151
Mean (SD)	10.05 (0.51)	10.08 (0.74)
Median	10.00	10.00
Min : Max	8.6 : 12.4	5.6 : 13.3
The number of days treated under Plerixafor (day)		
Number	144	149
Mean (SD)	1.9 (0.9)	3.1 (1.0)
Median	2.0	3.0
Min : Max	1 : 4	1 : 4

	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
The number of days treated under Plerixafor (day)		
1	57 (39.6%)	8 (5.4%)
2	58 (40.3%)	38 (25.5%)
3	17 (11.8%)	33 (22.1%)
4	12 (8.3%)	70 (47.0%)
The cumulative dose of Plerixafor(ug/kg)		
Number	144	149
Mean (SD)	455.32 (222.68)	747.36 (234.38)
Median	477.56	740.09
Min : Max	227.8 : 1030.6	236.4 : 1036.5
The average Plerixafor daily dose (ug/kg/day)		
Number	144	149
Mean (SD)	240.84 (5.81)	240.44 (6.64)
Median	240.00	240.00
Min : Max	225.8 : 257.6	225.4 : 260.5

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t_mm3102_3102.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_3102_i.rtf (04AUG2015 - 8:56)

ACT13710 試験

ACT13710 試験の曝露状況を表 11 に示す。

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±8.38 μg/kg 及び平均投与日数±SD は 5.7±0.5 日であった。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±11.59 μg/kg 及び平均投与日数±SD は 7.4±0.5 日であった。

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±91.51 μg/kg 及び平均投与日数±SD は 1.9±0.4 日であった。

表 11 - 曝露状況－安全性解析対象集団（ACT13710 試験）

	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)
The number of days treated under G-CSF (day)		
Number	7	7
Mean (SD)	5.7 (0.5)	7.4 (0.5)
Median	6.0	7.0
Min : Max	5 : 6	7 : 8
The cumulative dose of G-CSF(ug)		
Number	7	7
Mean (SD)	3727.43 (750.80)	4865.14 (1017.87)
Median	3888.00	4648.00
Min : Max	2880.0 : 5064.0	3264.0 : 6176.0
The cumulative dose of G-CSF/Body weight(ug/kg)		
Number	7	7
Mean (SD)	64.26 (8.38)	80.65 (11.59)
Median	63.51	80.99
Min : Max	51.7 : 76.7	63.1 : 96.0
The average G-CSF daily dose (ug/kg/day)		
Number	7	7
Mean (SD)	11.24 (1.05)	10.85 (1.35)
Median	11.12	10.66
Min : Max	9.9 : 12.8	9.0 : 13.0
The number of days treated under Plerixafor (day)		
Number	7	0
Mean (SD)	1.9 (0.4)	
Median	2.0	
Min : Max	1 : 2	
The number of days treated under Plerixafor (day)		
1	1 (14.3%)	0
2	6 (85.7%)	0
The cumulative dose of Plerixafor(ug/kg)		
Number	7	0
Mean (SD)	446.27 (91.51)	
Median	480.38	
Min : Max	238.8 : 483.3	

	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)
The average Plerixafor daily dose (ug/kg/day)		
Number	7	0
Mean (SD)	240.19 (0.96)	
Median	240.19	
Min : Max	238.8 : 241.6	

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

AMD3100-3101 試験

AMD3100-3101 試験の曝露状況を表 12 に示す。

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±標準偏差（SD）は 63.52±13.98 μg/kg 及び平均投与日数±SD は 6.4±1.4 日であった。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±12.49 μg/kg 及び平均投与日数±SD は 6.9±1.2 日であった。

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 の平均累積投与量±SD は 628.70±269.23 μg/kg 及び平均投与日数±SD は 2.6±1.1 日であった。
G + placebo 群においては、体重換算における placebo の平均累積投与量±SD は 742.51±231.72 μg/kg 及び平均投与日数±SD は 3.1±1.0 日であった。

表 12 - 曝露状況ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
The number of days treated under G-CSF (day)		
Number	150	144
Mean (SD)	6.4 (1.4)	6.9 (1.2)
Median	6.0	7.0
Min : Max	1 : 8	2 : 8
The cumulative dose of G-CSF(ug)		
Number	150	144
Mean (SD)	5517.83 (1512.69)	6056.13 (1729.98)
Median	5490.00	5940.00
Min : Max	845.0 : 9360.0	1560.0 : 12168.0

	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
The cumulative dose of G-CSF/Body weight(ug/kg)		
Number	150	144
Mean (SD)	63.52 (13.98)	69.24 (12.49)
Median	60.23	70.11
Min : Max	10.1 : 84.7	19.8 : 101.3
The average G-CSF daily dose (ug/kg/day)		
Number	150	144
Mean (SD)	9.94 (0.40)	9.96 (0.55)
Median	9.99	9.97
Min : Max	7.5 : 11.6	5.7 : 12.7
The number of days treated under Plerixafor or Placebo (day)		
Number	147	142
Mean (SD)	2.6 (1.1)	3.1 (1.0)
Median	2.0	3.0
Min : Max	1 : 4	1 : 4
The number of days treated under Plerixafor or Placebo (day)		
1	27 (18.4%)	3 (2.1%)
2	50 (34.0%)	50 (35.2%)
3	22 (15.0%)	21 (14.8%)
4	48 (32.7%)	68 (47.9%)
The cumulative dose of Plerixafor or Placebo (ug/kg)		
Number	147	142
Mean (SD)	628.70 (269.23)	742.51 (231.72)
Median	500.57	744.67
Min : Max	230.5 : 1032.3	235.9 : 1015.9
The average Plerixafor daily dose or Placebo (ug/kg/day)		
Number	147	142
Mean (SD)	240.26 (6.70)	240.64 (6.70)
Median	240.00	240.09
Min : Max	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_3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:55)

ACT12781 試験

ACT12781 試験の曝露状況を表 13 に示す。

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±12.40 µg/kg 及び平均投与日数±SD は 7.0±1.0 日であった。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±17.39 µg/kg 及び平均投与日数±SD は 7.0±1.2 日であった。

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±198.43 µg/kg 及び平均投与日数±SD は 3.2±0.8 日であった。

表 13 - 曝露状況－安全性解析対象集団（ACT12781 試験）

	G + Plerixafor (N=16)	**G (N=16)**
The number of days treated under G-CSF (day)		
Number	16	16
Mean (SD)	7.0 (1.0)	7.0 (1.2)
Median	7.0	7.0
Min : Max	5 : 8	4 : 8
The cumulative dose of G-CSF(ug)		
Number	16	16
Mean (SD)	4672.38 (948.96)	4588.25 (907.44)
Median	4710.00	4566.00
Min : Max	3104.0 : 6496.0	2768.0 : 6400.0
The cumulative dose of G-CSF/Body weight(ug/kg)		
Number	16	16
Mean (SD)	77.45 (12.40)	75.57 (17.39)
Median	77.19	81.12
Min : Max	56.9 : 95.8	41.3 : 97.7
The average G-CSF daily dose (ug/kg/day)		
Number	16	16
Mean (SD)	11.11 (1.18)	10.72 (1.24)
Median	11.07	10.49
Min : Max	9.0 : 13.3	8.7 : 14.0
The number of days treated under Plerixafor (day)		
Number	16	0
Mean (SD)	3.2 (0.8)	
Median	3.0	
Min : Max	2 : 4	

	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)
The number of days treated under Plerixafor (day)		
1	0	0
2	4 (25.0%)	0
3	5 (31.3%)	0
4	7 (43.8%)	0
The cumulative dose of Plerixafor(ug/kg)		
Number	16	0
Mean (SD)	762.74 (198.43)	
Median	719.97	
Min : Max	478.5 : 964.2	
The average Plerixafor daily dose (ug/kg/day)		
Number	16	0
Mean (SD)	239.40 (2.06)	
Median	239.86	
Min : Max	231.9 : 241.0	

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

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

本項では、AMD3100-3102 試験、ACT13710 試験、AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験の人口統計学的特性を記述する。

なお、その他の試験については Module 2.7.6 及び各治験の CSR に記載する。

AMD3100-3102 試験

AND3100-3102 試験における人口統計学的特性を表 14 に示す。

年齢については、G + plerixafor 群の平均年齢は 58.2 歳、G + placebo 群の平均年齢は 58.5 歳であり、両群に大きな違いはなかった。また、性別については、G + plerixafor 群では男性 67.3%（99/147 名）、女性 32.7%（48/147 名）で、G + placebo 群では男性 69.5%（105/151 名）、女性 30.5%（46/151 名）で、両群間に大きな違いはなかった。人種については、両群とも白人（G + plerixafor 群 78.9%［116/147 名］、G + placebo 群 82.8%［125/151 名］）及びアフリカ系アメリカ人（G + plerixafor 群 12.2%［18/147 名］、G + placebo 群 9.3%［14/151 名］）が多く、また、両群間に大きな違いはなかった。

表 14 - 人口統計学的特性－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
Age(years)		
Number	147	151
Mean (SD)	58.2 (8.4)	58.5 (8.6)
Median	59.0	59.0
Min : Max	28 : 75	28 : 75
Sex [n (%)]		
Number	147	151
Male	99 (67.3%)	105 (69.5%)
Female	48 (32.7%)	46 (30.5%)
Race [n (%)]		
Number	147	151
Caucasian	116 (78.9%)	125 (82.8%)
African-American	18 (12.2%)	14 (9.3%)
Asian	1 (0.7%)	3 (2.0%)
Hispanic/Latino	11 (7.5%)	4 (2.6%)
Other	1 (0.7%)	5 (3.3%)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dem_demo.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_3102_i.rtf (24JUL2015 - 9:49)

ACT13710 試験

ACT13710 試験の人口統計学的特性を表 15 に示す。

年齢については、G + plerixafor 群の平均年齢は 59.3 歳、G 単独群の平均年齢は 59.7 歳であり、両群に大きな違いはなかった。また、性別については、G + plerixafor 群 7 名のうち 4 名（57.1%）は男性で、G 単独群 7 名のうち 4 名（57.1%）が男性であった。

表 15 - 人口統計学的特性－安全性解析対象集団（ACT13710 試験）

	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)
Age(years)		
Number	7	7
Mean (SD)	59.3 (10.6)	59.7 (6.7)
Median	60.0	60.0
Min : Max	38 : 71	49 : 67

	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)
Sex [n (%)]		
Number	7	7
Male	4 (57.1%)	4 (57.1%)
Female	3 (42.9%)	3 (42.9%)
Race [n (%)]		
Number	7	7
Asian	7 (100%)	7 (100%)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_s_t_mm.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_mm_i.rtf (31JUL2015 - 8:39)

AMD3100-3101 試験

AND3100-3101 試験における人口統計学的特性を表 16 に示す。

年齢については、G + plerixafor 群の平均年齢は 55.1 歳、G + placebo 群の平均年齢は 57.7 歳であり、両群に大きな違いはなかった。また、性別については、G + plerixafor 群では男性 66.7%（100/150 名）、女性 33.3%（50/150 名）で、G + placebo 群では男性 69.0%（100/145 名）、女性 31.0%（45/145 名）で、両群間に大きな違いはなかった。人種については、両群とも白人（G + plerixafor 群 90.7%［136/150 名］、G + placebo 群 94.5%［137/145 名］）が多く、両群間に大きな違いはなかった。

表 16 - 人口統計学的特性－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
Age(years)		
Number	150	145
Mean (SD)	55.1 (10.9)	57.7 (10.3)
Median	56.0	59.0
Min : Max	29 : 75	22 : 75
Sex [n (%)]		
Number	150	145
Male	100 (66.7%)	100 (69.0%)
Female	50 (33.3%)	45 (31.0%)

	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
Race [n (%)]		
Number	150	145
Caucasian	136 (90.7%)	137 (94.5%)
African-American	6 (4.0%)	1 (0.7%)
Asian	2 (1.3%)	2 (1.4%)
Hispanic/Latino	5 (3.3%)	4 (2.8%)
Other	1 (0.7%)	1 (0.7%)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dem_demo.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:55)

ACT12781 試験

ACT12781 試験の人口統計学的特性を表 17 に示す。

年齢については、G + plerixafor 群の平均年齢は 56.2 歳、G 単独群の平均年齢は 57.5 歳であり、両群に大きな違いはなかった。また、性別については、G + plerixafor 群では男性 68.8%（11/16 名）、女性 31.3%（5/16 名）で、G + placebo 群では男性 75.0%（12/16 名）、女性 25.0%（4/16 名）で、両群間に大きな違いはなかった。

表 17 - 人口統計学的特性－安全性解析対象集団（ACT12781 試験）

	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)
Age(years)		
Number	16	16
Mean (SD)	56.2 (10.0)	57.5 (11.7)
Median	55.5	63.0
Min : Max	39 : 73	27 : 70
Sex [n (%)]		
Number	16	16
Male	11 (68.8%)	12 (75.0%)
Female	5 (31.3%)	4 (25.0%)
Race [n (%)]		
Number	16	16
Asian	16 (100%)	16 (100%)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/dem_demo.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_nhl_i.rtf (10JUN2016 - 2:55)

1.3.2　患者特性

AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験の患者特性は[Module 2.7.3.3.2.2]に記載した。

ACT13710 試験

ACT13710 試験の患者特性は[Module 2.7.3.3.2.2]に記載した。

AMD3100-3101 試験

AMD3100-3101 試験の患者特性は[Module 2.7.3.3.2.2]に記載した。

ACT12781 試験

ACT12781 試験の患者特性は[Module 2.7.3.3.2.2]に記載した。

1.3.3　その他の患者特性

AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験のその他の患者特性は[Module 2.7.3.3.2.3]に記載した。

ACT13710 試験

ACT13710 試験のその他の患者特性は[Module 2.7.3.3.2.3]に記載した。

AMD3100-3101 試験

AMD3100-3101 試験のその他の患者特性は[Module 2.7.3.3.2.3]に記載した。

ACT12781 試験

ACT12781 試験のその他の患者特性は[Module 2.7.3.3.2.3]に記載した。

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

有害事象に関しては、評価資料とした AMD3100-3102 試験、ACT13710 試験、AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験について本項に記述し、その他の試験については Module 2.7.6 に記述する。

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象に関しては、評価資料とした AMD3100-3102 試験、ACT13710 試験、AMD3100-3101 試験及び ACT12781 試験のみならず、その他の試験についても本項に記述する。

2.1.1　有害事象の概観

2.1.1.1　造血幹細胞動員及びアフェレーシス期（Period 1）

AMD3100-3102 試験（Period 1）及び ACT13710 試験の有害事象の概観を表 18 に、AMD3100-3101 試験（Period 1）及び ACT12781 試験の有害事象の概観を表 19 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 件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、重症度がグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、G + plerixafor 群で 7.5%（11/147 名）、G + placebo 群は 7.3%（11/151 名）であった。因果関係ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象は、G + plerixafor 群で 1.4%（2/147 名）、G + placebo 群は 0.7%（1/151 名）であった。

SAE 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。これらの投与中止はすべて治験薬投与／アフェレーシス期間（Period 1）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 Period 1 を完了した（2.1.5.1.1項）。

Period 1 において、疾患の悪化による死亡が 1 名（G + placebo 群）に認められた（2.1.3.1項）。

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 件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、いずれも因果関係ありと判断された。

SAE 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。食欲減退は治験治療との因果関係はないと判断されたが、肝機能異常は因果関係があると判断された（2.1.4.1項）

有害事象による投与の中止、並びに死亡は認められなかった。

表 18 - 有害事象の概観－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1、ACT13710 試験）

	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
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

AMD3100-3101 試験の 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 件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、重症度がグレード3以上の有害事象の発現割合は、G + plerixafor 群で 7.3%（11/150 名）、G + placebo 群は 9.7%（14/145 名）であった。因果関係ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、G + plerixafor 群で 1.3%（2/150 名）、G + placebo 群は 2.1%（3/145 名）であった。

SAE 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。因果関係ありと判断された SAE は、G + plerixafor 群で 1.3%（2/150 名）、G + placebo 群で 0.7%（1/145 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-CSF による動員中に発現した痙攣発作を除き、他の事象は治験薬投与／アフェレーシス期間に認められた。痙攣発作を発現した患者以外は、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（2.1.5.1.1 項）。

Period 1 において、死亡が 3 名（いずれも G + placebo 群）に認められた（2.1.3.1項）。

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 件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。

重症度がグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、G + plerixafor 群で 25.0%（4/16 名）、G 単独群で 18.8%（3/16 名）に認められた。因果関係ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、G + plerixafor 群で 6.3%（1/16 名）、G 単独群で 6.3%（1/16 名）であった。

SAE は、G + plerixafor 群では認められず、G 単独群の 1 名にグレード 3 の低酸素症が認められ治験治療との因果関係があると判断された（2.1.4.1項）

有害事象による投与の中止は、G + plerixafor 群で 1 名、G 単独群で 2 名に認められた。

治験期間中に死亡は認められなかった。

表 19 - 有害事象の概観－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1、ACT12781 試験）

	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%)

n (%)	ACT12781 G + Plerixafor (N=16)	ACT12781 G (N=16)	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=150)	AMD3100-3101 G + Placebo (N=145)
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)

2.1.1.2 末梢血造血幹細胞移植プロセス

本項では、末梢血造血幹細胞移植プロセス中に発現した有害事象の概観について、AMD3100-3102試験及びAMD3100-3101試験の結果を記載する。なお、Period 1における結果は2.1.1.1項に記載した。

AMD3100-3102 試験（Period 1～Period 5）

AND3100-3102試験におけるPeriod 1～Period 5の有害事象の概観を表20に示す。

1件以上の有害事象が認められた患者の発現割合は、Period 2（初回の大量化学療法～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回目の移植のための大量化学療法開始前日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回目の大量化学療法～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回目の移植後の生着～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は、G + plerixafor群の2名（1名はPeriod 2で発現、他の1名はPeriod 3で発現）を除き、Period 1で認められた。

SAEの発現割合は、Period 2では、G + plerixafor群で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。

有害事象により投与を中止した患者は、Period 2以降では認められなかった（2.1.5.1.1項）。

死亡は、Prriod 2以降では12名に認められた（G + plerixafor群7名、G + placebo群5名）。死亡数、死亡時期及び死因に関して、G + plerixafor群とG + placebo群間に明らかな違いは認められなかった（2.1.3.1項）。

表 20 - 有害事象の概観（Period 1～Period 5）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	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（Period 1～Period 3）

AND3100-3101 試験における Period 1～Period 3 の有害事象の概観を表 21 に示す。

1 件以上の有害事象が認められた患者の発現割合は、Period 2 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 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は、Period 2 以降では G + plerixafor 群の 1 名（Period 2 で発現）のみに認められた。

SAE の発現割合は、Period 2 では、G + plerixafor 群で 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。

有害事象により投与を中止した患者は、Period 2 以降では認められなかった（2.1.5.1.1項）。

死亡は、Period 2 以降では 28 名に認められた（G + plerixafor 群 16 名、G + placebo 群 12 名、いずれも Period 3）。死亡数、死亡時期及び死因に関して、G + plerixafor 群と G + placebo 群間に明らかな違いは認められなかった（2.1.3.1項）。

表 21 - 有害事象の概観（Period 1～Period 3）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	G + Plerixafor 240 ug/kg			G + Placebo		
	Period 1	Period 2	Period 3	Period 1	Period 2	Period 3
n (%)	(N=150)	(N=135)	(N=135)	(N=145)	(N=82)	(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)

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1 造血幹細胞動員及びアフェレーシス期（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 22 に、すべての有害事象を表 51 に、治験治療との因果関係ありと判断された有害事象を表 54 に示す。

AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験の Period 1 において、有害事象（全グレード）は G + plerixafor 群で 95.2%（140/147 名）、G + placebo 群で 92.7%（140/151 名）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象（基本語［PT］）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、疼痛、末梢性浮腫、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。

G + placebo 群に比べて G + plerixafor 群の有害事象（全グレード）の発現割合が 5%以上高い有害事象（PT）は、注射部位紅斑（G + plerixafor 群 21.8%［32/147 名］、G + placebo 群 3.3%［5/151 名］）、下痢（G + plerixafor 群 32.0%［47/147 名］、G + placebo 群 19.2%［29/151 名］）、悪心（G + plerixafor 群 34.7%[51/147 名]、G + placebo 群 27.2%[41/151 名]）、浮動性めまい（G + plerixafor 群 11.6%[17/147 名]、G + placebo 群 6.6%［10/151 名］）、並びに嘔吐（G + plerixafor 群 11.6%［17/147 名］、G + placebo 群 6.6%［10/151 名］）であった。これらの事象で治験治療との因果関係がありと判断された割合は、注射部位紅斑では G + plerixafor 群 20.4%（30/147 名）、G + placebo 群 3.3%（5/151 名）、下痢では G + plerixafor 群 18.4%（27/147 名）、G + placebo 群 5.3%（8/151 名）、悪心では G + plerixafor 群 16.3%（24/147 名）、G + placebo 群 7.3%（11/151 名）、浮動性めまいでは G + plerixafor 群 3.4%（5/147 名）、G + placebo 群 3.3%（5/151 名）、並びに嘔吐では G + plerixafor 群 5.4%（8/147 名）、G + placebo 群 2.6%（4/151 名）であった。

G + plerixafor 群に比べて G + placebo 群の有害事象（全グレード）の発現割合が 5%以上高い有害事象（PT）は、背部痛（G + plerixafor 群 15.6%［23/147 名］、G + placebo 群 22.5%［34/151 名］）、低カリウム血症（G + plerixafor 群 12.9%［19/147 名］、G + placebo 群 19.2%［29/151 名］）及び骨痛（G + plerixafor 群 36.7%［54/147 名］、G + placebo 群 42.4%［64/151 名］）であった。これらの事象で治験治療との因果関係がありと判断された割合は、背部痛では G + plerixafor 群 2.7%（4/147 名）、G + placebo 群 4.0%（6/151 名）、低カリウム血症では G + plerixafor 群 0.7%（1/147 名）、G + placebo 群 0.7%（1/151 名）、並びに骨痛では G + plerixafor 群 9.5%（14/147 名）、G + placebo 群 7.9%（12/151 名）であった。

グレード 3 以上の有害事象は G + plerixafor 群で 7.5%（11/147 名）、G + placebo 群で 7.3%（11/151 名）に認められた。いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象（PT）は、骨痛（G + plerixafor 群 2 名、

G + placebo 群 1 名）、悪心（G + plerixafor 群 2 名、G + placebo 群 0 名）、頭痛（G + plerixafor 群 1 名、G + placebo 群 3 名）、血小板減少症（G + plerixafor 群 1 名、G + placebo 群 2 名）、低カリウム血症（G + plerixafor群 0 名、G + placebo群 4 名）、並びに低マグネシウム血症（G + plerixafor群 0 名、G + placebo 群 2 名）であった。これらの事象のうち、G + plerixafor 群の 1 名に発現した悪心及び G + placebo 群の 1 名に発現した頭痛は因果関係ありと判断された。

ACT13710 試験

ACT13710 試験において、有害事象（全グレード）は G + plerixafor 群の 85.7%（6/7 名）、G 単独群の 57.1%（4/7 名）に認められた。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。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。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。

グレード 3 以上の有害事象は、G + plerixafor 群の 14.3%（1/7 名）、G 単独群の 28.6%（2/7 名）に認められた。いずれの群においても 2 名以上に発現した事象はなく、1 名に発現した事象は、末梢性ニューロパチー（G + plerixafor 群 1 名、G 単独群 0 名）、食欲減退（G + plerixafor 群 0 名、G 単独群 1 名）、低カリウム血症（G + plerixafor 群 0 名、G 単独群 1 名）、肝機能異常（G + plerixafor 群 0 名、G 単独群 1 名）であった。これらの事象のうち、G 単独群に発現した低カリウム血症及び肝機能異常は G-CSF との因果関係ありと判断された。

表 22 - 発現割合 5%以上の有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1、ACT13710 試験）

	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

	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
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%)
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 and WHO AE grading scale
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)m

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 23 に、すべての有害事象を表 52 に、治験治療との因果関係ありと判断された有害事象を表 55 に示す。

AMD3100-3101 試験

AMD3100-3101 試験の Period 1 において、有害事象（全グレード）は G + plerixafor 群で 97.3%（146/150 名）、G + placebo 群で 95.2%（138/145 名）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象（PT）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、低マグネシウム血症、カテーテル留置部位疼痛、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、寝汗、発熱、腹痛、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。

G + placebo 群に比べて G + plerixafor 群の有害事象（全グレード）の発現割合が 5%以上高い有害事象（PT）は、下痢（G + plerixafor 群 42.7%［64/150 名］、G + placebo 群 13.8%［20/145 名］）、注射部位紅斑（G + plerixafor 群 32.0%［48/150 名］、G + placebo 群 6.9%［10/145 名］）、悪心（G + plerixafor 群 33.3%［50/150 名］、G + placebo 群 16.6%［24/145 名］）、注射部位そう痒感（G + plerixafor 群 8.0%［12/150 名］、G + placebo 群 0.7%［1/145 名］）、並びに頭痛（G + plerixafor 群 24.0%［36/150 名］、G + placebo 群 18.6%［27/145 名］）であった。これらの事象で治験治療との因果関係がありと判断された割合は、下痢（G + plerixafor 群 37.3%［56/150 名］、G + placebo 群 6.2%［9/145 名］）、注射部位紅斑（G + plerixafor 群 29.3%［44/150 名］、G + placebo 群 6.2%［9/145 名］）、悪心（G + plerixafor 群 17.3%［26/150 名］、G + placebo 群 5.5%［8/145 名］）、注射部位そう痒感（G + plerixafor 群 8.0%［12/150 名］、G + placebo 群 0 名）、並びに頭痛（G + plerixafor 群 10.7%［16/150 名］、G + placebo 群 6.2%［9/145 名］）であった。

G + plerixafor 群に比べて G + placebo 群の有害事象（全グレード）の発現割合が 5%以上高い有害事象（PT）は認められなかったが、3%以上高い有害事象は、血中尿酸増加（G + plerixafor 群 1.3%［2/150 名］、G + placebo 群 5.5%［8/145 名］）、胸痛（G + plerixafor 群 0.7%［1/150 名］、G + placebo 群 4.8%［7/145 名］）、カテーテル留置部位紅斑（G + plerixafor 群 2.0%［3/150 名］、G + placebo 群 5.5%［8/145 名］）、錯感覚（G + plerixafor 群 17.3%［26/150 名］、G + placebo 群 20.7%［30/145 名］）、カテーテル留置部位疼痛（G + plerixafor 群 10.7%［16/150 名］、G + placebo 群 13.8%［20/145 名］）、並びに骨痛（G + plerixafor 群 25.3%［38/150 名］、G + placebo 群 28.3%［41/145 名］）であった。これらの事象で治験治療との因果関係がありと判断された割合は、血中尿酸増加（G + plerixafor 群 0 名、G + placebo 群 2.8%［4/145 名］）、胸痛（G + plerixafor 群 0 名、G + placebo 群 0.7%［1/145 名］）、カテーテル留置部位紅斑（G + plerixafor 群 0 名、G + placebo 群 0 名）、錯感覚（G + plerixafor 群 6.7%［10/150 名］、G + placebo 群 2.8%［4/145 名］）、カテーテル留置部位疼痛（G + plerixafor 群 0 名、G + placebo 群 0 名）、並びに骨痛（G + plerixafor 群 9.3%［14/150 名］、G + placebo 群 6.9%［10/145 名］）であった。

グレード 3 以上の有害事象は G + plerixafor 群で 7.3%（11/150 名）、G + placebo 群で 9.7%（14/145 名）に認められた。いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象（PT）は、血小板減少症（G + plerixafor 群 1.3%［2/150 名］、G + placebo 群 0.7%［1/145 名］）、痙攣発作（G + plerixafor 群 1.3%［2/150 名］、G + placebo 群 0.7%［1/145 名］）、並びに血中尿酸増加（G + plerixafor 群 0 名、G + placebo 群 1.4%［2/145 名］）であった。これらの事象のうち、G + plerixafor 群の 1 名に発現した血小板減少症及び G + placebo 群の 1 名に発現した血中尿酸増加は因果関係ありと判断された。

ACT12781 試験

ACT12781 試験において、有害事象（全グレード）は G + plerixafor 群の 81.3%（13/16 名）、G 単独群の 75.0%（12/16 名）に認められた。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 56.3%［9/16 名］、G 単独群 50.0%［8/16 名］）、血小板数減少（G + plerixafor 群 25.0%［4/16 名］、G 単独群 6.3%［1/16 名］）、下痢（G + plerixafor 群 18.8%［3/16 名］、G 単独群 6.3%［1/16 名］）、頭痛（G + plerixafor 群 18.8%［3/16 名］、G 単独群 0 名）、悪心（G + plerixafor 群 18.8%［3/16 名］、G 単独群 0 名）、並びに関節痛（G + plerixafor 群 12.5%［2/16 名］、G 単独群 0 名）であった。背部痛は両群に同程度認められた。G + plerixafor 群の 1 名には G-CSF と plerixafor の併用期間に背部痛が認められたため、G-CSF 及び plerixafor の因果関係はありと判断された。他の 16 名（G + plerixafor 群 8 名、G 単独群 8 名）に認められた背部痛は、G-CSF による動員期間中に発現したため Plerixafor との因果関係は否定され、G-CSF との因果関係ありと判断された。

なお、G + plerixafor 群のみに認められた有害事象は、頭痛、悪心、爪囲炎、潮紅、ほてり、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、穿刺部位疼痛、注射部位内出血、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。

グレード 3 以上の有害事象は、G + plerixafor 群の 25.0%（4/16 名）、G 単独群の 18.8%（3/16 名）に認められた。2 名以上に発現した事象は血小板数減少（G + plerixafor 群 18.8%［3/16 名］、G 単独群 6.3%［1/16 名］）であった。いずれの事象も治験治療との因果関係はないと判断された。

表 23 - 発現割合 5%以上の有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1、ACT12781 試験）

	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)

2.1.2.2 末梢血造血幹細胞移植プロセス

本項では、末梢血造血幹細胞移植プロセス中に発現した有害事象について、AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験の結果を記載する。なお、Period 1 における結果は2.1.2.1項に記載した。

AMD3100-3102 試験（Period 2～Period 5）

Period 2

Period 2 は、移植前の化学療法開始日から初回移植後の多核白血球（PMN）及び血小板（PLT）の生着までの期間とした。Period 2 では、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に発現した有害事象及び治験治療との因果関係ありと判断された有害事象を表 24 及び表 56 に示す。

Period 2 における有害事象（全グレード）の発現割合は、G + plerixafor 群 45.8%（65/142 名）、G + placebo 群 39.7%（54/136 名）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象（PT）は、粘膜の炎症（G + plerixafor 群 13.4%［19/142 名］、G + placebo 群 10.3%［14/136 名］）、発熱性好中球減少症（G + plerixafor 群 10.6%［15/142 名］、G + placebo 群 10.3%［14/136 名］）、悪心（G + plerixafor 群 9.2%［13/142 名］、G + placebo 群 7.4%［10/136 名］）、並びに嘔吐（G + plerixafor 群 5.6%［8/142 名］、G + placebo 群 5.9%［8/136 名］）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%［19/142 名］、G + placebo 群 10.3%［14/136 名］）であった。

Period 2 において、治験治療との因果関係があると判断された有害事象は、G + plerixafor 群の 1 名に認められた悪心（グレード 1）であった。

表 24 - すべての有害事象（Period 2）－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor (N=142)		G + Placebo (N=136)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	65 (45.8%)	43 (30.3%)	54 (39.7%)	36 (26.5%)
感染症および寄生虫症	11 (7.7%)	9 (6.3%)	15 (11.0%)	10 (7.4%)
医療機器関連感染	3 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)
大腸菌性菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=142) All grades	G + Plerixafor (N=142) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
化膿性筋炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
敗血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
敗血症性ショック	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
乳腺炎	0	0	1 (0.7%)	0
肺炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
足部白癬	0	0	1 (0.7%)	0
血液およびリンパ系障害	19 (13.4%)	14 (9.9%)	14 (10.3%)	10 (7.4%)
発熱性好中球減少症	15 (10.6%)	12 (8.5%)	14 (10.3%)	10 (7.4%)
汎血球減少症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
貧血	1 (0.7%)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
血小板減少症	1 (0.7%)	0	0	0
免疫系障害	3 (2.1%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
生着症候群	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
移植片対宿主病	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
代謝および栄養障害	12 (8.5%)	8 (5.6%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)
低リン酸血症	4 (2.8%)	4 (2.8%)	0	0
低カリウム血症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
アシドーシス	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
食欲減退	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
脱水	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
電解質失調	1 (0.7%)	0	0	0
痛風	1 (0.7%)	0	0	0
高血糖	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
低血糖症	1 (0.7%)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.7%)	0
精神障害	4 (2.8%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
不安	2 (1.4%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=142) All grades	G + Plerixafor (N=142) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
不眠症	2 (1.4%)	0	0	0
精神状態変化	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
神経系障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.7%)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
眼障害	2 (1.4%)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.7%)	0	0	0
眼瞼下垂	1 (0.7%)	0	0	0
心臓障害	0	0	3 (2.2%)	3 (2.2%)
心房細動	0	0	3 (2.2%)	3 (2.2%)
心房血栓症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血管障害	4 (2.8%)	0	6 (4.4%)	1 (0.7%)
潮紅	1 (0.7%)	0	0	0
血腫	1 (0.7%)	0	0	0
高血圧	1 (0.7%)	0	2 (1.5%)	0
低血圧	1 (0.7%)	0	4 (2.9%)	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.3%)	4 (2.8%)	6 (4.4%)	2 (1.5%)
低酸素症	2 (1.4%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0
鼻出血	1 (0.7%)	0	0	0
閉塞性気道障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
肺高血圧症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
鼻漏	1 (0.7%)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1 (0.7%)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.7%)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸困難	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔分泌過多	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸不全	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=142) All grades	G + Plerixafor (N=142) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
胃腸障害	18 (12.7%)	10 (7.0%)	17 (12.5%)	8 (5.9%)
悪心	13 (9.2%)	7 (4.9%)	10 (7.4%)	5 (3.7%)
嘔吐	8 (5.6%)	4 (2.8%)	8 (5.9%)	3 (2.2%)
下痢	6 (4.2%)	4 (2.8%)	5 (3.7%)	2 (1.5%)
便秘	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
大腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
消化不良	1 (0.7%)	0	0	0
膵腫瘤	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
口内炎	1 (0.7%)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.7%)	0
硬便	0	0	1 (0.7%)	0
食道炎	0	0	1 (0.7%)	0
口腔内痛	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
直腸出血	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (2.1%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
発疹	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
毛細血管拡張症	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (0.7%)	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
背部痛	1 (0.7%)	0	0	0
四肢痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
尿閉	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
血尿	0	0	1 (0.7%)	0
腎不全	0	0	1 (0.7%)	0
腎尿細管壊死	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (16.9%)	13 (9.2%)	20 (14.7%)	9 (6.6%)
粘膜の炎症	19 (13.4%)	12 (8.5%)	14 (10.3%)	9 (6.6%)
疲労	3 (2.1%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=142) All grades	G + Plerixafor (N=142) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
発熱	3 (2.1%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.7%)	0	0	0
悪寒	0	0	1 (0.7%)	0
臨床検査	4 (2.8%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
尿中血陽性	1 (0.7%)	0	0	0
心雑音	1 (0.7%)	0	0	0
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.7%)	0	0	0
尿量減少	1 (0.7%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
足関節部骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
節足動物咬傷	1 (0.7%)	0	0	0
処置による悪心	1 (0.7%)	0	0	0
処置による嘔吐	1 (0.7%)	0	0	0
挫傷	0	0	1 (0.7%)	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 and WHO AE grading scale
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_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3102_r_2_i.rtf (26AUG2015 - 9:03)

Period 3

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 に発現した有害事象及び治験治療との因果関係ありと判断された有害事象を表 25 及び表 57 に示す。

Period 3 における有害事象（全グレード）の発現割合は、G + plerixafor 群 16.3%（23/141 名）、G + placebo 群 14.0%（19/136 名）であった。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 2.1%［3/141 名］、G + placebo 群 2.2%［3/136 名］）、深部静脈血栓症（G + plerixafor 群 2.1%［3/141 名］、G + placebo 群 0.7%［1/136 名］）、真菌性肺炎（G + plerixafor 群 1.4%［2/141 名］、G + placebo 群 0 名）、脱水（G + plerixafor 群 1.4%［2/141 名］、G + placebo 群 0 名）、腹痛（G + plerixafor 群 1.4%［2/141 名］、G + placebo 群 0 名）、並びに肺炎（G + plerixafor 群 0.7%［1/141 名］、G + placebo 群 2.2%［3/136 名］）であった。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。また、ほとんどは SAE として報告された。

Period 3 において、治験治療との因果関係があると判断された有害事象は、G + plerixafor 群の 1 名に認められた非心臓性胸痛（グレード 1）であった。

表 25 - すべての有害事象（Period 3）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor (N=141)		G + Placebo (N=136)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	23 (16.3%)	17 (12.1%)	19 (14.0%)	13 (9.6%)
感染症および寄生虫症	10 (7.1%)	8 (5.7%)	7 (5.1%)	6 (4.4%)
真菌性肺炎	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
気管支肺炎	1 (0.7%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.7%)	0	0	0
エンテロバクター性敗血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
胃腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
播種性帯状疱疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)
細菌性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
ウイルス性心膜炎	1 (0.7%)	0	0	0
Ａ型肝炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
大葉性肺炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (0.7%)	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
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）	3 (2.1%)	2 (1.4%)	0	0
浸潤性乳管癌	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
下垂体の良性腫瘍	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
形質細胞性骨髄腫	1 (0.7%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=141)		G + Placebo (N=136)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
汎血球減少症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
免疫系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
薬物過敏症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
内分泌障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
低アルドステロン症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
代謝および栄養障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
脱水	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
食欲減退	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
成長障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
電解質失調	0	0	1 (0.7%)	0
低血糖症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
低カリウム血症	0	0	1 (0.7%)	0
精神障害	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
気分変化	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
物質誘発性精神病性障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
横断性脊髄炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
心臓障害	0	0	1 (0.7%)	0
心膜炎	0	0	1 (0.7%)	0
血管障害	3 (2.1%)	3 (2.1%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)
深部静脈血栓症	3 (2.1%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
起立性低血圧	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)
鼻出血	1 (0.7%)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=141) All grades	G + Plerixafor (N=141) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
胃腸障害	3 (2.1%)	2 (1.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
腹痛	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
上部消化管出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
十二指腸炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
絞扼性鼡径ヘルニア	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
食道破裂	0	0	1 (0.7%)	0
肝胆道系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
静脈閉塞性肝疾患	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0	0	0
発疹	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (2.2%)	2 (1.5%)
背部痛	0	0	1 (0.7%)	0
筋力低下	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
腎および尿路障害	1 (0.7%)	0	0	0
血尿	1 (0.7%)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.7%)	0
出血性動静脈奇形	0	0	1 (0.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.5%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0
発熱	3 (2.1%)	0	3 (2.2%)	0
悪寒	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.7%)	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.7%)	0	0	0
臨床検査	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
心拍数増加	1 (0.7%)	0	0	0
総蛋白増加	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=141) All grades	G + Plerixafor (N=141) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
股関節部骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
創傷	1 (0.7%)	0	0	0
圧迫骨折	0	0	1 (0.7%)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
各種物質毒性	0	0	1 (0.7%)	0
外科および内科処置	1 (0.7%)	0	0	0
中心静脈カテーテル留置	1 (0.7%)	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 and WHO AE grading scale
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_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3102_r_3_i.rtf (26AUG2015 - 9:09)

Period 4

Period 4 は、2 回目の化学療法から 2 回目の移植後の 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 に発現した有害事象を表 26 に示す。

Period 4 における有害事象（全グレード）の発現割合は、G + plerixafor 群 40.6%（13/32 名）、G + placebo 群 16.7%（4/24 名）であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象（PT）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（G + plerixafor 群 9.4%［3/32 名］、G + placebo 群 0 名）、嘔吐（G + plerixafor 群 9.4%［3/32 名］、G + placebo 群 0 名）、好中球減少症（G + plerixafor 群 0 名、G + placebo 群 8.3%［2/24 名］）、並びに発熱（G + plerixafor 群 0 名、G + placebo 群 8.3%［2/24 名］）であった。

Period 4 において、治験治療との因果関係ありと判断された事象はなかった（表 58 ）。

表 26 - すべての有害事象（Period 4）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor (N=32)		G + Placebo (N=24)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	13 (40.6%)	11 (34.4%)	4 (16.7%)	3 (12.5%)
感染症および寄生虫症	1 (3.1%)	1 (3.1%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
医療機器関連感染	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
血液およびリンパ系障害	5 (15.6%)	5 (15.6%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
発熱性好中球減少症	4 (12.5%)	4 (12.5%)	0	0
汎血球減少症	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
好中球減少症	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)
代謝および栄養障害	1 (3.1%)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (3.1%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (3.1%)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (3.1%)	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (4.2%)	0
心房粗動	0	0	1 (4.2%)	0
血管障害	1 (3.1%)	1 (3.1%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
高血圧	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
胃腸障害	3 (9.4%)	2 (6.3%)	0	0
悪心	3 (9.4%)	2 (6.3%)	0	0
嘔吐	3 (9.4%)	2 (6.3%)	0	0
大腸炎	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.6%)	3 (9.4%)	3 (12.5%)	3 (12.5%)
粘膜の炎症	5 (15.6%)	3 (9.4%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
発熱	0	0	2 (8.3%)	2 (8.3%)

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 and WHO AE grading scale
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_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3102_r_4_i.rtf (26AUG2015 - 9:09)

Period 5

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。

Period 5 に発現した有害事象を表 27 に示す。

Period 5 における有害事象（全グレード）の発現割合は、G + plerixafor 群 12.5%（4/32 名）、G + placebo 群 4.2%（1/24 名）であった。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。

Period 5 において、治験治療との因果関係ありと判断された事象はなかった（表 59 ）。

表 27 - すべての有害事象（Period 5）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=32)		G + Placebo (N=24)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	4 (12.5%)	3 (9.4%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0	0
ウイルス性肺炎	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
ウイルス感染	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1%)	0	0	0
鼻閉	1 (3.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.1%)	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
骨痛	1 (3.1%)	0	0	0
骨壊死	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0	0
発熱	2 (6.3%)	1 (3.1%)	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 and WHO AE grading scale
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_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3102_r_5_i.rtf (26AUG2015 - 9:10)

AMD3100-3101 試験（Period 2～Period 3）

Period 2

Period 2に発現した有害事象及び治験治療との因果関係ありと判断された有害事象を表 28 及び表 60 に示す。

Period 2における有害事象（全グレード）の発現割合は、G + plerixafor群 46.7%（63/135名）、G + placebo群 51.2%（42/82名）であった。いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象（PT）は、粘膜の炎症（G + plerixafor群 16.3%［22/135名］、G + placebo群 17.1%［14/82名］）、発熱性好中球減少症（G + plerixafor群 7.4%［10/135名］、G + placebo群 4.9%［4/82名］）、悪心（G + plerixafor群 6.7%［9/135名］、G + placebo群 12.2%［10/82名］）、下痢（G + plerixafor群 4.4%［6/135名］、G + placebo群 7.3%［6/82名］）、発熱（G + plerixafor群 1.5%［2/135名］、G + placebo群 6.1%［5/82名］）、並びに医療機器関連感染（G + plerixafor群 0.7%［1/135名］、G + placebo群 7.3%［6/82名］）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、医療機器関連感染（G + plerixafor群 0.7%［1/135名］、G + placebo群 7.3%［6/82名］）及び悪心（G + plerixafor群 6.7%［9/135名］、G + placebo群 12.2%［10/82名］）で、いずれもG + placebo群の割合が高かった。

Period 2において、治験治療との因果関係があると判断された有害事象は、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。

表 28 - すべての有害事象（Period 2）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	63 (46.7%)	37 (27.4%)	42 (51.2%)	22 (26.8%)
感染症および寄生虫症	16 (11.9%)	12 (8.9%)	12 (14.6%)	6 (7.3%)
ブドウ球菌性菌血症	5 (3.7%)	4 (3.0%)	0	0
菌血症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
カンジダ感染	1 (0.7%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	6 (7.3%)	2 (2.4%)
腸球菌性菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
肺感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
真菌性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
敗血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
憩室炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
毛包炎	0	0	1 (1.2%)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (1.2%)	0
ヘルペス性髄膜脳炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
食道カンジダ症	0	0	1 (1.2%)	0
肺炎	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)
血液およびリンパ系障害	10 (7.4%)	5 (3.7%)	6 (7.3%)	5 (6.1%)
発熱性好中球減少症	10 (7.4%)	5 (3.7%)	4 (4.9%)	4 (4.9%)
好中球減少症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
血小板減少症	0	0	1 (1.2%)	0
免疫系障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
生着症候群	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
代謝および栄養障害	5 (3.7%)	1 (0.7%)	5 (6.1%)	2 (2.4%)
水分過負荷	2 (1.5%)	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	0
低マグネシウム血症	2 (1.5%)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
低血糖	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
低ナトリウム血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
食欲減退	0	0	3 (3.7%)	1 (1.2%)
脱水	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
精神障害	5 (3.7%)	2 (1.5%)	1 (1.2%)	0
不安	2 (1.5%)	0	0	0
錯乱状態	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
不眠症	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	0
神経系障害	3 (2.2%)	1 (0.7%)	3 (3.7%)	1 (1.2%)
味覚異常	1 (0.7%)	0	0	0
錯感覚	1 (0.7%)	0	0	0
鎮静	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
脳出血	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
浮動性めまい	0	0	1 (1.2%)	0
頭痛	0	0	1 (1.2%)	0
眼障害	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	0
霧視	1 (0.7%)	0	0	0

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
流涙増加	0	0	1 (1.2%)	0
心臓障害	3 (2.2%)	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)
心房細動	2 (1.5%)	0	1 (1.2%)	0
頻脈	1 (0.7%)	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (1.2%)	0
うっ血性心筋症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
血管障害	5 (3.7%)	2 (1.5%)	4 (4.9%)	1 (1.2%)
潮紅	2 (1.5%)	0	1 (1.2%)	0
高血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
低血圧	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	0
起立性低血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
動脈攣縮	0	0	1 (1.2%)	0
腋窩静脈血栓症	0	0	1 (1.2%)	0
血管圧迫	0	0	1 (1.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.9%)	1 (0.7%)	9 (11.0%)	1 (1.2%)
肺胞出血	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
咳嗽	1 (0.7%)	0	2 (2.4%)	0
しゃっくり	1 (0.7%)	0	0	0
鼻乾燥	1 (0.7%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.7%)	0	0	0
上気道うっ血	1 (0.7%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	3 (3.7%)	0
鼻出血	0	0	1 (1.2%)	0
上気道分泌増加	0	0	1 (1.2%)	0
鼻閉	0	0	1 (1.2%)	0
呼吸時疼痛	0	0	1 (1.2%)	0
咽頭異常感覚	0	0	1 (1.2%)	0
肺臓炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
肺塞栓症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
くしゃみ	0	0	1 (1.2%)	0
喘鳴	0	0	1 (1.2%)	0
胃腸障害	20 (14.8%)	7 (5.2%)	14 (17.1%)	2 (2.4%)
悪心	9 (6.7%)	0	10 (12.2%)	1 (1.2%)
下痢	6 (4.4%)	2 (1.5%)	6 (7.3%)	1 (1.2%)

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
嘔吐	5 (3.7%)	1 (0.7%)	3 (3.7%)	0
口内炎	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
腹部不快感	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	0
腹痛	1 (0.7%)	0	3 (3.7%)	0
下腹部痛	1 (0.7%)	0	0	0
便秘	1 (0.7%)	0	0	0
消化不良	1 (0.7%)	0	2 (2.4%)	0
嚥下障害	1 (0.7%)	0	2 (2.4%)	0
腸炎	1 (0.7%)	0	0	0
胃炎	1 (0.7%)	0	0	0
麻痺性イレウス	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
食道炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
口腔内痛	1 (0.7%)	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (1.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (5.2%)	0	3 (3.7%)	1 (1.2%)
発疹	6 (4.4%)	0	1 (1.2%)	0
脱毛症	1 (0.7%)	0	0	0
紅斑	1 (0.7%)	0	0	0
乾癬	1 (0.7%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.2%)	0
皮膚障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	0	3 (3.7%)	1 (1.2%)
筋緊張	1 (0.7%)	0	0	0
関節痛	0	0	1 (1.2%)	0
背部痛	0	0	1 (1.2%)	0
骨粗鬆症性骨折	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
腎および尿路障害	0	0	1 (1.2%)	0
排尿困難	0	0	1 (1.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (21.5%)	16 (11.9%)	21 (25.6%)	11 (13.4%)
粘膜の炎症	22 (16.3%)	15 (11.1%)	14 (17.1%)	9 (11.0%)
悪寒	3 (2.2%)	0	2 (2.4%)	0
疲労	3 (2.2%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	0
発熱	2 (1.5%)	0	5 (6.1%)	1 (1.2%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7%)	0	0	0

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
末梢性浮腫	1 (0.7%)	0	0	0
無力症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (1.2%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	0	0	1 (1.2%)	0
カテーテル留置部位発疹	0	0	1 (1.2%)	0
胸部不快感	0	0	2 (2.4%)	0
熱感	0	0	1 (1.2%)	0
臨床検査	2 (1.5%)	0	3 (3.7%)	0
血中マグネシウム減少	1 (0.7%)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.7%)	0	0	0
酸素飽和度低下	1 (0.7%)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (1.2%)	0
呼吸音異常	0	0	1 (1.2%)	0
ブドウ球菌検査陽性	0	0	1 (1.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
生着遅延	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
薬剤誤投与	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
輸血反応	1 (0.7%)	0	0	0
輸血関連急性肺障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)

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 and WHO AE grading scale
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_j_3101_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3101_r_2_i.rtf (10JUN2016 - 2:35)

Period 3

Period 3 に発現した有害事象を表 29 に示す。

Period 3 における有害事象（全グレード）の発現割合は、G + plerixafor 群 21.5%（29/135 名）、G + placebo 群 19.5%（16/82 名）であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象（PT）は、肺炎（G + plerixafor 群 3.0%［4/135 例］、G + placebo 群 1.2%［1/82 名］）、発熱（G + plerixafor 群 2.2%［3/135 名］、G + placebo 群 1.2%［1/82］）、肺塞栓症（G + plerixafor 群 2.2%［3/135 名］、G + placebo 群 0 名）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（G + plerixafor 群 1.5%［2/135 名］、G + placebo 群 2.4%［2/82 名］）、

並びに急性骨髄性白血病、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（G + plerixafor 群 1.5%［2/135 名］、G + placebo 群 0 名）であった。

Period 3 において、治験治療との因果関係ありと判断された事象はなかった（表 61 ）。

表 29 - すべての有害事象（Period 3）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	29 (21.5%)	21 (15.6%)	16 (19.5%)	11 (13.4%)
感染症および寄生虫症	13 (9.6%)	10 (7.4%)	7 (8.5%)	5 (6.1%)
肺炎	4 (3.0%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
細菌感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
憩室炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
蓄膿	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
眼帯状疱疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
敗血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
上気道感染	1 (0.7%)	0	0	0
単純ヘルペス脳炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
帯状疱疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
尿路感染	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (1.2%)	0
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）	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (1.2%)	0
急性骨髄性白血病	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
分類不能なＢ細胞性リンパ腫ハイグレード	0	0	1 (1.2%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
貧血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
免疫系障害	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
生着症候群	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
消化管移植片対宿主病	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
精神障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
精神状態変化	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
脳血管発作	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
脳神経障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
眼障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
壊死性網膜炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
心臓障害	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)
うっ血性心不全	2 (1.5%)	0	0	0
心房粗動	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
頻脈	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
心筋症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
血管障害	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.7%)	0	0	0
低血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (5.2%)	4 (3.0%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)
肺塞栓症	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0
間質性肺疾患	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
器質化肺炎	1 (0.7%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
肺毒性	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
胃腸障害	3 (2.2%)	2 (1.5%)	4 (4.9%)	4 (4.9%)
下痢	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
口腔内出血	1 (0.7%)	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
大腸穿孔	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
小腸閉塞	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
小腸穿孔	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
肝胆道系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
肝病変	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	0	0	0
筋力低下	1 (0.7%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
急性腎不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
腎不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.7%)	4 (3.0%)	3 (3.7%)	1 (1.2%)
発熱	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (1.2%)	0
多臓器不全	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
無力症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
疾患再発	0	0	1 (1.2%)	0
臨床検査	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
血液幹細胞移植不全	1 (0.7%)	0	0	0
外傷性肺損傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
各種物質毒性	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)

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 and WHO AE grading scale
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_j_3101_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3101_r_3_i.rtf (10JUN2016 - 2:35)

2.1.3 死亡

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

AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験における死亡の要約及び一覧を表 30 及び表 62 に示す。

試験期間中に 13 名（G＋plerixafor 群 7 名、G＋placebo 群 6 名）が死亡した。両群において、死亡数、死亡時期及び死因について、両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（Period 1）に死亡したのは、G＋placebo 群の 1 名のみであった。レスキュー療法に移行した患者では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。

移植前（Period 1）に死亡した 1 名の患者の概略を以下に記載する（[Module 5.3.5.1-2 の 14.3.3 項]）。

- 患者番号 [redacted]
  70 歳、白人女性 [redacted] 年 6 月にステージ III の多発性骨髄腫と診断された。G-CSF（[redacted] 年 2 月 3 日［Day 1］～[redacted] 年 2 月 9 日［Day 7］）及びプラセボ（[redacted] 年 2 月 6 日［Day 4］～[redacted] 年 2 月 8 日［Day 6］）が投与され、アフェレーシス（[redacted] 年 2 月 7 日［Day 5］～[redacted] 年 2 月 9 日［Day 7］）が行われた。移植前の大量化学療法及び移植は行われなかった。
  患者は、疾患の悪化により [redacted] 年 5 月 17 日（Day 104）に死亡したが、詳細は不明である。

表 30 - 死亡の要約（AMD3100-3102 試験）

Patient Number	Age/Sex/Race	Disease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
G + plerixafor					
Patient A*	F/54/C	MM	Post-transplantation / 237 days	Progressive disease	N/Av
Patient B*	M/62/C	MM	Post-transplantation / 10 days	Septic shock	Not related
Patient C*	M/57/C	MM	Post-transplantation / 144 days	Progression of MM	Not related
Patient D*	M/62/C	MM	Post-transplantation / 293 days	Unknown	N/Av
Patient E*	M/59/C	MM	Post-transplantation / 355 days	Unknown	N/Av
Patient F*	M/69/AA	MM	Post-transplantation / 141 days	Fungal pneumonia	Not related

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient Number	Age/Sex/Race	Disease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
Patient G*[d]	M/73/C	MM	Post-transplantation / 264 days	Disease progression	N/Av
G + placebo					
[redacted]	M/52/C	MM	Post-transplantation / 152 days[b]	Relapsed MM / adult respiratory distress syndrome complicating salvage therapy	N/Av
[redacted]	F/57/C	MM	Post-transplantation / 194 days	Progressive disease subdural hematoma	N/Av (progressive disease) Not related (subdural hematoma)
[redacted]	F/70/C	MM	Did not complete mobilization / not applicable	Disease progression	N/Av
[redacted]	F/51/C	MM	Post-transplantation / 133 days	Disease progression[c]	N/Av
[redacted]	F/59/AA	MM	Post-transplantation / 13 days	Septic shock	Not related
[redacted][d]	M/55/C	MM	Post-transplantation / 137 days	Disease progression, cardiac failure	N/Av

AA = African-American; AE = adverse event; C = Caucasian; F = female; MM = Multiple Myeloma; G = granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF); 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 [redacted]. Days from transplant to death assumes a death date of April 1, [redacted].

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 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: Moduel 5.3.5.1-2 Table 12-18

ACT13710 試験

ACT13710 試験の試験期間中（造血幹細胞動員及びアフェレーシス期［1～8 日間］、並びに 30 日フォローアップ期間中）に死亡は認められなかった。

AMD3100-3101 試験

AMD3100-3101 試験における死亡の要約を表 31 に、一覧を表 63 、表 64 に示す。

主要な安全性解析対象集団（レスキュー療法移行なし／リツキサン投与なし）のうち、31 名（G＋plerixafor 群 16 名、G＋placebo 群 15 名）が死亡した。両群において、死亡数、死亡時期及び死因（疾患の悪化／再発等 19 名、肺炎等 4 名、多臓器不全 2 名、脳血管発作／脳出血 2 名、心筋梗塞 1 名、敗血症 1 名、急性骨髄性白血病［AML］1 名及び呼吸不全 1 名）について、両群に大きな違いは認められなかった。また、レスキュー療法に移行した患者のうち、9 名（G＋plerixafor 群 2 名、G＋placebo 群 7 名）が死亡した。多くの患者は疾患の悪化により移植後に死亡した。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、レスキュー療法に移行した患者の 2 名（G＋plerixafor 群 1 名、G＋placebo 群 1 名）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）であった。

移植前（Period 1）に死亡した 5 名の概略を以下に記載する（[Module 5.3.5.1-5 の 14.3.3 項]）。

- 患者番号[redacted]（G＋placebo 群）：投与／アフェレーシス期に死亡
  41 歳、白人男性。NHL（縦隔 B 細胞）と診断された（時期不明）。G-CSF（[redacted]年 8 月 4 日［Day 1］～[redacted]年 8 月 10 日［Day 7］）及びプラセボ（[redacted]年 8 月 7 日［Day 4］～[redacted]年 8 月 9 日［Day 6］）が投与され、アフェレーシス（[redacted]年 8 月 8 日［Day 5］～[redacted]年 8 月 10 日［Day 7］）が行われた。移植前の大量化学療法及び移植は行われなかった。
  [redacted]年 8 月 31 日（Day 28）、前頭葉腫瘤病変に伴う全身性発作を発現し入院した。[redacted]年 9 月 13 日（Day 41）、患者は完全に回復したと考えられ、退院した。
  患者は、疾患の進行により[redacted]年 10 月 1 日（Day 59）に死亡した。

- 患者番号[redacted]（G＋placebo 群）：投与／アフェレーシス期で治験中止後、死亡
  49 歳、白人女性。NHL（びまん性大細胞型 B 細胞）と診断された（時期不明）。G-CSF（[redacted]年 8 月 24 日［Day 1］～[redacted]年 8 月 29 日［Day 6］）及びプラセボ（[redacted]年 8 月 27 日［Day 4］～[redacted]年 8 月 28 日［Day 5］）が投与され、アフェレーシス（[redacted]年 8 月 28 日［Day 5］～[redacted]年 8 月 29 日［Day 6］）が行われた。移植前の大量化学療法及び移植は行われなかった。
  [redacted]年 9 月 6 日（Day 14）、腹部及び骨盤の CT スキャンにより、広範囲の後腹膜リンパ節腫大で著しい増大を伴う広範囲の疾患の進行が認められた。[redacted]年 9 月 16 日（Day 24）に患者は退院した。患者は疾患の進行のため治験を中止し、同＊年 11 月に死亡した。

- 患者番号[redacted]（G＋placebo 群）：投与／アフェレーシス期で治験中止後、死亡
  41 歳、白人男性。[redacted]年 10 月 14 日に NHL（T 細胞）と診断された。G-CSF（[redacted]年 5 月 12 日［Day 1］～[redacted]年 5 月 15 日［Day 4］）及びプラセボ（[redacted]年 5 月 15 日［Day 4］～[redacted]年 5 月 16 日［Day 5］）が投与され、アフェレーシス（[redacted]年 5 月 16 日［Day 5］～[redacted]年 5 月

※新薬承認情報提供時に置換

17 日［Day 6］）が行われた。移植前の大量化学療法及び移植は行われなかった。
[redacted] 年 5 月 22 日（Day 11）に患者は膿性の鼻漏と発熱を訴え、[redacted] 年 5 月 24 日（Day 13）に持続性の発熱のため入院した。患者の鼻と粘膜には化学療法と放射線療法の後に見られる変化と一致する重要な変化が認められた。[redacted] 年 5 月 27 日（Day 16）に患者は退院した。患者には疾患の進行が認められ、治験を中止した。[redacted] 年 8 月 21 日（Day 102）に患者は死亡した（詳細不明）。

- 患者番号 Patient Y*（G＋plerixafor 群）：レスキュー療法移行後、投与／アフェレーシス期に死亡
65 歳、白人男性。[redacted] 年に NHL（びまん性大細胞型 B 細胞）と診断された。G-CSF（[redacted] 年 7 月 8 日［Day 1］～[redacted] 年 7 月 15 日［Day 8］）及び Plerixafor（[redacted] 年 7 月 11 日［Day 4］～[redacted] 年 7 月 14 日［Day 7］）が投与され、アフェレーシス（[redacted] 年 7 月 12 日［Day 5］～[redacted] 年 7 月 15 日［Day 8］）が行われた。その後、レスキュー療法に移行し、G-CSF（[redacted] 年 7 月 23 日［Day 16］～[redacted] 年 7 月 29 日［Day 22］）及び Plerixafor（[redacted] 年 7 月 26 日［Day 19］～[redacted] 年 7 月 28 日［Day 21］）が投与され、アフェレーシス（[redacted] 年 7 月 27 日［Day 20］～[redacted] 年 7 月 29 日［Day 22］）が行われた。レスキュー療法においても CD34 陽性細胞の十分量を採取することができなかった。移植前の大量化学療法及び移植は行われなかった。
[redacted] 年 7 月 28 日（Day 21）の骨盤の CT スキャンでは [redacted] 年 6 月 10 日（Day -28）時点に比べて疾患の悪化が認められた。[redacted] 年 9 月 8 日（Day 63）の CT スキャンでは疾患の悪化が継続していた。両方の肺底に更なる繊維性変化が認められ、新たな浸潤と結節を加え腹膜腫瘤のサイズの増加が認められた。
患者は、疾患の進行により [redacted] 年 10 月 26 日（Day 111）に死亡した。

- 患者番号 [redacted]（G＋placebo 群）：レスキュー療法移行後、投与／アフェレーシス期に死亡
27 歳、白人女性。[redacted] 年 1 月に NHL（大細胞型 B 細胞）と診断された。G-CSF（[redacted] 年 1 月 27 日［Day 1］～[redacted] 年 1 月 31 日［Day 5］）及びプラセボ（[redacted] 年 1 月 30 日［Day 4］～[redacted] 年 1 月 31 日［Day 5］）が投与され、アフェレーシス（[redacted] 年 1 月 31 日［Day 5］～[redacted] 年 2 月 1 日［Day 6］）が行われた。その後、レスキュー療法に移行し、G-CSF（[redacted] 年 2 月 10 日［Day 15］～[redacted] 年 2 月 15 日［Day 20］）及び Plerixafor（[redacted] 年 2 月 13 日［Day 18］～[redacted] 年 2 月 14 日［Day 19］）が投与され、アフェレーシス（[redacted] 年 2 月 14 日［Day 19］～[redacted] 年 2 月 15 日［Day 20］）が行われた。移植前の大量化学療法及び移植は行われなかった。
レスキュー療法移行後の 2 日間のアフェレーシス実施の翌日、NHL に関連した頭痛が認められ、その後、投与／アフェレーシスは中止したが、治験は継続していた [redacted] 年 3 月 20 日（Day 53）には敗血症が認められ、また NHL の悪化も認められていた。
患者は、疾患の進行により [redacted] 年 4 月 7 日（Day 71）に死亡した。

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

表 31 - 死亡の要約（AMD3100-3101 試験）

Patient Number	Sex/Age/Race	Desease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
G + Plerixafor 240 µg/kg					
Patient H[b]	F/74/C	NHL	Post-transplantation / 275 days[c]	Myocardial infarction	N/Av
Patient I[b]	F/65/C	NHL	Post-transplantation / 131 days	Progressive disease	N/Av
Patient J[b]	M/71/C	NHL	Post-transplantation / 147 days	Disease progression	N/Av
Patient K[b]	M/58/C	NHL	Post-transplantation / 132 days	Lymphoma	N/Av
Patient L[b]	M/57/H	NHL	Post-transplantation / 319 days	Disease progression	N/Av
Patient M[b]	M/51/H	NHL	Post-transplantation / 360 days	Aspergillus pneumonia	N/Av
Patient N[d]	M/74/H	NHL	Post-transplantation / 139 days	Bilateral pneumonia	Not related
Patient O[b]	M/33/C	NHL	Post-transplantation / 290 days	Progressive disease	N/Av
Patient P[b]	M/61/C	NHL	Post-transplantation / 117 days	Relapsed lymphoma	N/Av
Patient Q[b]	M/60/C	NHL	Post-transplantation/ 190 days	Relapsed disease	N/Av
Patient R[d]	F/55/C	NHL	Post-transplantation / 18 days	Sepsis	Not related
Patient S[d]	F/49/C	NHL	Post-transplantation / 46 days	Cerebrovascular accident	Not related
Patient T[b]	M/70/C	NHL	Post-transplantation / 90 days	Complication of pneumonia	N/Av
Patient U[b]	F/58/C	NHL	Post-transplantation / 357 days	Multisystem failure	N/Av
Patient V[d]	M/63/C	NHL	Post-transplantation / 184 days	Acute myeloid leukemia	Not related
Patient W[b]	M/33/AA	NHL	Post-transplantation / 155 days	Progression of disease	N/Av
G + Placebo					
[redacted]e	F/49/C	NHL	Post-study / NA[f]	Disease progression	Not related
[redacted]d	M/58/C	NHL	Post-transplantation / 109 days	Peritonitis secondary to viscous rupture of colon secondary to NHL	Not related
[redacted]d	M/71/C	NHL	Post-transplantation / 12 days	Parietal intraparenchymal hemorrhage	Not related

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient Number	Sex/Age/Race	Desease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
[redacted][b]	M/55/C	NHL	Post-transplantation / 212 days	NHL	N/Av
[redacted][b]	F/52/C	NHL	Post-transplantation / 121 days	Disease progression	N/Av
[redacted][e]	M/41/C	NHL	Post-study / NA[f]	Disease progression	Not related
[redacted][b]	M/36/C	NHL	Post-transplantation / 274 days	Disease progression	N/Av
[redacted][b]	F/62/C	NHL	Post-transplantation / 192 days	Lymphoma	N/Av
[redacted][e]	F/45/C	NHL	Post-study / 354 days post-transplantation[f]	Disease progression (relapse)	Not related
[redacted][b]	M/59/C	NHL	Post-transplantation / 292 days	Multisystem failure	N/Av
[redacted][b]	M/61/C	NHL	Post-transplantation / 433 days	NHL	N/Av
[redacted][b]	F/37/C	NHL	Post-transplantation / 289 days	Disease relapse	N/Av
[redacted][b]	M/71/C	NHL	Post-transplantation / 187 days	*Pneumocystis carinii* pneumonia	N/Av
[redacted][b]	M/41/C	NHL	Treatment/Apheresis / NA[g]	Disease progression	Not related
[redacted][b]	M/41/C	NHL	Post-transplantation / 159 days	Respiratory failure	N/Av
Rescue Patients					
G + Plerixafor 240 µg/kg					
Patient X[b]	F/30/C	NHL	Post-transplantation / 315 days	Multiple infections - septic shock	N/Av
Patient Y[d]	M/65/C	NHL	Treatment/Apheresis / NA[g]	Progressive disease	Not related
G + Placebo					
[redacted][b]	F/27/C	NHL	Treatment/Apheresis / NA[g]	Progressive disease	N/Av
[redacted][d]	F/73/C	NHL	Post-transplantation / 11 days	Multisystem organ failure	Not related
[redacted][b]	M/67/C	NHL	Post-transplantation / 243 days	Relapsed disease	N/Av
[redacted][b]	M/58/C	NHL	Post-transplantation / 272 days	Relapsed lymphoma	N/Av
[redacted][d]	F/65/C	NHL	Post-transplantation / 134 days	Multisystem failure	Not related

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient Number	Sex/Age/Race	Desease	Period of Event/ Time from Transplant	Cause of Death	Investigator Causality[a]
[redacted][b]	M/68/C	NHL	Post-transplantation /100 days	Progression of disease	N/Av
[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 CSR Section 14.3.3.

Source: AMD3100-3101 CSR Table 12-16

ACT12781 試験

ACT12781 試験の試験期間中（造血幹細胞動員及びアフェレーシス期［1～8 日間］、並びに 30 日フォローアップ期間中）に死亡は認められなかった。

2.1.3.2 がん患者を対象としたその他の試験（AMD3100-2101 試験、AMD3100-2102 試験、AMD3100-C201 試験、MOZ00808 試験、AMD3100-1004 試験、MOZ11809 試験）

AMD3100-2101 試験

AMD3100-2101 試験における死亡の一覧を表 65 に示す。

1 名の NHL 患者がフォローアップ期間中（Period 3）に死亡した。当該患者は、G-CSF 単独投与及び G＋plerixafor（160 μg/kg）の両レジメンを完了した。当該患者には 2 件の SAE（敗血症及び低血圧）が認められ、移植後で 3 か月フォローアップ来院前に死亡した。なお、いずれの SAE も治験治療との因果関係はないと判断された。

AMD3100-2102 試験

AMD3100-2102 試験における死亡の一覧を表 66 に示す。

3 名の MM 患者（G＋plerixafor［240 μg/kg］投与）が試験期間中に死亡した。3 名とも移植後のフォローアップ期間（Period 3 又は Period 5）中に死亡した。うち 2 名（疾患の悪化及び広範囲脳梗塞のた

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

め死亡）は、死因と治験治療との因果関係はないと判断された。他の 1 名は疾患の進行のため死亡したが、治験治療との因果関係等の詳細は不明である。

AMD3100-C201 試験

AMD3100-C201 試験において死亡は認められなかった。

MOZ00808 試験

MOZ00808 試験における死亡の一覧を表 67 に示す。

4 名の患者が死亡したが、いずれも plerixafor の最終投与から 46 日以上後に発現し、plerixafor との因果関係はないと判断された。死因は、「局在性のリンパ腫によると思われる肝不全」、「SAE として報告されたミエローマの再発と下顎の骨髄腫の再発」、「腎、呼吸器及び心臓の合併を伴う敗血症性ショック」、並びに、「死亡の原因となる得る心疾患の既往がない特発性の心肺停止」であった。

AMD3100-1004 試験

AMD3100-1004 試験における死亡の一覧を表 68 に示す。

2 名の患者が試験期間中に死亡したが、いずれも plerixafor との因果関係はないと判断された。1 名は 320 µg/kg 群の患者で、plerixafor 投与後、採取した細胞の移植が成功した後、4 か月後のフォローアップ中にびまん性大細胞型 B 細胞性の NHL を再発し死亡した。他の 1 名は 160 µg/kg 群の MM 患者で、うっ血性心不全が認められ、多臓器不全が進行し、plerixafor の単回投与の 2 か月後に死亡した。

MOZ11809 試験

MOZ11809 試験における死亡の一覧を表 69 に示す。

試験期間中に死亡は認められなかったが、体重換算用量群の 1 名は、plerixafor 最終投与の約 2 か月後に原疾患（NHL）の進行により死亡した。Plerixafor との因果関係はないと判断された。

2.1.3.3 健康成人を対象としたその他の試験並びにがん患者以外の腎機能障害を有する患者を対象とした試験（MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験、AMD3100-1005 試験、AMD3100-1101 試験、MOZ00707 試験）

MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験、AMD3100-1005 試験、AMD3100-1101 試験、MOZ00707 試験において、試験中の死亡は報告されなかった。

2.1.4　その他の重篤な有害事象

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

AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験の Period 1～Period 5 に認められた SAE を表 32 、表 33 、表 34 、表 35 、表 36 に示す。また、SAE の一覧を表 70 に示す。

SAE（全グレード）の発現割合は、Period 1 では G + plerixafor 群 2.7%（4/147 名）及び G + placebo 群 4.0%（6/151 名）、Period 2 では G + plerixafor 群 25.4%（36/142 名）及び G + placebo 群 20.6%（28/136 名）、Period 3 では G + plerixafor 群 14.2%（20/141 名）及び G + placebo 群 14.0%（19/136 名）、Period 4 では G + plerixafor 群 21.9%（7/32 名）及び G + placebo 群 8.3%（2/24 名）、並びに Period 5 では G + plerixafor 群 12.5%（4/32 名）及び G + placebo 群 4.2%（1/24 名）であった。多くの SAE は重症度が「Severe」（グレード 3）であった。また、多くの SAE は、plerixafor 又はプラセボを投与していない期間、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に発現していた。Period 4 及び Period 5 では G + placebo 群より G + plerixafor 群の方が SAE（全グレード）の発現割合が高かったが、Period 2 及び Period 3 では両群の発現割合は同程度であった。

試験期間を通して、比較的多く認められた SAE は発熱性好中球減少症及び感染症に関連する SAE であった。Period 2（化学療法、移植及び初回移植後の生着を含む期間）で、G + plerixafor 群と G + placebo 群の両群に認められた発熱性好中球減少症は、Period 4（化学療法、移植及び 2 回目の移植後の生着を含む期間）では G + plerixafor 群の 12.5%（4/32 名）に認められ、G + placebo 群では認められなかった。

なお、本試験では移植後 12 か月以内の生着不全は SAE として報告することになっていたが、生着不全の報告はなかった。

表 32 - 重篤な有害事象（Period 1）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	G + Plerixafor (N=147) Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	G + Placebo (N=151) Grade ≥3
Any class	4 (2.7%)	4 (2.7%)	6 (4.0%)	2 (1.3%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
エンテロバクター性菌血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.7%)	0
脱水	0	0	1 (0.7%)	0
精神障害	0	0	1 (0.7%)	0
激越	0	0	1 (0.7%)	0
神経系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
不全片麻痺	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
筋痙直	0	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
心房細動	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
血管障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
深部静脈血栓症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
胃腸障害	0	0	2 (1.3%)	0
悪心	0	0	2 (1.3%)	0
嘔吐	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
骨痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.7%)	0
外傷性気胸	0	0	1 (0.7%)	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 and WHO AE grading scale.

n(%) = number and percentage of patients with at least one serious 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_serious_s_t_j_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_s_t_j_3102_r_1_i.rtf (26AUG2015 - 9:37)m

表 33 - 重篤な有害事象（Period 2）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=142) All grades	G + Plerixafor (N=142) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
Any class	36 (25.4%)	31 (21.8%)	28 (20.6%)	26 (19.1%)
感染症および寄生虫症	9 (6.3%)	8 (5.6%)	7 (5.1%)	7 (5.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
大腸菌性菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
化膿性筋炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
敗血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
敗血症性ショック	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害	17 (12.0%)	13 (9.2%)	13 (9.6%)	10 (7.4%)
発熱性好中球減少症	15 (10.6%)	12 (8.5%)	13 (9.6%)	10 (7.4%)
汎血球減少症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
血小板減少症	1 (0.7%)	0	0	0
免疫系障害	3 (2.1%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
生着症候群	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
移植片対宿主病	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
代謝および栄養障害	3 (2.1%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
脱水	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
電解質失調	1 (0.7%)	0	0	0
痛風	1 (0.7%)	0	0	0
神経系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
痙攣発作	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
心臓障害	0	0	3 (2.2%)	3 (2.2%)
心房細動	0	0	3 (2.2%)	3 (2.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=142) All grades	G + Plerixafor (N=142) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
血管障害	0	0	1 (0.7%)	0
低血圧	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)
肺高血圧症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸不全	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃腸障害	7 (4.9%)	6 (4.2%)	7 (5.1%)	6 (4.4%)
悪心	4 (2.8%)	4 (2.8%)	6 (4.4%)	5 (3.7%)
嘔吐	4 (2.8%)	4 (2.8%)	5 (3.7%)	3 (2.2%)
大腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
下痢	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)
消化不良	1 (0.7%)	0	0	0
膵腫瘤	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
食道炎	0	0	1 (0.7%)	0
直腸出血	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
四肢痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
尿閉	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
腎尿細管壊死	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.2%)	3 (2.1%)	8 (5.9%)	4 (2.9%)
粘膜の炎症	6 (4.2%)	3 (2.1%)	6 (4.4%)	4 (2.9%)
発熱	0	0	2 (1.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
足関節部骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	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 and WHO AE grading scale.

n(%) = number and percentage of patients with at least one serious 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_serious_s_t_j_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_s_t_j_3102_r_2_i.rtf (26AUG2015 - 9:38)m

表 34 - 重篤な有害事象（Period 3）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor (N=141)		G + Placebo (N=136)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	20 (14.2%)	17 (12.1%)	19 (14.0%)	13 (9.6%)
感染症および寄生虫症	10 (7.1%)	8 (5.7%)	7 (5.1%)	6 (4.4%)
真菌性肺炎	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
気管支肺炎	1 (0.7%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.7%)	0	0	0
エンテロバクター性敗血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
胃腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
播種性帯状疱疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)
細菌性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
ウイルス性心膜炎	1 (0.7%)	0	0	0
Ａ型肝炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
大葉性肺炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (0.7%)	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
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）	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
浸潤性乳管癌	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
下垂体の良性腫瘍	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
汎血球減少症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
免疫系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
薬物過敏症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
内分泌障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
低アルドステロン症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
代謝および栄養障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)
脱水	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=141) All grades	G + Plerixafor (N=141) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
食欲減退	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
成長障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
電解質失調	0	0	1 (0.7%)	0
低血糖症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
精神障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
物質誘発性精神病性障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
横断性脊髄炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
心臓障害	0	0	1 (0.7%)	0
心膜炎	0	0	1 (0.7%)	0
血管障害	2 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)
深部静脈血栓症	2 (1.4%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
起立性低血圧	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
呼吸不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃腸障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
上部消化管出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
十二指腸炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
食道破裂	0	0	1 (0.7%)	0
肝胆道系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
静脈閉塞性肝疾患	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (2.2%)	2 (1.5%)
背部痛	0	0	1 (0.7%)	0
筋力低下	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=141) All grades	G + Plerixafor (N=141) Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	G + Placebo (N=136) Grade ≥3
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.7%)	0
出血性動静脈奇形	0	0	1 (0.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.1%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0
発熱	2 (1.4%)	0	3 (2.2%)	0
悪寒	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.7%)	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
股関節部骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
圧迫骨折	0	0	1 (0.7%)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
各種物質毒性	0	0	1 (0.7%)	0
外科および内科処置	1 (0.7%)	0	0	0
中心静脈カテーテル留置	1 (0.7%)	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 and WHO AE grading scale.

n(%) = number and percentage of patients with at least one serious 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_serious_s_t_j_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_s_t_j_3102_r_3_i.rtf (26AUG2015 - 9:38)m

表 35 - 重篤な有害事象（Period 4）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor (N=32)		G + Placebo (N=24)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	7 (21.9%)	7 (21.9%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
血液およびリンパ系障害	5 (15.6%)	5 (15.6%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
発熱性好中球減少症	4 (12.5%)	4 (12.5%)	0	0
汎血球減少症	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
好中球減少症	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
胃腸障害	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0	0
大腸炎	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
悪心	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
嘔吐	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
発熱	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)

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 and WHO AE grading scale.
n(%) = number and percentage of patients with at least one serious 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_serious_s_t_j_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_s_t_j_3102_r_4_i.rtf (26AUG2015 - 9:39)m

表 36 - 重篤な有害事象（Period 5）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=32)		G + Placebo (N=24)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	4 (12.5%)	3 (9.4%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0	0
ウイルス性肺炎	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
ウイルス感染	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
骨壊死	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0	0
発熱	2 (6.3%)	1 (3.1%)	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 and WHO AE grading scale.
n(%) = number and percentage of patients with at least one serious 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_serious_s_t_j_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_s_t_j_3102_r_5_i.rtf (26AUG2015 - 9:39)m

ACT13710 試験

ACT13710 試験における SAE の一覧を表 71 に示す。

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。

AMD3100-3101 試験

AMD3100-3101 試験の Period 1～Period 3 に認められた SAE を表 37 、表 38 、表 39 に示す。また、SAE の一覧を表 72 、表 73 に示す。

SAE（全グレード）の発現割合は、Period 1 では G + plerixafor 群 5.3%（8/150 名）及び G + placebo 群 6.9%（10/145 名）、Period 2 では G + plerixafor 群 18.5%（25/135 名）及び G + placebo 群 20.7%（17/82 名）、Period 3 では G + plerixafor 群 20.0%（27/135 名）及び G + placebo 群 17.1%（14/82 名）であった。

多くの SAE は重症度が「Severe」（グレード 3）であった。また、多くの SAE は、plerixafor 又はプラセボを投与していない期間、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に発現していた。Period 2 及び Period 3 では両群の発現割合は同程度であった。

試験期間を通して、比較的多く認められた SAE は発熱性好中球減少症及び感染症に関連する SAE であった。発熱性好中球減少症は、Period 2 で G + plerixafor 群 7.4%（10/135 名）及び G + placebo 群 4.9%（4/82 名）に認められたが、Period 3 では G + plerixafor 群の 1.5%（2/135 名）に認められ、G + placebo 群では認められなかった。感染症の種類は多様で、各群 1～2 名に発現し、多くは Period 2 及び Period 3 で認められた。

治験治療との因果関係があると判断された SAE は、Period 1 で発現した血小板減少症（G + plerixafor 群の 1 名）、浮動性めまい及び低血圧（G + plerixafor 群の 1 名）、並びに非心臓性胸痛（G + placebo 群 1 名）であった。

表 37 - 重篤な有害事象（Period 1）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=150)		G + Placebo (N=145)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	8 (5.3%)	5 (3.3%)	10 (6.9%)	7 (4.8%)
感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	4 (2.8%)	4 (2.8%)
医療機器関連感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
菌血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
細菌性敗血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
シュードモナス性敗血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
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）	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚転移	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.7%)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
浮動性めまい	1 (0.7%)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
心臓障害	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
心房細動	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=150) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=145) All grades	 Grade ≥3
血管障害	1 (0.7%)	0	0	0
低血圧	1 (0.7%)	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.7%)	0
下腹部痛	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
背部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
急性腎不全	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
発熱	1 (0.7%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.7%)	0

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 version 4.0
n(%) = number and percentage of patients with at least one serious 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_serious_s_t_j_3101_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_s_t_j_3101_r_1_i.rtf (10JUN2016 - 2:53)

表 38 - 重篤な有害事象（Period 2）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=135) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=82) All grades	 Grade ≥3
Any class	25 (18.5%)	20 (14.8%)	17 (20.7%)	14 (17.1%)
感染症および寄生虫症	9 (6.7%)	8 (5.9%)	4 (4.9%)	4 (4.9%)
ブドウ球菌性菌血症	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
真菌性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
敗血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
憩室炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
大腸菌性敗血症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
ヘルペス性髄膜脳炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
肺炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
血液およびリンパ系障害	10 (7.4%)	5 (3.7%)	5 (6.1%)	5 (6.1%)
発熱性好中球減少症	10 (7.4%)	5 (3.7%)	4 (4.9%)	4 (4.9%)
好中球減少症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
免疫系障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
生着症候群	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
脱水	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
低血糖	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
精神障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
錯乱状態	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
鎮静	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
脳出血	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
心臓障害	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
心房細動	1 (0.7%)	0	0	0
うっ血性心筋症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
血管障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	0
起立性低血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
動脈攣縮	0	0	1 (1.2%)	0
腋窩静脈血栓症	0	0	1 (1.2%)	0
血管圧迫	0	0	1 (1.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
肺胞出血	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
肺臓炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
肺塞栓症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
胃腸障害	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)
麻痺性イレウス	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=135) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=82) All grades	 Grade ≥3
口内炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
下痢	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
悪心	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
骨粗鬆症性骨折	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (3.7%)	1 (1.2%)
粘膜の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
発熱	0	0	1 (1.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
生着遅延	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
薬剤誤投与	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
輸血反応	1 (0.7%)	0	0	0
輸血関連急性肺障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)

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 version 4.0
n(%) = number and percentage of patients with at least one serious 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_serious_s_t_j_3101_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_s_t_j_3101_r_2_i.rtf (10JUN2016 - 2:53)

表 39 - 重篤な有害事象（Period 3）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=135) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=82) All grades	 Grade ≥3
Any class	27 (20.0%)	21 (15.6%)	14 (17.1%)	11 (13.4%)
感染症および寄生虫症	13 (9.6%)	10 (7.4%)	7 (8.5%)	5 (6.1%)
肺炎	4 (3.0%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
細菌感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
憩室炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
蓄膿	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
眼帯状疱疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
敗血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
上気道感染	1 (0.7%)	0	0	0
単純ヘルペス脳炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
帯状疱疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
クレブシエラ性菌血症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
尿路感染	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (1.2%)	0
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）	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
急性骨髄性白血病	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0
発熱性好中球減少症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
貧血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
免疫系障害	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
生着症候群	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
消化管移植片対宿主病	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
精神障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
精神状態変化	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
脳血管発作	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
脳神経障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
眼障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
壊死性網膜炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
心臓障害	4 (3.0%)	2 (1.5%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)
うっ血性心不全	2 (1.5%)	0	0	0
心房粗動	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
頻脈	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
心筋症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
血管障害	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.7%)	0	0	0
低血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (5.2%)	4 (3.0%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)
肺塞栓症	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0	0
間質性肺疾患	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0	0
器質化肺炎	1 (0.7%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
肺毒性	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
胃腸障害	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (4.9%)	4 (4.9%)
下痢	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
上腹部痛	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
大腸穿孔	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
小腸閉塞	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
小腸穿孔	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
肝胆道系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
肝病変	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
急性腎不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
腎不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.7%)	4 (3.0%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
発熱	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (1.2%)	0
多臓器不全	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
無力症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
臨床検査	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.5%)	1 (0.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
血液幹細胞移植不全	1 (0.7%)	0	0	0
外傷性肺損傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=135) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=82) All grades	 Grade ≥3
各種物質毒性	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)

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 version 4.0
n(%) = number and percentage of patients with at least one serious 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_serious_s_t_j_3101_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_s_t_j_3101_r_3_i.rtf (10JUN2016 - 2:54)

ACT12781 試験

ACT12781 試験における SAE の一覧を表 74 に示す。

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 の低酸素症が認められ、G-CSF との因果関係があると判断された。また、レスキュー療法に移行した 1 名にグレード 3 の疾患の進行が認められたが、治験治療との因果関係はないと判断された。当該患者は疾患の進行のため投与を中止した。

2.1.4.2 がん患者を対象としたその他の試験（AMD3100-2101 試験、AMD3100-2102 試験、AMD3100-C201 試験、MOZ00808 試験、AMD3100-1004 試験、MOZ11809 試験）

AMD3100-2101 試験

AMD3100-2101 試験における SAE の一覧を表 75 に示す。

試験期間中、6 名（24.0%、6/25 名）の患者に 9 件の SAE が認められたが、いずれの事象も plerixafor との因果関係はないと判断された。Period 1（G-CSF 投与初日から初回移植準備の大量化学療法の前日まで。G-CSF 投与、plerixafor 投与及び 2 回の動員の間にある休薬期間が含まれる。）では、4 件中 3 件の SAE が plerixafor 投与前に発現し、他の 1 件は G-CSF 単独投与レジメン中に発現した。Period 2（大量化学療法から初回移植の PMN 及び PLT 生着後まで）及び Period 3（初回移植後の生着後から 12 か月フォローアップ期間終了まで）では、大量化学療法や幹細胞移植時によくみられる感染症及び胃腸障害が報告された。

AMD3100-2102 試験

AMD3100-2102 試験における SAE の一覧を表 76 に示す。

試験期間中、8 名（40.0%、8/20 名）の患者に 25 件の SAE が認められた。いずれの SAE も plerixafor との因果関係はないと判断された。Period 1（G-CSF 投与初日から初回の移植のための大量化学療法の

前日まで。G-CSF 投与、plerixafor 投与、アフェレーシス及び大量化学療法前の休薬期間が含まれる。）では SAE は認められなかった。Period 2（初回大量化学療法から、初回移植後の PMN 及び PLT 生着後まで）では 7 件の SAE が、Period 3（初回移植後の生着後から 12 か月フォローアップ期間終了まで、あるいは初回移植後の生着後から 2 回目の移植準備の大量化学療法の前日まで）では 8 件の SAE が、Period 4（2 回目の大量化学療法から 2 回目の移植の PMN 及び PLT 生着後まで）では 6 件の SAE が、Period 5（2 回目の移植の生着後から 12 か月フォローアップ期間終了まで）では 4 件の SAE が認められた。

AMD3100-C201 試験

AMD3100-C201 試験における SAE の一覧を表 77 に示す。

試験期間中、8 名（36.4%、8/22 名）の患者に 1 件以上の SAE が認められ、うち 7 名には 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、いくつかの事象は同一患者に同一時期に発現し、全事象の一部を占めていた。Period 1（G-CSF 投与初日、アフェレーシス、休薬期から初回移植準備の大量化学療法の前日まで）に認められた SAE は、いずれも plerixafor 投与前に発現した。その他の SAE はすべて、Period 2（大量化学療法から初回移植後の PMN 及び PLT 生着後まで）及び Period 3（初回移植後の生着後から 12 か月フォローアップ期間終了まで）に認められた。すべての SAE は plerixafor との因果関係がないと判断された。

MOZ00808 試験

MOZ00808 試験（Period 1）における SAE の一覧を表 78 に示す。

Period 1（G-CSF 投与初日から大量化学療法の前日まで）では 5 名の患者に Treatment-emergent SAE（TESAE）が認められた。認められた SAE は、再発ミエローマ（グレード 3 及びグレード 5）、心筋梗塞（グレード 3）、医療機器関連感染（グレード 2）、血中マグネシウム減少（グレード 2）、及び深部静脈血栓症（グレード 1）であった。5 名のうち 3 名に発現した SAE（心筋梗塞、血中マグネシウム減少、再発ミエローマ）は plerixafor との因果関係ありと判断された。

AMD3100-1004 試験

AMD3100-1004 試験における SAE の一覧を表 79 に示す。

5 名に 8 件の SAE が認められたが、いずれの事象も plerixafor との因果関係はないと判断された。なお、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。

MOZ11809 試験

MOZ11809 試験における SAE の一覧を表 80 に示す。

体重換算用量群の 3 名に SAE が認められた。1 名にはグレード 3 のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（疾患の進行）、他の 1 名にはグレード 2 の NHL（疾患の進行）及びそれに続発するグレード 2 の胸水、他の 1 名にはグレード 3 の蜂巣炎が認められたが、いずれの事象も治験治療との因果関係はないと判断された。

2.1.4.3 健康成人を対象としたその他の試験並びにがん患者以外の腎機能障害を有する患者を対象とした試験（MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験、AMD3100-1005 試験、AMD3100-1101 試験、MOZ00707 試験）

MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験、AMD3100-1005 試験、AMD3100-1101 試験及び MOZ00707 試験においては、試験期間中に SAE は認められなかった。

注）AMD3100-1003 試験において、CSR 本文（12.3 項）の記載と添付資料（Appedix 16.2.7 Listing 15）及び表 81 の間に不整合がある。すなわち、CSR 添付資料及び表 47 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。

2.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.5.1 投与中止に至った有害事象

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

AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験における投与中止に至った有害事象の一覧を表 82 に示す。

有害事象により投与を中止した患者は、3 名（G + plerixafor 群 1 名、G + placebo 群 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（Period 1）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 Period 1 を完了した。

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

AMD3100-3101 試験における投与中止に至った有害事象の一覧を表 83 、表 84 に示す。

有害事象により投与を中止した患者は、6 名（G + plerixafor 群 3 名、G + placebo 群 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）、並びに骨痛、発熱、悪寒、悪心及び嘔吐（G + placebo 群の 1 名）であった。

G + plerixafor 群 3 名のうち、G-CSF による動員中に痙攣発作を発現した 1 名は plerixafor の投与を受けることなく治験を中止した。他の 2 名には投与／アフェレーシス期間中に投与中止に至った有害事象が認められたが、うち 1 名は移植後に治験を中止し、他の 1 名は治験を完了した。

G + placebo 群の 3 名には、投与・アフェレーシス期間中に投与中止に至った有害事象が認められたが、1 名はレスキュー療法に移行し治験を完了、他の 1 名は移植を実施し治験を完了、他の 1 名は移植後に有害事象のため治験を中止した。

ACT12781 試験

ACT12781 試験における投与中止に至った有害事象の一覧を表 85 に示す。

有害事象により投与を中止した患者は、3 名（G + plerixafor 群 1 名、G 単独群 2 名）であった。中止に至った有害事象は、血小板減少症（G + plerixafor 群の 1 名）、低酸素症（G 単独群の 1 名）、並びに疲労（G 単独群の 1 名）であった。

また、レスキュー療法に移行した 1 名は疾患の進行のため投与を中止した。

2.1.5.1.2 がん患者を対象としたその他の試験（AMD3100-2101 試験、AMD3100-2102 試験、AMD3100-C201 試験、MOZ00808 試験、AMD3100-1004 試験、MOZ11809 試験）

AMD3100-2101 試験

AMD3100-2101 試験における投与中止に至った有害事象の一覧を表 86 に示す。

1 名の患者が有害事象（菌血症、咳嗽、咽頭紅斑）により plerixafor を 1 回で中止した。当該患者は、G + plerixafor 投与（初回投与）後のアフェレーシスを実施し、CD34 陽性細胞の目標数を収集した。なお、菌血症はグレード 2 で plerixafor との因果関係はありと判断されたが、咳嗽及び咽頭紅斑はグレード 1 で plerixafor との因果関係はないと判断された。

AMD3100-2102 試験

AMD3100-2102 試験における投与中止に至った有害事象の一覧を表 87 に示す。

1 名の患者が Period 1 で発現した有害事象（多汗症、右脚ブロック、徐脈）により治験薬の投与を中止した。いずれの事象もグレード 1 で、plerixafor との因果関係はないと判断された。

AMD3100-C201 試験

AMD3100-C201 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。

MOZ00808 試験

MOZ00808 試験における投与中止に至った有害事象の一覧を表 88 に示す。

1 名の患者が Period 1 で発現した有害事象（血中マグネシウム減少）により治験薬の投与を中止した。当該事象はグレード 2 で、plerixafor との因果関係があると判断された。

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。

注）AMD3100-1004 試験において、CSR 本文（12.3.1.3 項）の記載と添付資料（Appendix 16.2.7 Listing 13）及び表 89 の間に不整合がある。すなわち、CSR 添付資料 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

MOZ11809 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。

2.1.5.1.3 健康成人を対象としたその他の試験並びにがん患者以外の腎機能障害を有する患者を対象とした試験（MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験、AMD3100-1005 試験、AMD3100-1101 試験、MOZ00707 試験）

MOZ00707 試験において、plerixafor 400 µg/kg を投与された 2 名の被験者が、有害事象（1 名に起立性低血圧、他の 1 名に失神）により試験を中止した（表 90 ）。

なお、MOZ24211/POP12425 試験、AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験、AMD3100-1005 試験及び AMD3100-1101 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。

2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

詳細は5.1項に記載する。

2.2　　個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の SAE 並びにその他の重要な有害事象に関連する個別症例の詳述は、以下のごとく各治験の CSR に示す。

- AMD3100-3102 試験：[Module 5.3.5.1-2 の 14.3.3 項]
- ACT13710 試験：[Module 5.3.5.1-1 の 15.3.3 項]
- AMD3100-3101 試験：[Module 5.3.5.1-5 の 14.3.3 項]
- ACT12781 試験：[Module 5.3.5.1-4 の 15.3.3 項]
- AMD3100-2101 試験：[Module 5.3.5.2-1 の 14.3.3 項]
- AMD3100-2102 試験：[Module 5.3.5.2-2 の 14.3.3 項]
- AMD3100-C201 試験：[Module 5.3.5.2-3 の 14.3.3 項]
- MOZ00808 試験：[Module 5.3.5.2-4 の 14.3.3 項]
- AMD3100-1004 試験：[Module 5.3.4.2-1 の 12.3.2 項]
- MOZ00707 試験：[Module 5.3.4.1-2 の 14.3.3 項]
- MOZ11809 試験：[Module 5.3.5.1-7 の 15.3.3 項]

3　臨床検査値の評価

本項では、AMD3100-3102 試験、ACT13710 試験、AM3100-3101 試験及び ACT12781 試験について記載する。

AMD3100-3102 試験

AMD3100-3102 試験におけるベースライン及び最終アフェレーシス後 24 時間の臨床検査値の記述統計量を表 40 に、ベースラインからの変化を表 41 に示す。

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後 24 時間では両群ともに増加していた。また、最終アフェレーシス後 24 時間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。両群とも、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後 24 時間では基準値上限より高値にシフトした患者が多かった。

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後 24 時間の平均値、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後 24 時間では G + placebo 群に比べ G + plerixafor 群が高かった。両群ともに多くの患者では、ベースライン及び最終アフェレーシス後 24 時間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後 24 時間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。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の多くの項目では、G + plerixafor 群及び G + placebo 群に同様の結果が認められたが、いくつかの検査項目では違いが認められた。

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後 24 時間に増加したが、G + plerixafor 群ではベースラインから最終アフェレーシス後 24 時間にわずかに減少した。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後 24 時間に減少していたが、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後 24 時間で増加しているが、G + placebo 群の方が G + plerixafor 群より大きく増加していた。

なお、基準値上限及び下限からの変化を見たシフト解析においても同様の結果が得られた。

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。

表 40 - ベースライン及び最終アフェレーシス後 24 時間における臨床検査値の記述統計量－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

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
Calcium (mmol/L)						
Number	145	126	125	150	125	124
Mean (SD)	2.28 (0.10)	2.25 (0.23)	-0.03 (0.22)	2.29 (0.10)	2.23 (0.14)	-0.06 (0.13)
Median	2.28	2.28	0.00	2.28	2.23	-0.07
Min : Max	2.0 : 2.6	0.3 : 2.6	-1.8 : 0.4	2.1 : 2.5	1.8 : 2.7	-0.4 : 0.6

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
Total Bilirubin (umol/L)						
Number	143	122	120	146	124	119
Mean (SD)	8.78 (4.77)	6.59 (3.27)	-2.17 (3.87)	8.63 (4.09)	6.72 (3.55)	-1.56 (3.30)
Median	8.55	6.84	-1.71	8.55	6.84	-1.71
Min : Max	1.7 : 25.7	0.1 : 15.4	-13.7 : 8.6	1.7 : 20.5	0.1 : 20.5	-13.7 : 6.8
Glucose						
Number	145	126	125	149	127	125
Mean (SD)	7.41 (11.60)	9.14 (17.80)	1.57 (7.14)	8.32 (15.15)	9.56 (17.15)	0.73 (6.86)
Median	5.44	5.88	0.56	5.44	6.11	0.33
Min : Max	2.9 : 95.0	1.1 : 158.0	-5.9 : 73.0	3.2 : 125.0	1.2 : 132.0	-50.0 : 47.0

Parameter (unit)	AMD3100-3102					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
ALB (g/L)						
Number	146	123	122	149	124	122
Mean (SD)	38.66 (3.70)	36.79 (3.64)	-1.90 (2.94)	39.08 (4.14)	36.14 (4.18)	-3.04 (2.97)
Median	39.00	37.00	-2.00	39.00	36.00	-3.00
Min : Max	30.0 : 48.0	26.0 : 47.0	-9.0 : 6.0	20.0 : 48.0	16.0 : 45.0	-10.0 : 4.0
Total Protein						
Number	146	121	120	150	124	123
Mean (SD)	70.72 (9.21)	67.50 (8.83)	-3.39 (5.28)	69.16 (7.59)	63.47 (7.81)	-5.40 (5.11)
Median	70.00	67.00	-3.00	68.00	62.50	-5.00
Min : Max	55.0 : 105.0	52.0 : 101.0	-18.0 : 10.0	54.0 : 97.0	45.0 : 86.0	-20.0 : 14.0
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
Blood Urea Nitrogen (mmol/L)						
Number	145	126	125	148	126	123
Mean (SD)	5.39 (2.31)	3.39 (1.67)	-2.03 (1.64)	5.31 (2.41)	3.57 (1.82)	-1.80 (1.69)
Median	5.00	2.86	-1.78	5.00	3.21	-1.79
Min : Max	1.4 : 13.2	0.7 : 9.3	-7.5 : 1.1	1.4 : 18.6	1.1 : 14.3	-11.1 : 2.5
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
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
Hematocrit (RATIO)						
Number	147	131	131	151	132	132
Mean (SD)	0.66 (3.38)	0.36 (0.04)	-0.34 (3.58)	0.38 (0.04)	0.35 (0.04)	-0.04 (0.03)
Median	0.38	0.36	-0.03	0.38	0.35	-0.04
Min : Max	0.3 : 41.4	0.2 : 0.4	-41.0 : 0.0	0.3 : 0.5	0.2 : 0.5	-0.1 : 0.0
RBC (10^12/L)						
Number	142	128	127	145	128	127
Mean (SD)	4.22 (0.52)	3.90 (0.56)	-0.32 (0.27)	4.27 (0.50)	3.83 (0.50)	-0.42 (0.29)
Median	4.26	3.91	-0.30	4.28	3.78	-0.40
Min : Max	3.0 : 5.6	2.3 : 5.3	-1.2 : 0.4	2.9 : 5.5	2.7 : 5.1	-1.2 : 0.2
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
Lymphocytes (10^9/L)						
Number	144	124	123	146	124	122
Mean (SD)	1.45 (0.60)	2.34 (2.23)	0.88 (2.15)	1.70 (1.79)	1.65 (1.19)	0.06 (1.69)
Median	1.40	1.89	0.60	1.47	1.33	-0.03
Min : Max	0.4 : 4.1	0.0 : 21.0	-1.6 : 19.2	0.4 : 18.3	0.0 : 7.7	-12.7 : 5.7

Parameter (unit)	AMD3100-3102					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Monocytes (10^9/L)						
Number	144	123	122	145	120	118
Mean (SD)	0.57 (0.26)	2.03 (1.42)	1.45 (1.36)	0.61 (0.44)	1.61 (1.24)	1.01 (1.32)
Median	0.55	1.70	1.11	0.54	1.28	0.74
Min : Max	0.0 : 1.6	0.0 : 6.7	-0.8 : 6.0	0.0 : 4.0	0.0 : 7.4	-3.0 : 6.8
Eosinophils (10^9/L)						
Number	139	80	78	138	81	78
Mean (SD)	0.15 (0.20)	0.52 (0.49)	0.35 (0.50)	0.15 (0.19)	0.36 (0.36)	0.21 (0.42)
Median	0.10	0.44	0.33	0.11	0.29	0.15
Min : Max	0.0 : 1.8	0.0 : 2.6	-1.5 : 2.5	0.0 : 1.9	0.0 : 1.8	-1.9 : 1.6
Basophils (10^9/L)						
Number	127	58	55	131	60	58
Mean (SD)	0.05 (0.05)	0.21 (0.35)	0.16 (0.35)	0.05 (0.05)	0.14 (0.24)	0.08 (0.26)
Median	0.04	0.00	-0.01	0.04	0.00	-0.02
Min : Max	0.0 : 0.3	0.0 : 1.3	-0.2 : 1.2	0.0 : 0.4	0.0 : 1.1	-0.4 : 1.0
pH						
Number	138	102	97	138	108	99
Mean (SD)	5.98 (0.86)	7.34 (0.99)	1.39 (1.26)	5.99 (0.81)	7.35 (1.02)	1.31 (1.16)
Median	6.00	7.50	1.50	6.00	7.50	1.50
Min : Max	5.0 : 8.0	2.5 : 9.0	-3.5 : 3.5	5.0 : 8.0	2.5 : 9.0	-4.0 : 4.0

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/lab_desc_basline_wlbchg_eot24_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_basline_wlbchg_eot24_s_t_3102_i.rtf (15JUN2016 - 9:16)m

表 41 - 最終アフェレーシス後 24 時間におけるベースラインからの変化（基準値外の患者数）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

Laboratory categories **Laboratory parameters** **Baseline status** **Normal/abnormal status n/N1(%)**	**G + Plerixafor (N=147)**	**G + Placebo (N=151)**
ELECTROLYTES		
Sodium		
Normal/Missing		
<LLN	3/134 (2.2%)	1/146 (0.7%)
>ULN	4/134 (3.0%)	7/146 (4.8%)
<LLN		
<LLN	0/4	0/2
>ULN	0/4	0/2
>ULN		
<LLN	0/7	0/1
>ULN	2/7 (28.6%)	0/1
Potassium		
Normal/Missing		
<LLN	46/134 (34.3%)	40/136 (29.4%)
>ULN	0/134	0/136
<LLN		
<LLN	6/8 (75.0%)	5/9 (55.6%)
>ULN	0/8	0/9
>ULN		
<LLN	0/2	0/4
>ULN	0/2	0/4
Chloride		
Normal/Missing		
<LLN	10/120 (8.3%)	4/130 (3.1%)
>ULN	3/120 (2.5%)	9/130 (6.9%)
<LLN		
<LLN	3/5 (60.0%)	2/2 (100%)
>ULN	0/5	0/2
>ULN		
<LLN	0/17	0/13
>ULN	8/17 (47.1%)	3/13 (23.1%)
Calcium		
Normal/Missing		
<LLN	17/128 (13.3%)	21/138 (15.2%)
>ULN	1/128 (0.8%)	1/138 (0.7%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
<LLN		
<LLN	4/14 (28.6%)	4/9 (44.4%)
>ULN	0/14	0/9
>ULN		
<LLN	0/3	0/3
>ULN	3/3 (100%)	2/3 (66.7%)
Phosphate		
Normal/Missing		
<LLN	10/109 (9.2%)	3/110 (2.7%)
>ULN	10/109 (9.2%)	6/110 (5.5%)
<LLN		
<LLN	4/12 (33.3%)	5/11 (45.5%)
>ULN	0/12	0/11
>ULN		
<LLN	0/3	0/2
>ULN	1/3 (33.3%)	0/2
LIVER FUNCTION		
ALT		
Normal/Missing		
<LLN	4/125 (3.2%)	3/128 (2.3%)
>ULN	7/125 (5.6%)	15/128 (11.7%)
<LLN		
<LLN	4/5 (80.0%)	2/4 (50.0%)
>ULN	0/5	0/4
>ULN		
<LLN	0/15	0/13
>ULN	1/15 (6.7%)	5/13 (38.5%)
AST		
Normal/Missing		
<LLN	0/135	0/133
>ULN	16/135 (11.9%)	20/133 (15.0%)
<LLN		
<LLN	0/1	0/5
>ULN	0/1	0/5
>ULN		
<LLN	0/8	0/11
>ULN	3/8 (37.5%)	3/11 (27.3%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=147)		G + Placebo (N=151)	
ALP				
Normal/Missing				
<LLN	0/120		0/125	
>ULN	94/120	(78.3%)	96/125	(76.8%)
<LLN				
<LLN	0/17		0/14	
>ULN	11/17	(64.7%)	5/14	(35.7%)
>ULN				
<LLN	0/9		0/9	
>ULN	8/9	(88.9%)	8/9	(88.9%)
Total Bilirubin				
Normal/Missing				
<LLN	8/128	(6.3%)	5/136	(3.7%)
>ULN	0/128		0/136	
<LLN				
<LLN	6/12	(50.0%)	5/8	(62.5%)
>ULN	0/12		0/8	
>ULN				
<LLN	0/3		0/2	
>ULN	0/3		0/2	
METABOLISM				
Glucose				
Normal/Missing				
<LLN	6/101	(5.9%)	8/103	(7.8%)
>ULN	29/101	(28.7%)	33/103	(32.0%)
<LLN				
<LLN	0/4		0/3	
>ULN	2/4	(50.0%)	0/3	
>ULN				
<LLN	2/40	(5.0%)	3/43	(7.0%)
>ULN	23/40	(57.5%)	24/43	(55.8%)
ALB				
Normal/Missing				
<LLN	18/123	(14.6%)	27/130	(20.8%)
>ULN	0/123		0/130	
<LLN				
<LLN	11/23	(47.8%)	12/19	(63.2%)
>ULN	0/23		0/19	

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
Total Protein		
Normal/Missing		
<LLN	12/109 (11.0%)	35/121 (28.9%)
>ULN	0/109	0/121
<LLN		
<LLN	13/22 (59.1%)	17/21 (81.0%)
>ULN	0/22	0/21
>ULN		
<LLN	0/15	0/8
>ULN	5/15 (33.3%)	1/8 (12.5%)
RED BLOOD CELLS, PLATELETS AND COAGULATION		
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
Hematocrit		
Normal/Missing		
<LLN	27/69 (39.1%)	46/83 (55.4%)
>ULN	0/69	0/83
<LLN		
<LLN	63/77 (81.8%)	58/68 (85.3%)
>ULN	0/77	0/68
>ULN		
<LLN	1/1 (100%)	0/0
>ULN	0/1	0/0
RBC		
Normal/Missing		
<LLN	21/68 (30.9%)	39/78 (50.0%)
>ULN	0/68	0/78
<LLN		
<LLN	62/73 (84.9%)	58/67 (86.6%)
>ULN	0/73	0/67
>ULN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	0/1	0/0

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
Platelets		
Normal/Missing		
<LLN	88/134 (65.7%)	110/136 (80.9%)
>ULN	0/134	1/136 (0.7%)
<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
RENAL FUNCTION		
Creatinine		
Normal/Missing		
<LLN	1/120 (0.8%)	1/129 (0.8%)
>ULN	4/120 (3.3%)	3/129 (2.3%)
<LLN		
<LLN	5/11 (45.5%)	5/15 (33.3%)
>ULN	0/11	0/15
>ULN		
<LLN	0/14	0/7
>ULN	11/14 (78.6%)	5/7 (71.4%)
Blood Urea Nitrogen		
Normal/Missing		
<LLN	37/123 (30.1%)	33/126 (26.2%)
>ULN	0/123	1/126 (0.8%)
<LLN		
<LLN	5/6 (83.3%)	4/9 (44.4%)
>ULN	0/6	0/9
>ULN		
<LLN	1/16 (6.3%)	0/13
>ULN	3/16 (18.8%)	0/13
Uric acid		
Normal/Missing		
<LLN	0/116	0/110
>ULN	36/116 (31.0%)	26/110 (23.6%)
<LLN		
<LLN	0/2	1/7 (14.3%)
>ULN	0/2	1/7 (14.3%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
>ULN		
<LLN	0/8	0/5
>ULN	4/8 (50.0%)	5/5 (100%)
URINALYSIS - quantitative analyses		
pH		
Normal/Missing		
<LLN	1/136 (0.7%)	1/135 (0.7%)
>ULN	14/136 (10.3%)	17/135 (12.6%)
<LLN		
<LLN	0/1	0/2
>ULN	1/1 (100%)	0/2
>ULN		
<LLN	0/1	0/1
>ULN	0/1	1/1 (100%)
WHITE BLOOD CELLS		
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%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=147)	G + Placebo (N=151)
Lymphocytes		
Normal/Missing		
<LLN	72/100 (72.0%)	72/107 (67.3%)
>ULN	3/100 (3.0%)	2/107 (1.9%)
<LLN		
<LLN	34/41 (82.9%)	30/36 (83.3%)
>ULN	0/41	0/36
>ULN		
<LLN	3/3 (100%)	3/3 (100%)
>ULN	0/3	0/3
Monocytes		
Normal/Missing		
<LLN	16/95 (16.8%)	17/97 (17.5%)
>ULN	8/95 (8.4%)	9/97 (9.3%)
<LLN		
<LLN	3/4 (75.0%)	0/2
>ULN	1/4 (25.0%)	0/2
>ULN		
<LLN	12/45 (26.7%)	3/46 (6.5%)
>ULN	4/45 (8.9%)	1/46 (2.2%)
Eosinophils		
Normal/Missing		
<LLN	4/120 (3.3%)	5/120 (4.2%)
>ULN	2/120 (1.7%)	3/120 (2.5%)
<LLN		
<LLN	3/9 (33.3%)	2/5 (40.0%)
>ULN	1/9 (11.1%)	0/5
>ULN		
<LLN	0/10	3/13 (23.1%)
>ULN	1/10 (10.0%)	0/13
Basophils		
Normal/Missing		
<LLN	0/115	0/116
>ULN	1/115 (0.9%)	1/116 (0.9%)
>ULN		
<LLN	0/12	0/15
>ULN	0/12	1/15 (6.7%)

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed at baseline and at EOT (or 24 hours after the last apheresis).

ACT13710 試験

ACT13710 試験におけるベースライン及び投与終了又は最終アフェレーシス後 24 時間の臨床検査の記述統計量を表 42 、並びにベースラインからの変化を表 43 に示す。

血液学的検査

最終アフェレーシス後 24 時間では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変化量は G + plerixafor 群と G 単独群で大きな差は見られなかった。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より低値であったが、最終アフェレーシス後 24 時間では基準値より高値であった。

ヘモグロビン及び血小板数に関しては、ベースライン及び最終アフェレーシス後 24 時間の平均値及びベースラインからの変化量は、G + plerixafor 群と G 単独群で大きな差は見られなかった。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後 24 時間では基準値範囲内又は基準値よりも低値であった。血小板数については、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後 24 時間では基準値より低値であった。

血液生化学的検査

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見られなかったが、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、平均値では G 単独群はベースラインから最終アフェレーシス後 24 時間で増加していたのに対し、G + plerixafor 群はほとんど変化がなかったが、中央値では両群ともにベースラインから最終アフェレーシス後 24 時間にほとんど変化はなかった。AST 及びアルカリホスファターゼ（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後 24 時間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後 24 時間では減少していたが、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後 24 時間で減少していたが、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。

なお、基準値上限及び下限からの変化を見たシフト解析においても同様の結果が得られた。

表 42 - ベースライン及び投与終了又は最終アフェレーシス後 24 時間における臨床検査値の記述統計量－安全性解析対象集団（ACT13710 試験）

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
Calcium (mmol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	2.261 (0.054)	2.207 (0.081)	-0.054 (0.067)	2.232 (0.134)	2.118 (0.210)	-0.114 (0.176)
Median	2.250	2.250	-0.050	2.200	2.100	-0.175
Min : Max	2.18 : 2.33	2.05 : 2.28	-0.15 : 0.02	2.08 : 2.48	1.75 : 2.33	-0.33 : 0.15
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
ALB Corrected Calcium (mmol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	2.275 (0.055)	2.227 (0.078)	-0.048 (0.056)	2.306 (0.116)	2.249 (0.114)	-0.057 (0.109)
Median	2.295	2.270	-0.050	2.250	2.290	-0.060
Min : Max	2.18 : 2.33	2.09 : 2.32	-0.13 : 0.02	2.20 : 2.48	2.07 : 2.41	-0.18 : 0.11

Parameter (unit)	ACT13710					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
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
Total Bilirubin (umol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	9.77 (2.36)	6.60 (2.50)	-3.18 (1.54)	10.99 (6.90)	7.33 (2.74)	-3.66 (4.78)
Median	8.55	5.13	-3.42	10.26	6.84	-1.71
Min : Max	6.8 : 13.7	3.4 : 10.3	-5.1 : -1.7	3.4 : 25.7	3.4 : 12.0	-13.7 : 0.0
Glucose						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	5.88 (1.21)	5.63 (1.94)	-0.25 (1.38)	5.32 (0.88)	5.19 (1.15)	-0.13 (0.83)
Median	5.38	5.27	-0.17	5.11	5.22	-0.06
Min : Max	4.9 : 7.9	2.4 : 7.8	-2.8 : 1.7	4.6 : 7.2	3.5 : 6.7	-1.6 : 1.2
ALB (g/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	41.9 (3.4)	39.3 (1.4)	-2.6 (3.0)	37.9 (5.6)	33.7 (6.2)	-4.1 (4.5)
Median	43.0	39.0	-3.0	34.0	34.0	-5.0
Min : Max	37 : 45	38 : 42	-6 : 2	33 : 46	24 : 42	-9 : 2
Total Protein						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	62.7 (4.3)	59.9 (4.3)	-2.9 (4.8)	60.9 (8.8)	58.9 (11.5)	-2.0 (6.4)
Median	62.0	59.0	-4.0	61.0	61.0	-3.0
Min : Max	57 : 69	53 : 66	-9 : 5	47 : 74	36 : 74	-11 : 10

Parameter (unit)	ACT13710					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
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
Blood Urea Nitrogen (mmol/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	5.13 (2.30)	3.23 (1.41)	-1.90 (1.04)	5.56 (2.26)	3.23 (1.12)	-2.33 (1.92)
Median	5.00	2.86	-1.79	5.43	2.68	-2.86
Min : Max	2.9 : 9.3	1.8 : 5.4	-3.9 : -1.1	2.5 : 8.9	2.1 : 4.7	-4.3 : 0.7
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
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
Hematocrit (RATIO)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	0.358 (0.027)	0.353 (0.034)	-0.005 (0.022)	0.347 (0.035)	0.322 (0.038)	-0.025 (0.030)
Median	0.354	0.353	-0.004	0.351	0.312	-0.022
Min : Max	0.32 : 0.40	0.31 : 0.39	-0.03 : 0.04	0.30 : 0.39	0.28 : 0.38	-0.07 : 0.02
RBC (10^12/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	3.92 (0.32)	3.82 (0.42)	-0.10 (0.26)	3.76 (0.33)	3.46 (0.43)	-0.29 (0.31)
Median	3.94	4.02	-0.17	3.73	3.58	-0.33
Min : Max	3.5 : 4.4	3.3 : 4.2	-0.4 : 0.4	3.4 : 4.3	2.8 : 4.0	-0.7 : 0.2
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
Lymphocytes (10^9/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	1.275 (0.378)	2.007 (1.596)	0.732 (1.622)	1.772 (1.160)	1.501 (0.879)	-0.271 (0.947)
Median	1.211	1.415	0.204	1.334	1.445	-0.196
Min : Max	0.70 : 1.81	0.77 : 5.41	-0.47 : 4.06	0.60 : 3.89	0.29 : 2.81	-1.67 : 1.34
Monocytes (10^9/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	0.338 (0.172)	1.661 (1.215)	1.323 (1.169)	0.638 (0.451)	1.126 (0.544)	0.488 (0.570)
Median	0.333	1.200	0.867	0.480	0.893	0.433
Min : Max	0.18 : 0.68	0.51 : 3.27	0.14 : 2.88	0.14 : 1.37	0.58 : 2.21	-0.57 : 1.10
Eosinophils (10^9/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	0.184 (0.130)	0.536 (0.313)	0.352 (0.311)	0.159 (0.115)	0.160 (0.148)	0.001 (0.122)
Median	0.198	0.461	0.232	0.162	0.100	-0.013
Min : Max	0.00 : 0.37	0.28 : 1.20	0.19 : 1.05	0.00 : 0.32	0.00 : 0.36	-0.20 : 0.16
Basophils (10^9/L)						
Number	7	7	7	7	7	7
Mean (SD)	0.036 (0.027)	0.066 (0.174)	0.029 (0.166)	0.023 (0.030)	0.102 (0.180)	0.079 (0.196)
Median	0.039	0.000	-0.022	0.000	0.043	0.000
Min : Max	0.00 : 0.07	0.00 : 0.46	-0.07 : 0.40	0.00 : 0.07	0.00 : 0.50	-0.07 : 0.50
pH						
Number	7	7	7	7	5	5
Mean (SD)	6.1 (0.7)	8.1 (0.8)	2.0 (1.3)	5.9 (0.6)	8.4 (0.2)	2.4 (0.7)
Median	6.0	8.5	2.0	6.0	8.5	2.5
Min : Max	6 : 8	7 : 9	-1 : 3	5 : 7	8 : 9	2 : 4

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/lab_desc_basline_wlbchg_eot24_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_basline_wlbchg_eot24_s_t_mm_i.rtf (31AUG2015 - 9:19)m

表 43 - 投与終了又は最終アフェレーシス後 24 時間におけるベースラインからの変化（基準値外の患者数）
－安全性解析対象集団（ACT13710 試験）

Laboratory categories **Laboratory parameters** **Baseline status** **Normal/abnormal status n/N1(%)**	**G + Plerixafor** **(N=7)**	**G** **(N=7)**
ELECTROLYTES		
Sodium		
Normal/Missing		
<LLN	0/7	0/6
>ULN	1/7 (14.3%)	0/6
<LLN		
<LLN	0/0	0/1
>ULN	0/0	0/1
Potassium		
Normal/Missing		
<LLN	4/7 (57.1%)	2/7 (28.6%)
>ULN	0/7	0/7
Chloride		
Normal/Missing		
<LLN	0/7	0/7
>ULN	0/7	0/7
Calcium		
Normal/Missing		
<LLN	0/7	3/6 (50.0%)
>ULN	0/7	0/6
<LLN		
<LLN	0/0	1/1 (100%)
>ULN	0/0	0/1
Phosphate		
Normal/Missing		
<LLN	0/7	0/6
>ULN	0/7	0/6
>ULN		
<LLN	0/0	0/1
>ULN	0/0	0/1
LIVER FUNCTION		
ALT		
Normal/Missing		
<LLN	0/6	1/7 (14.3%)
>ULN	0/6	2/7 (28.6%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)
<LLN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	0/1	0/0
AST		
Normal/Missing		
<LLN	0/7	0/6
>ULN	1/7 (14.3%)	1/6 (16.7%)
<LLN		
<LLN	0/0	0/1
>ULN	0/0	0/1
ALP		
Normal/Missing		
<LLN	0/7	0/6
>ULN	7/7 (100%)	6/6 (100%)
>ULN		
<LLN	0/0	0/1
>ULN	0/0	1/1 (100%)
Total Bilirubin		
Normal/Missing		
<LLN	0/7	0/6
>ULN	0/7	0/6
>ULN		
<LLN	0/0	0/1
>ULN	0/0	0/1
METABOLISM		
Glucose		
Normal/Missing		
<LLN	1/5 (20.0%)	1/6 (16.7%)
>ULN	1/5 (20.0%)	1/6 (16.7%)
>ULN		
<LLN	0/2	0/1
>ULN	2/2 (100%)	1/1 (100%)
ALB		
Normal/Missing		
<LLN	1/7 (14.3%)	2/4 (50.0%)
>ULN	0/7	0/4
<LLN		
<LLN	0/0	3/3 (100%)
>ULN	0/0	0/3

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)
Total Protein		
Normal/Missing		
<LLN	1/2 (50.0%)	1/2 (50.0%)
>ULN	0/2	0/2
<LLN		
<LLN	5/5 (100%)	5/5 (100%)
>ULN	0/5	0/5
RED BLOOD CELLS, PLATELETS AND COAGULATION		
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
Hematocrit		
Normal/Missing		
<LLN	2/5 (40.0%)	1/2 (50.0%)
>ULN	0/5	0/2
<LLN		
<LLN	2/2 (100%)	5/5 (100%)
>ULN	0/2	0/5
RBC		
Normal/Missing		
<LLN	2/5 (40.0%)	1/3 (33.3%)
>ULN	0/5	0/3
<LLN		
<LLN	2/2 (100%)	4/4 (100%)
>ULN	0/2	0/4
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

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)
RENAL FUNCTION		
Creatinine		
Normal/Missing		
<LLN	1/6 (16.7%)	1/3 (33.3%)
>ULN	0/6	1/3 (33.3%)
<LLN		
<LLN	1/1 (100%)	2/2 (100%)
>ULN	0/1	0/2
>ULN		
<LLN	0/0	0/2
>ULN	0/0	2/2 (100%)
Blood Urea Nitrogen		
Normal/Missing		
<LLN	3/6 (50.0%)	3/5 (60.0%)
>ULN	0/6	0/5
<LLN		
<LLN	0/0	1/1 (100%)
>ULN	0/0	0/1
>ULN		
<LLN	0/1	0/1
>ULN	0/1	0/1
Uric acid		
Normal/Missing		
<LLN	0/7	0/3
>ULN	4/7 (57.1%)	2/3 (66.7%)
<LLN		
<LLN	0/0	0/2
>ULN	0/0	0/2
>ULN		
<LLN	0/0	0/2
>ULN	0/0	2/2 (100%)
URINALYSIS - quantitative analyses		
pH		
Normal/Missing		
<LLN	0/7	0/5
>ULN	4/7 (57.1%)	4/5 (80.0%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)
WHITE BLOOD CELLS		
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
Lymphocytes		
Normal/Missing		
<LLN	2/5 (40.0%)	3/4 (75.0%)
>ULN	0/5	0/4
<LLN		
<LLN	2/2 (100%)	3/3 (100%)
>ULN	0/2	0/3
Monocytes		
Normal/Missing		
<LLN	1/3 (33.3%)	1/4 (25.0%)
>ULN	1/3 (33.3%)	2/4 (50.0%)
>ULN		
<LLN	0/4	3/3 (100%)
>ULN	2/4 (50.0%)	0/3
Eosinophils		
Normal/Missing		
<LLN	3/6 (50.0%)	1/5 (20.0%)
>ULN	2/6 (33.3%)	0/5
<LLN		
<LLN	1/1 (100%)	1/2 (50.0%)
>ULN	0/1	0/2

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=7)	G (N=7)
Basophils		
Normal/Missing		
<LLN	1/7 (14.3%)	1/3 (33.3%)
>ULN	0/7	0/3
<LLN		
<LLN	0/0	1/4 (25.0%)
>ULN	0/0	0/4

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed at baseline and at EOT (or 24 hours after the last apheresis).
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/lab_nrange_shift_eot24h_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_nrange_shift_eot24h_s_t_mm_i.rtf (26AUG2015 - 9:41)m

AMD3100-3101 試験

AMD3100-3101試験におけるベースライン及び最終アフェレーシス後24時間の臨床検査値の記述統計量を表 44 に、ベースラインからの変化を表 45 に示す。

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後 24 時間では両群ともに増加していた。また、最終アフェレーシス後 24 時間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。両群とも、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後 24 時間では基準値上限より高値にシフトした患者が多かった。

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後 24 時間の平均値、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。両群ともに多くの患者では、最終アフェレーシス後 24 時間のヘモグロビン値及び血小板数は基準値下限より低値にシフトした。

血液生化学的検査

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、両群ともに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 名において最終アフェレーシス終了 24 時間後が高値（1126 IU/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。基準値

上限及び下限からの変化を見たシフト解析においても、両群間に臨床的に意味のある差は見られなかった。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。

表 44 - ベースライン及び最終アフェレーシス後 24 時間における臨床検査値の記述統計量ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
Laboratory categories **Parameter (unit)**	**Baseline**	**24 hours**	**Change**	**Baseline**	**24 hours**	**Change**
RED BLOOD CELLS, PLATELETS AND COAGULATION						
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
Hematocrit (RATIO)						
Number	142	142	142	137	137	137
Mean (SD)	0.363 (0.041)	0.342 (0.042)	-0.021 (0.030)	0.358 (0.043)	0.335 (0.039)	-0.023 (0.029)
Median	0.363	0.344	-0.019	0.365	0.335	-0.021
Min : Max	0.23 : 0.47	0.20 : 0.45	-0.12 : 0.05	0.23 : 0.45	0.24 : 0.44	-0.12 : 0.06
RBC (10^12/L)						
Number	141	141	141	136	136	136
Mean (SD)	3.96 (0.52)	3.69 (0.54)	-0.26 (0.31)	3.86 (0.55)	3.57 (0.52)	-0.29 (0.30)
Median	3.99	3.70	-0.24	3.82	3.55	-0.26
Min : Max	2.4 : 5.5	1.8 : 5.5	-1.1 : 0.6	2.3 : 5.1	2.6 : 5.0	-1.3 : 0.5
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

Laboratory categories Parameter (unit)	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
WHITE BLOOD CELLS						
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
Lymphocytes (10^9/L)						
Number	22	22	22	21	21	21
Mean (SD)	1.162 (0.572)	1.366 (1.194)	0.204 (1.062)	1.084 (0.592)	0.801 (0.530)	-0.283 (0.521)
Median	0.965	1.075	-0.035	1.090	0.679	-0.240
Min : Max	0.50 : 2.85	0.28 : 5.60	-1.01 : 4.20	0.23 : 2.45	0.00 : 1.98	-1.30 : 0.71
Monocytes (10^9/L)						
Number	22	22	22	21	21	21
Mean (SD)	0.609 (0.237)	2.159 (2.393)	1.551 (2.336)	0.566 (0.176)	1.106 (0.701)	0.540 (0.703)
Median	0.535	1.315	0.700	0.520	0.880	0.350
Min : Max	0.28 : 1.05	0.60 : 10.40	-0.30 : 9.40	0.27 : 0.89	0.00 : 2.61	-0.84 : 2.03

Laboratory categories Parameter (unit)	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Basophils (10^9/L)						
Number	19	19	19	18	18	18
Mean (SD)	0.031 (0.031)	0.045 (0.132)	0.014 (0.144)	0.046 (0.039)	0.076 (0.116)	0.030 (0.122)
Median	0.030	0.000	-0.010	0.040	0.010	-0.010
Min : Max	0.00 : 0.10	0.00 : 0.57	-0.10 : 0.57	0.00 : 0.16	0.00 : 0.31	-0.16 : 0.28
Eosinophils (10^9/L)						
Number	20	20	20	19	19	19
Mean (SD)	0.156 (0.158)	0.283 (0.286)	0.127 (0.271)	0.154 (0.174)	0.271 (0.176)	0.116 (0.153)
Median	0.120	0.170	0.055	0.090	0.220	0.100
Min : Max	0.00 : 0.55	0.00 : 0.90	-0.53 : 0.70	0.03 : 0.68	0.00 : 0.61	-0.12 : 0.45
LIVER FUNCTION						
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

Laboratory categories 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
Total Bilirubin (mcmol/L)						
Number	130	130	130	125	125	125
Mean (SD)	8.98 (4.45)	7.30 (4.19)	-1.68 (3.60)	9.14 (4.21)	7.38 (3.79)	-1.76 (3.12)
Median	8.55	6.84	-1.71	8.55	6.84	-1.71
Min : Max	1.7 : 23.9	1.7 : 25.7	-12.0 : 13.7	1.7 : 22.2	1.7 : 23.9	-10.3 : 8.6
RENAL FUNCTION						
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
Blood Urea Nitrogen (mmol/L)						
Number	134	134	134	130	130	130
Mean (SD)	5.48 (1.80)	3.87 (1.49)	-1.61 (1.50)	5.43 (1.92)	3.85 (1.36)	-1.58 (1.40)
Median	5.36	3.57	-1.43	5.36	3.57	-1.43
Min : Max	2.1 : 12.1	1.1 : 9.6	-5.5 : 5.0	0.7 : 12.5	1.4 : 8.2	-6.8 : 1.8

Laboratory categories Parameter (unit)	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
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
METABOLISM						
Glucose (mmol/L)						
Number	129	129	129	120	120	120
Mean (SD)	5.93 (1.91)	6.85 (2.65)	0.92 (2.21)	5.98 (2.05)	6.55 (2.17)	0.57 (2.13)
Median	5.38	6.38	0.72	5.47	6.19	0.58
Min : Max	2.7 : 17.6	1.2 : 16.6	-4.1 : 6.9	3.6 : 20.7	1.7 : 15.2	-8.6 : 6.0
Total Protein (g/L)						
Number	134	134	134	129	129	129
Mean (SD)	67.5 (6.2)	62.9 (6.4)	-4.6 (5.7)	68.0 (6.3)	62.7 (5.9)	-5.3 (4.3)
Median	67.0	62.0	-5.0	68.0	63.0	-5.0
Min : Max	36 : 86	46 : 79	-19 : 26	53 : 99	50 : 85	-18 : 6
ALB (g/L)						
Number	134	134	134	130	130	130
Mean (SD)	41.3 (3.8)	38.4 (4.0)	-2.9 (3.1)	42.6 (17.8)	37.9 (3.6)	-4.8 (17.7)
Median	42.0	38.5	-3.0	41.0	38.0	-3.0
Min : Max	23 : 53	22 : 50	-11 : 9	30 : 239	26 : 50	-203 : 3

Laboratory categories Parameter (unit)	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
ELECTROLYTES						
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
Calcium (mmol/L)						
Number	132	132	132	121	121	121
Mean (SD)	2.339 (0.112)	2.279 (0.139)	-0.060 (0.120)	2.331 (0.105)	2.269 (0.122)	-0.062 (0.111)
Median	2.325	2.288	-0.050	2.325	2.275	-0.075
Min : Max	2.05 : 2.63	1.78 : 2.65	-0.48 : 0.35	2.08 : 2.68	1.93 : 2.55	-0.38 : 0.20

Laboratory categories Parameter (unit)	AMD3100-3101					
	G + Plerixafor			G + Placebo		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
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
URINALYSIS - quantitative analyses						
pH						
Number	123	123	123	115	115	115
Mean (SD)	5.73 (0.76)	7.30 (0.85)	1.57 (1.09)	5.96 (0.83)	7.44 (0.81)	1.48 (1.09)
Median	5.50	7.50	1.50	6.00	7.50	1.50
Min : Max	5.0 : 8.0	5.0 : 9.0	-1.5 : 3.5	5.0 : 8.5	5.0 : 9.0	-1.5 : 4.0

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/lab_desc_basline_wlbchg_eot24.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_basline_wlbchg_all_eot24_3101_i.rtf (20JUN2016 - 7:28)m

表 45 - 最終アフェレーシス後 24 時間におけるベースラインからの変化（基準値外の患者数）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

Laboratory categories **Laboratory parameters** **Baseline status** **Normal/abnormal status n/N1(%)**	**G + Plerixafor** **(N=150)**	**G + Placebo** **(N=145)**
RED BLOOD CELLS, PLATELETS AND COAGULATION		
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
Hematocrit		
Normal/Missing		
<LLN	28/45 (62.2%)	29/41 (70.7%)
>ULN	0/45	0/41
<LLN		
<LLN	93/97 (95.9%)	93/96 (96.9%)
>ULN	0/97	0/96
RBC		
Normal/Missing		
<LLN	19/35 (54.3%)	23/33 (69.7%)
>ULN	1/35 (2.9%)	0/33
<LLN		
<LLN	104/106 (98.1%)	103/103 (100%)
>ULN	0/106	0/103
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 categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
WHITE BLOOD CELLS		
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%)
Lymphocytes		
Normal/Missing		
<LLN	4/14 (28.6%)	2/10 (20.0%)
>ULN	2/14 (14.3%)	0/10
<LLN		
<LLN	5/8 (62.5%)	10/11 (90.9%)
>ULN	0/8	0/11
Monocytes		
Normal/Missing		
<LLN	0/19	1/20 (5.0%)
>ULN	16/19 (84.2%)	10/20 (50.0%)
<LLN		
<LLN	0/1	0/1
>ULN	1/1 (100%)	0/1
>ULN		
<LLN	0/2	0/0
>ULN	1/2 (50.0%)	0/0

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
Basophils		
Normal/Missing		
<LLN	0/19	0/18
>ULN	2/19 (10.5%)	4/18 (22.2%)
Eosinophils		
Normal/Missing		
<LLN	0/15	0/15
>ULN	3/15 (20.0%)	1/15 (6.7%)
<LLN		
<LLN	2/3 (66.7%)	0/2
>ULN	0/3	0/2
>ULN		
<LLN	1/2 (50.0%)	0/2
>ULN	1/2 (50.0%)	1/2 (50.0%)
LIVER FUNCTION		
ALT		
Normal/Missing		
<LLN	0/114	0/113
>ULN	15/114 (13.2%)	28/113 (24.8%)
<LLN		
<LLN	2/2 (100%)	1/2 (50.0%)
>ULN	0/2	0/2
>ULN		
<LLN	0/18	0/15
>ULN	13/18 (72.2%)	10/15 (66.7%)
AST		
Normal/Missing		
<LLN	0/119	0/114
>ULN	30/119 (25.2%)	25/114 (21.9%)
<LLN		
<LLN	0/3	0/0
>ULN	0/3	0/0
>ULN		
<LLN	0/12	0/15
>ULN	9/12 (75.0%)	11/15 (73.3%)
ALP		
Normal/Missing		
<LLN	0/112	1/115 (0.9%)
>ULN	110/112 (98.2%)	109/115 (94.8%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
<LLN		
<LLN	0/6	0/3
>ULN	5/6 (83.3%)	2/3 (66.7%)
>ULN		
<LLN	0/16	0/12
>ULN	16/16 (100%)	11/12 (91.7%)
Total Bilirubin		
Normal/Missing		
<LLN	12/125 (9.6%)	11/117 (9.4%)
>ULN	1/125 (0.8%)	0/117
<LLN		
<LLN	1/3 (33.3%)	4/6 (66.7%)
>ULN	0/3	0/6
>ULN		
<LLN	0/2	0/2
>ULN	0/2	1/2 (50.0%)
RENAL FUNCTION		
Creatinine		
Normal/Missing		
<LLN	2/115 (1.7%)	0/107
>ULN	3/115 (2.6%)	3/107 (2.8%)
<LLN		
<LLN	10/12 (83.3%)	7/14 (50.0%)
>ULN	0/12	0/14
>ULN		
<LLN	0/9	0/9
>ULN	3/9 (33.3%)	8/9 (88.9%)
Blood Urea Nitrogen		
Normal/Missing		
<LLN	18/120 (15.0%)	11/114 (9.6%)
>ULN	2/120 (1.7%)	0/114
<LLN		
<LLN	1/1 (100%)	5/7 (71.4%)
>ULN	0/1	0/7
>ULN		
<LLN	1/13 (7.7%)	0/9
>ULN	1/13 (7.7%)	1/9 (11.1%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
Uric acid		
Normal/Missing		
<LLN	0/94	0/77
>ULN	35/94 (37.2%)	29/77 (37.7%)
<LLN		
<LLN	1/6 (16.7%)	0/4
>ULN	0/6	0/4
>ULN		
<LLN	0/7	0/10
>ULN	6/7 (85.7%)	10/10 (100%)
METABOLISM		
Glucose		
Normal/Missing		
<LLN	7/92 (7.6%)	8/86 (9.3%)
>ULN	39/92 (42.4%)	36/86 (41.9%)
<LLN		
<LLN	1/3 (33.3%)	0/1
>ULN	2/3 (66.7%)	1/1 (100%)
>ULN		
<LLN	0/34	0/33
>ULN	28/34 (82.4%)	23/33 (69.7%)
Total Protein		
Normal/Missing		
<LLN	48/114 (42.1%)	42/105 (40.0%)
>ULN	0/114	0/105
<LLN		
<LLN	18/19 (94.7%)	19/22 (86.4%)
>ULN	0/19	0/22
>ULN		
<LLN	0/1	0/2
>ULN	0/1	1/2 (50.0%)
ALB		
Normal/Missing		
<LLN	23/127 (18.1%)	22/119 (18.5%)
>ULN	1/127 (0.8%)	1/119 (0.8%)
<LLN		
<LLN	5/5 (100%)	8/8 (100%)
>ULN	0/5	0/8

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
>ULN		
<LLN	0/2	0/3
>ULN	0/2	0/3
ELECTROLYTES		
Sodium		
Normal/Missing		
<LLN	3/131 (2.3%)	2/124 (1.6%)
>ULN	6/131 (4.6%)	6/124 (4.8%)
<LLN		
<LLN	1/4 (25.0%)	1/2 (50.0%)
>ULN	0/4	0/2
>ULN		
<LLN	0/2	0/4
>ULN	0/2	0/4
Potassium		
Normal/Missing		
<LLN	35/132 (26.5%)	20/124 (16.1%)
>ULN	0/132	0/124
<LLN		
<LLN	3/4 (75.0%)	4/5 (80.0%)
>ULN	0/4	0/5
>ULN		
<LLN	0/1	0/1
>ULN	0/1	0/1
Chloride		
Normal/Missing		
<LLN	5/120 (4.2%)	3/121 (2.5%)
>ULN	2/120 (1.7%)	2/121 (1.7%)
<LLN		
<LLN	3/5 (60.0%)	0/2
>ULN	0/5	0/2
>ULN		
<LLN	0/10	0/7
>ULN	1/10 (10.0%)	2/7 (28.6%)
Calcium		
Normal/Missing		
<LLN	16/120 (13.3%)	20/113 (17.7%)
>ULN	1/120 (0.8%)	0/113

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=150)	G + Placebo (N=145)
<LLN		
<LLN	8/9 (88.9%)	5/5 (100%)
>ULN	0/9	0/5
>ULN		
<LLN	1/3 (33.3%)	0/3
>ULN	0/3	1/3 (33.3%)
Phosphate		
Normal/Missing		
<LLN	0/96	1/83 (1.2%)
>ULN	6/96 (6.3%)	7/83 (8.4%)
<LLN		
<LLN	0/3	1/4 (25.0%)
>ULN	0/3	0/4
>ULN		
<LLN	0/10	0/10
>ULN	4/10 (40.0%)	4/10 (40.0%)
URINALYSIS - quantitative analyses		
pH		
Normal/Missing		
<LLN	0/123	0/115
>ULN	0/123	0/115

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed at baseline and at EOT (or 24 hours after the last apheresis)
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/lab_nrange_shift_eot24h_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_nrange_shift_eot24h_s_t_3101_i.rtf (17JUN2016 - 1:06)

ACT12781 試験

ACT12781 試験におけるベースライン及び最終アフェレーシス後 24 時間の臨床検査値の記述統計量を表 46 に、ベースラインからの変化を表 47 に示す。

血液学的検査

最終アフェレーシス後 24 時間では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変化量は G + plerixafor 群と G 単独群で大きな差は見られなかった。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 単独群より 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。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より低値であったが、最終アフェレーシス後24時間では基準値より高値にシフトしていた。

ヘモグロビンについては、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群よりG単独群の方が高く、ベースラインからの減少の程度はG + plerixafor群に比べてG単独群の方が大きかった。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。

血液生化学的検査

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見られなかった。

カリウムについては、両群ともに最終アフェレーシス後24時間でやや減少していた。ALP及び尿酸値は両群で増加が認められた。

なお、基準値上限及び下限からの変化を見たシフト解析においても同様の結果が得られた。

表 46 - ベースライン及び投与終了又は最終アフェレーシス後 24 時間における臨床検査値の記述統計量－安全性解析対象集団（ACT12781 試験）

	ACT12781					
	G + Plerixafor			G		
Laboratory categories **Parameter (unit)**	**Baseline**	**24 hours**	**Change**	**Baseline**	**24 hours**	**Change**
RED BLOOD CELLS, PLATELETS AND COAGULATION						
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
Hematocrit (RATIO)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	0.335 (0.053)	0.323 (0.036)	-0.012 (0.041)	0.342 (0.055)	0.326 (0.049)	-0.015 (0.024)
Median	0.333	0.314	-0.014	0.354	0.322	-0.013
Min : Max	0.25 : 0.46	0.26 : 0.39	-0.08 : 0.07	0.22 : 0.42	0.24 : 0.41	-0.06 : 0.02
RBC (10^12/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	3.51 (0.63)	3.30 (0.45)	-0.21 (0.40)	3.55 (0.58)	3.33 (0.51)	-0.22 (0.22)
Median	3.31	3.24	-0.23	3.68	3.34	-0.18
Min : Max	2.4 : 4.7	2.5 : 4.1	-1.0 : 0.5	2.4 : 4.3	2.5 : 4.2	-0.6 : 0.1
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

Laboratory categories Parameter (unit)	ACT12781					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
WHITE BLOOD CELLS						
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
Lymphocytes (10^9/L)						
Number	16	16	16	16	15	15
Mean (SD)	0.905 (0.355)	1.143 (0.861)	0.238 (0.804)	1.203 (0.664)	1.258 (1.016)	0.042 (0.912)
Median	0.884	1.117	-0.038	1.083	1.193	-0.148
Min : Max	0.41 : 1.59	0.00 : 3.34	-0.93 : 2.46	0.42 : 2.91	0.00 : 4.17	-1.21 : 1.41
Monocytes (10^9/L)						
Number	16	16	16	16	15	15
Mean (SD)	0.433 (0.176)	2.084 (1.678)	1.650 (1.649)	0.630 (0.432)	1.599 (1.517)	0.961 (1.455)
Median	0.438	1.792	1.328	0.519	1.229	0.681
Min : Max	0.11 : 0.70	0.00 : 6.27	-0.46 : 5.74	0.19 : 1.91	0.16 : 5.95	-0.34 : 4.90

Laboratory categories Parameter (unit)	ACT12781					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
Basophils (10^9/L)						
Number	16	16	16	16	15	15
Mean (SD)	0.030 (0.032)	0.033 (0.069)	0.003 (0.069)	0.046 (0.066)	0.048 (0.083)	0.005 (0.091)
Median	0.020	0.000	-0.005	0.025	0.000	0.000
Min : Max	0.00 : 0.10	0.00 : 0.20	-0.10 : 0.16	0.00 : 0.27	0.00 : 0.30	-0.21 : 0.21
Eosinophils (10^9/L)						
Number	16	16	16	16	15	15
Mean (SD)	0.096 (0.113)	0.184 (0.273)	0.088 (0.252)	0.117 (0.147)	0.255 (0.235)	0.131 (0.263)
Median	0.052	0.052	0.000	0.065	0.196	0.049
Min : Max	0.00 : 0.38	0.00 : 0.94	-0.30 : 0.85	0.00 : 0.48	0.00 : 0.65	-0.22 : 0.65
LIVER FUNCTION						
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
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

	ACT12781					
	G + Plerixafor			G		
Laboratory categories **Parameter (unit)**	**Baseline**	**24 hours**	**Change**	**Baseline**	**24 hours**	**Change**
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
Total Bilirubin (umol/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	10.85 (6.33)	7.47 (2.35)	-3.38 (4.98)	8.79 (2.48)	6.67 (2.56)	-2.12 (2.22)
Median	8.12	6.84	-1.71	8.55	6.84	-1.71
Min : Max	5.1 : 25.7	3.4 : 13.3	-15.4 : 1.7	5.1 : 13.7	3.4 : 12.0	-5.5 : 1.7
RENAL FUNCTION						
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
Blood Urea Nitrogen (mmol/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	5.24 (1.23)	3.19 (0.93)	-2.05 (0.88)	4.21 (1.20)	2.72 (0.88)	-1.49 (1.04)
Median	5.36	3.57	-1.79	4.09	2.73	-1.37
Min : Max	3.2 : 8.6	1.9 : 4.6	-3.9 : -0.7	2.5 : 6.9	1.0 : 4.6	-2.9 : 0.0

Laboratory categories Parameter (unit)	ACT12781					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
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
METABOLISM						
Glucose (mmol/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	6.12 (1.59)	5.57 (1.16)	-0.55 (1.32)	6.09 (0.99)	5.53 (1.03)	-0.56 (1.29)
Median	5.41	5.25	-0.25	5.94	5.38	-0.42
Min : Max	4.7 : 10.8	4.4 : 7.9	-5.3 : 0.4	5.1 : 8.5	4.2 : 8.7	-3.1 : 2.6
Total Protein (g/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	64.8 (4.1)	59.6 (4.2)	-5.2 (6.4)	66.6 (5.4)	58.9 (3.9)	-7.8 (4.9)
Median	64.5	59.5	-5.5	66.0	58.0	-7.5
Min : Max	57 : 71	53 : 71	-16 : 7	61 : 81	53 : 69	-19 : 1
ALB (g/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	41.6 (3.7)	38.3 (2.9)	-3.4 (4.6)	41.3 (3.5)	36.1 (2.9)	-5.2 (3.8)
Median	41.5	38.0	-4.0	41.5	36.0	-6.0
Min : Max	34 : 48	33 : 44	-11 : 5	33 : 47	31 : 41	-12 : 2

Laboratory categories Parameter (unit)	ACT12781					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
ELECTROLYTES						
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
Calcium (mmol/L)						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	2.277 (0.119)	2.227 (0.075)	-0.050 (0.094)	2.311 (0.088)	2.211 (0.076)	-0.100 (0.100)
Median	2.263	2.213	-0.075	2.313	2.200	-0.100
Min : Max	2.10 : 2.50	2.13 : 2.35	-0.20 : 0.13	2.18 : 2.45	2.10 : 2.33	-0.25 : 0.10

Laboratory categories Parameter (unit)	ACT12781					
	G + Plerixafor			G		
	Baseline	24 hours	Change	Baseline	24 hours	Change
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
URINALYSIS - quantitative analyses						
pH						
Number	16	16	16	16	16	16
Mean (SD)	6.22 (0.84)	7.91 (0.82)	1.69 (1.18)	6.09 (0.80)	7.72 (0.63)	1.63 (0.81)
Median	6.00	8.00	2.00	6.00	7.75	2.00
Min : Max	5.0 : 8.0	6.0 : 9.0	0.0 : 3.5	5.0 : 7.5	6.5 : 8.5	0.0 : 3.0

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/lab_desc_basline_wlbchg_eot24.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_basline_wlbchg_all_eot24_nhl_i.rtf (20JUN2016 - 7:27)m

表 47 - 投与終了又は最終アフェレーシス後 24 時間におけるベースラインからの変化（基準値外の患者数）
－安全性解析対象集団（ACT12781 試験）

Laboratory categories **Laboratory parameters** **Baseline status** **Normal/abnormal status n/N1(%)**	**G + Plerixafor** **(N=16)**	**G** **(N=16)**
RED BLOOD CELLS, PLATELETS AND COAGULATION		
Hemoglobin		
Normal/Missing		
<LLN	3/5 (60.0%)	2/3 (66.7%)
>ULN	0/5	0/3
<LLN		
<LLN	11/11 (100%)	13/13 (100%)
>ULN	0/11	0/13
Hematocrit		
Normal/Missing		
<LLN	1/3 (33.3%)	4/7 (57.1%)
>ULN	0/3	0/7
<LLN		
<LLN	12/13 (92.3%)	9/9 (100%)
>ULN	0/13	0/9
RBC		
Normal/Missing		
<LLN	3/5 (60.0%)	2/4 (50.0%)
>ULN	0/5	0/4
<LLN		
<LLN	11/11 (100%)	12/12 (100%)
>ULN	0/11	0/12
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

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)
WHITE BLOOD CELLS		
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%)
Lymphocytes		
Normal/Missing		
<LLN	6/9 (66.7%)	9/12 (75.0%)
>ULN	0/9	0/12
<LLN		
<LLN	7/7 (100%)	4/4 (100%)
>ULN	0/7	0/4
Monocytes		
Normal/Missing		
<LLN	0/5	1/6 (16.7%)
>ULN	3/5 (60.0%)	0/6
>ULN		
<LLN	3/11 (27.3%)	2/10 (20.0%)
>ULN	2/11 (18.2%)	3/10 (30.0%)
Basophils		
Normal/Missing		
<LLN	3/12 (25.0%)	2/15 (13.3%)
>ULN	0/12	0/15

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)
>ULN		
<LLN	2/4 (50.0%)	0/1
>ULN	0/4	0/1
Eosinophils		
Normal/Missing		
<LLN	2/10 (20.0%)	0/11
>ULN	1/10 (10.0%)	0/11
<LLN		
<LLN	4/4 (100%)	3/4 (75.0%)
>ULN	0/4	0/4
>ULN		
<LLN	2/2 (100%)	1/1 (100%)
>ULN	0/2	0/1
LIVER FUNCTION		
ALT		
Normal/Missing		
<LLN	0/15	0/14
>ULN	0/15	1/14 (7.1%)
>ULN		
<LLN	0/1	0/2
>ULN	1/1 (100%)	2/2 (100%)
AST		
Normal/Missing		
<LLN	0/13	0/13
>ULN	4/13 (30.8%)	4/13 (30.8%)
>ULN		
<LLN	0/3	0/3
>ULN	2/3 (66.7%)	2/3 (66.7%)
ALP		
Normal/Missing		
<LLN	0/13	0/13
>ULN	13/13 (100%)	13/13 (100%)
>ULN		
<LLN	0/3	0/3
>ULN	3/3 (100%)	3/3 (100%)
Total Bilirubin		
Normal/Missing		
<LLN	1/15 (6.7%)	0/16
>ULN	0/15	0/16

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)
>ULN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	0/1	0/0
RENAL FUNCTION		
Creatinine		
Normal/Missing		
<LLN	1/14 (7.1%)	1/14 (7.1%)
>ULN	1/14 (7.1%)	1/14 (7.1%)
<LLN		
<LLN	0/1	0/2
>ULN	0/1	0/2
>ULN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	1/1 (100%)	0/0
Blood Urea Nitrogen		
Normal/Missing		
<LLN	6/15 (40.0%)	7/15 (46.7%)
>ULN	0/15	0/15
<LLN		
<LLN	0/0	1/1 (100%)
>ULN	0/0	0/1
>ULN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	0/1	0/0
Uric acid		
Normal/Missing		
<LLN	0/15	0/13
>ULN	7/15 (46.7%)	5/13 (38.5%)
>ULN		
<LLN	0/1	0/3
>ULN	1/1 (100%)	3/3 (100%)
METABOLISM		
Glucose		
Normal/Missing		
<LLN	0/12	0/13
>ULN	0/12	1/13 (7.7%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)
>ULN		
<LLN	0/4	0/3
>ULN	3/4 (75.0%)	1/3 (33.3%)
Total Protein		
Normal/Missing		
<LLN	9/9 (100%)	7/7 (100%)
>ULN	0/9	0/7
<LLN		
<LLN	6/7 (85.7%)	8/8 (100%)
>ULN	0/7	0/8
>ULN		
<LLN	0/0	0/1
>ULN	0/0	0/1
ALB		
Normal/Missing		
<LLN	7/15 (46.7%)	10/14 (71.4%)
>ULN	0/15	0/14
<LLN		
<LLN	0/1	1/2 (50.0%)
>ULN	0/1	0/2
ELECTROLYTES		
Sodium		
Normal/Missing		
<LLN	0/16	0/16
>ULN	0/16	0/16
Potassium		
Normal/Missing		
<LLN	8/15 (53.3%)	6/14 (42.9%)
>ULN	0/15	0/14
>ULN		
<LLN	0/1	0/2
>ULN	0/1	0/2
Chloride		
Normal/Missing		
<LLN	0/15	0/12
>ULN	0/15	0/12
>ULN		
<LLN	0/1	0/4
>ULN	0/1	1/4 (25.0%)

Laboratory categories Laboratory parameters Baseline status Normal/abnormal status n/N1(%)	G + Plerixafor (N=16)	G (N=16)
Calcium		
Normal/Missing		
<LLN	1/15 (6.7%)	3/16 (18.8%)
>ULN	0/15	0/16
<LLN		
<LLN	1/1 (100%)	0/0
>ULN	0/1	0/0
Phosphate		
Normal/Missing		
<LLN	0/15	0/15
>ULN	1/15 (6.7%)	2/15 (13.3%)
<LLN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	0/1	0/0
>ULN		
<LLN	0/0	0/1
>ULN	0/0	1/1 (100%)
URINALYSIS - quantitative analyses		
pH		
Normal/Missing		
<LLN	0/15	0/16
>ULN	8/15 (53.3%)	7/16 (43.8%)
>ULN		
<LLN	0/1	0/0
>ULN	1/1 (100%)	0/0

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion at least once during treatment. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients who had that parameter assessed at baseline and at EOT (or 24 hours after the last apheresis)

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/lab_nrange_shift_eot24h_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_nrange_shift_eot24h_s_t_nhl_i.rtf (17JUN2016 - 1:06)

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン（心拍数及び血圧）

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 48 及び表 49 に示す。

AMD3100-3102 試験及び ACT13710 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 48 - バイタルサイン（心拍数並びに拡張期及び収縮期血圧）において 1 つ以上の PCSA 基準に合致する患者の割合－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験、ACT13710 試験）

	ACT13710		AMD3100-3102	
Vital Signs parameter PCSA criteria n/N1 (%)	**G + Plerixafor (N=7)**	**G (N=7)**	**G + Plerixafor (N=147)**	**G + Placebo (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)

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 49 - バイタルサイン（心拍数並びに拡張期及び収縮期血圧）において 1 つ以上の PCSA 基準に合致する患者の割合－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験、ACT12781 試験）

	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%)
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)

4.2　心電図

Plerixafor の心再分極に対する作用を検討する目的で、外国人健康被験者を対象に 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（[Module 2.7.2 の 2.6.2 項]）。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　注意すべき全身反応

5.1.1　急性全身性反応

第 2 相臨床試験の 2104 試験において、plerixafor に対する過敏性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翌日に発現した全身性反応に関連すると考えられる事象名について、第 3 相試験の安全性データベースからの調査並びに広範な ISS データベースの再検討を行った。合計で、6 名の plerixafor 投与患者が、蕁麻疹（2 名）、眼窩周囲の腫脹（2 名）、呼吸困難（1 名）、低酸素症（1 名）を含め皮下投与に関連する全身性反応の疑いを有していた。これらの事象は軽度から中等度で、多くは plerixafor 投与後約 30 分以内に発現していた。多くの場合、治療（例えば、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、ハイドレーション又は酸素補給）により、又は自然治癒により症状は消失したが、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 の 6.1.4.1 項]）。

さらに、QT/QTc を評価した MOZ00707 試験に参加した健康被験者 1 名に、plerixafor 240 µg/kg を皮下投与した後、有害事象としてアレルギー反応が認められた。当該被験者は、救急処置室で治療を行った医師に、2 か月間、間欠的に同様の症状があったことを報告した。当該事象は中等度で、plerixafor と関連している可能性があると判断された。その後、当該被験者は plerixafor 400 µg/kg を投与されたが、有害事象としたアレルギー反応は認められず、治験を完了している（[Module 2.7.6.2.7]）。

5.1.2　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は、第 3 相試験において G + plerixafor 群 18.8%（56/298 名）及び G + placebo 群 14.9%（44/295 名）に認められ、がん患者対象試験の plerixafor 投与患者においては 15.4%（83/540 名）に認められた。

Period 1 の後に発現した事象の報告は、重症度の高い有害事象及び SAE に限定された。その結果、臨床試験成績は公表論文の成績に比べ、感染症に関連する事象の絶対数が少ないことが示された。また、がん患者対象試験では、疾患による感染症のリスクに重要な違いがないことが示されている。結論として、plerixafor 投与による治療は感染症のリスクを増加させることはなく、また、幹細胞移植を受ける患者に対して、さらなる注意喚起の必要性はないと考えられる（[Module 5.3.5.3-1 の 6.1.4.2 項]）。

5.1.3　血管迷走神経反応

皮下注射により血管迷走神経反応（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 の臨床試験では、plerixafor 240 µg/kg 以下の用量で皮下投与した後に血管迷走神経反応（起立性低血圧及び／又は失神）が 1%未満の被験者に認められた。これ

らの事象の多くは、plerixafor 投与後 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。

5.1.4 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 評価試験のデータでは、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」に含まれる有害事象の発現割合は、試験期間全体では G + plerixafor 群 8.7%及び G + placebo 群 10.8%、Period 1（plerixafor が投与され、因果関係や重症度にかかわらずすべての有害事象が記録された期間）では G + plerixafor 群 6.0%及び G + placebo 群 8.5%と、両群で同程度であった。がん患者対象試験では、「心臓障害」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（[Module 5.3.5.3-1 の 6.1.4.3 項]）。

心筋梗塞

G-CSF 投与後、心筋梗塞が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(1)。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学的及び薬力学的作用は、動員に伴う心筋梗塞の発生リスクを増加させるとは考えられない。

臨床試験では、G + plerixafor が投与されたがん患者 679 名のうち 7 名に、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）に参加したがん患者 2 名に 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。心筋梗塞を発現した 9 名のうち、8 名には時間的な関連性がなく、また、他のリスク因子を考慮すると、plerixafor は、G-CSF が投与された患者で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（[Module 5.3.5.3-1 の 6.1.4.3 項]）。

QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験）では、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（4.2項）。

5.2 内因性要因

5.2.1 疾患別（NHL、MM 及び HL）

Period 1 から Period 5 までに発現した有害事象について、がん患者対象試験の併合解析データは第 3 相プラセボ対照試験の併合解析データと同様であった。疾患別（NHL、MM 及び HL）に解析した結果、NHL 患者と MM 患者の間には、有害事象の発現割合と種類に意味のある違いは認められなかった。

概して、HL患者における有害事象の発現割合は、NHL患者及びMM患者に比べて最も低かった（[Module 5.3.5.3-1 Table 6-2～Table 6-7]）。

5.2.2 動員不良患者（AMD3100-2102 試験）

AMD3100-2102 試験（[Module 2.7.6.2.16]）では、動員不良が確定している MM 患者（A 群 10 名）及び動員不良が予測される MM 患者（B 群 10 名）の合計 20 名を対象に G + plerixafor の有効性を検討した。発現した主な有害事象は、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、治験治療との因果関係があると判断された有害事象は 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 事象（軽度の注射部位紅斑）は因果関係があると判断された。Period 3 から Period 5 に認められたすべての有害事象は因果関係がないと判断された。主な臨床検査所見は、血液学的検査における好中球数及び白血球数の増加、ヘモグロビン及び血小板数の減少であった。

動員不良患者でよくみられる有害事象は、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。

5.2.3 腎機能障害患者（AMD3100-1101 試験）

AMD3100-1101 試験（[Module 2.7.6.2.6]）は、がん患者ではない軽度の腎機能障害患者（CL_{CR}：51～80 mL/min）、中等度の腎機能障害患者（CL_{CR}：31～50 mL/min）及び重度の腎機能障害患者（CL_{CR}：< 31 mL/min、透析不要）、並びに対照として腎機能が正常（CL_{CR}：> 90 mL/min）な被験者（6 名）を対象に米国で実施された。腎機能障害患者 17 名のうち 10 名（58.8%）に 1 件以上の有害事象が認められた。しかし、重度又は生命を脅かす有害事象は認められなかった。腎機能障害の重症度と有害事象全体の発現割合又は有害事象の種類に一定の傾向は認められなかった。最も多く発現した有害事象（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。発現割合が 10%を超えた有害事象（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。

5.2.4 年齢、性別、人種等

第 3 相プラセボ対照試験の有害事象データをもとに、人種／民族、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解析（ISS 解析）を実施した。年齢別及び性別の部分集団解析の結果、安全性解析対象集団全体の結果と同様であり、注目すべき部分集団において意味のある違いは認められなかった。人種／民族別の部分集団解析では、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 の 6.1.7 項]）。

5.2.5 腫瘍細胞の動員

自家移植では、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、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(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)。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(8)。

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(9)が、この抗原は、造血前駆細胞だけでなく(10)、多くの種類の腫瘍細胞にも発現していることが示されている(11)。したがって、幹細胞動員のために plerixafor が投与された患者において、plerixafor が骨髄微小環境下で CXCR4 とストローマ細胞由来因子-1（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 AMD3100-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 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 の 9.4.5 項]）。なお、EMA から指示されたフォローアップ策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。

5.3　外因性要因

5.3.1　レスキュー療法を受けた患者（MM 及び NHL）

AMD3100-3102 試験（[Module 2.7.6.2.9]）において、7 名の患者は移植に必要な最小の細胞数に到達できず、オープンラベル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は G + placebo 群であった。7 名全員が移植を受け、そのうち 4 名はタンデム移植を受けた。

MD3100-3101 試験に（[Module 2.7.6.2.12]）おいて、62 名（G + plerixafor 群 10 名、G + placebo 群 52 名）の患者は移植に必要な最小の細胞数に到達できず、オープンラベルのレスキュー療法に移行した。レスキュー療法に移行した患者のほとんどに 1 件以上の有害事象が認められた（G + plerixafor 群 100.0%［10/10 名］、G + placebo 群 94.2%［49/52 名］）。よくみられた有害事象は、胃腸に対する影響、注射部位の局所反応、神経系に関連する事象、並びに G-CSF による動員及び／又はアフェレーシスのリスクとして知られている骨痛、背部痛、関節痛、疲労などであった（表 53 ）。

レスキュー療法を受けた患者における安全性は安全性解析対象集団全体の結果と一貫していた。治験中、ほとんどの患者に 1 件以上の有害事象が認められ、有害事象の種類は安全性解析対象集団全体と同様であった。レスキュー療法を受けた患者の多く、最初にプラセボが投与されたため、本患者集団で治療効果を投与群間で比較することはできない。これらの患者において、臨床検査及びバイタルサインに注目すべき所見は認められなかった。

なお、NHL 患者及び 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 の 9.5.3 項]に示した。

5.3.2 併用療法

治験の過程では患者間で非常に異なる治療が実施されるため、また、治験のステージ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 period ごとに要約した（[Module 5.3.5.3-1 の 6.3 項]）。

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%を超える患者に使用された。両群におけるその他の主な併用薬は、電解質バランスに影響を及ぼす輸液（各群 26%超）、ベンゾジアゼピン誘導体（各群 26%超）、天然アヘンアルカロイド（各群 24%超）及びアニリド（各群 21%超）であった。併用割合で投与群間の差が最も大きかった薬剤は、止瀉薬（G + plerixafor 群 10.1%、G + placebo 群 1.7%）、プロトンポンプ阻害薬（G + plerixafor 群 9.1%、G + placebo 群 5.1%）、及びその他の制吐薬（G + plerixafor 群 13.1%、G + placebo 群 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 G + plerixafor 群と G + placebo 群の群間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 64.4%、G + placebo 群 54.4%）であった。しかし、有害事象としての「不安」の発現割合は両群で同程度であったため、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期間終了までであった。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 53.1%、G + placebo 群 33.3%）、グルココルチコイド（G + plerixafor 群 50.0%、G + placebo 群 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（G + plerixafor 群 43.8%、G + placebo 群 37.5%）、並びにセロトニン拮抗薬（G + plerixafor 群 56.3%、G + placebo 群 45.8%）であった。

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

5.4 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（$t_{1/2}$：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、主なシトクロム P450（CYP）酵素に対して阻害及び誘導を示さなかったこと、さらに、P 糖タンパクの基質とはならず、阻害もしないことが示されたことによる。これらの所見は plerixafor が CYP 酵素あるいは P 糖タンパク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（[Module 5.3.5.3-1 の 9.7 項]）。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

Plerixafor を使用したいずれの臨床試験においても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臨床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（[Module 5.3.5.3-1 の 9.8 項].）。

5.6 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。その内訳は、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 を皮下投与され、AMD3100-EU21 試験の 1 名が 606 µg/kg を皮下投与された。これらの患者に発現した有害事象の種類は、推奨用量である 240 µg/kg を皮下投与された患者で報告されたものと同様であった（[Module 5.3.5.3-1 の 9.9 項]）。

5.7 薬物乱用

Plerixafor は、乱用の可能性のある薬物とは薬理学的にも化学構造的にも関連性がないことから、plerixafor の薬物乱用の可能性は低い（[Module 5.3.5.3-1 の 9.10 項]）。

5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状と反跳現象の影響を検討した試験は実施されていない（[Module 5.3.5.3-1 の 9.11 項]）。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施されていない。

Plerixafor が投与された患者の有害事象プロファイルの検討では、精神機能の障害を含むいかなる神経学的な問題も認められなかった（[Module 5.3.5.3-1 の 9.12 項]）。

5.10　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]、[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移行すること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(1)(12)、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。

6　市販後データ

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。

6.1　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 か国以上で承認されている。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、PBPER：調査単位期間 2013 年 12 月 16 日～2014 年 12 月 15 日）の情報の要約を記載した。

6.1.1　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。

6.1.2　海外市販後の副作用報告数（自発報告）

海外において、市販後に報告された重篤及び非重篤の副作用を表 50 及び表 91 に示す。

報告件数が多かった重篤な副作用（SOC）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。

表 50 - 海外で市販後に報告された副作用の SOC（2014 年 12 月 15 日まで）

SOC	Serious	Non-serious	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

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

MedDRA ver17.0

参 考 文 献

1. Neupogen® [filgrastim] Prescribing Information, 2007
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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).
10. 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.
11. Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. Blood. 2006;107(5):1761-7.

12. 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.

7 付録

7.1 有害事象

表 51 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1、ACT13710 試験）

	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%)
上気道感染	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	4 (2.6%)	0
鼻咽頭炎	1 (14.3%)	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	0
菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
気管支肺炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
結膜炎	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0
エンテロバクター性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
真菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7) All grades	 Grade ≥3	ACT13710 G (N=7) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
手白癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
足部白癬	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
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）	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
骨癌	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
前立腺癌	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	4 (2.7%)	2 (1.4%)	8 (5.3%)	3 (2.0%)
貧血	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	4 (2.6%)	0
血小板減少症	0	0	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
脾腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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
低カルシウム血症	0	0	0	0	6 (4.1%)	0	6 (4.0%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	3 (2.0%)	0
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7) All grades	 Grade ≥3	 G (N=7) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
テタニー	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	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
うつ病	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
激越	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
予期不安	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
ストレス	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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
感覚鈍麻	0	0	1 (14.3%)	0	13 (8.8%)	1 (0.7%)	7 (4.6%)	0
味覚異常	0	0	0	0	7 (4.8%)	0	2 (1.3%)	0
振戦	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	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**
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
平衡障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	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
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
協調運動異常	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
ジスキネジア	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
不全片麻痺	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
筋痙直	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
眼障害	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
霧視	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
眼充血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	0
難聴	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	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
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	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
頻脈	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	4 (2.6%)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	10 (6.8%)	1 (0.7%)	13 (8.6%)	0
高血圧	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	5 (3.3%)	0
低血圧	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	5 (3.3%)	0
潮紅	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
ほてり	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7) All grades	 Grade ≥3	ACT13710 G (N=7) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	16 (10.9%)	0	20 (13.2%)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	6 (4.0%)	0
呼吸困難	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	4 (2.6%)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	4 (2.6%)	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	0	0	3 (2.0%)	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
鼻部障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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

	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
放屁	0	0	0	0	9 (6.1%)	0	4 (2.6%)	0
口内乾燥	0	0	0	0	6 (4.1%)	0	6 (4.0%)	0
排便回数増加	0	0	0	0	6 (4.1%)	0	5 (3.3%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	5 (3.3%)	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
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	4 (2.6%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
消化不良	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
嚥下障害	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
口内炎	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	0	0
腹水	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
腹部腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
歯不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
十二指腸胃逆流	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
おくび	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
変色便	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
痔核	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
レッチング	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
舌血腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	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
歯痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	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
多汗症	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	5 (3.3%)	0
そう痒症	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	2 (1.3%)	0
寝汗	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	2 (1.3%)	0
発疹	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
斑状出血	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
紅斑	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
冷汗	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
湿疹	1 (14.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
日光黒子	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
日光角化症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7) All grades	 Grade ≥3	ACT13710 G (N=7) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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%)
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
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
頚部痛	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
腹直筋離開	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
顎障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
顎痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7) All grades	 Grade ≥3	 G (N=7) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
腎および尿路障害	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	3 (2.0%)	0
頻尿	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
血尿	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	0
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	0
骨盤痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
心房中隔欠損症	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	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
カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	6 (4.0%)	0
胸痛	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	5 (3.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710				AMD3100-3102			
	G + Plerixafor (N=7)		G (N=7)		G + Plerixafor (N=147)		G + Placebo (N=151)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	6 (4.1%)	0	3 (2.0%)	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	4 (2.6%)	0
無力症	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	3 (2.0%)	0
悪寒	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	4 (2.6%)	0
医療機器合併症	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	5 (3.3%)	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	1 (0.7%)	0
倦怠感	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	4 (2.6%)	0
胸部不快感	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
注射部位内出血	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
注射部位出血	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
冷感	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位分泌物	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
不快感	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	0
注射部位発疹	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位腫瘤	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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**
異常感	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
熱感	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
注入部位内出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注入部位出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注入部位疼痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位分泌物	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位硬結	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位刺激感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位知覚異常	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
医療機器関連の血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
臨床検査	0	0	0	0	17 (11.6%)	1 (0.7%)	23 (15.2%)	1 (0.7%)
血中尿酸増加	0	0	0	0	6 (4.1%)	0	6 (4.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	0
心拍数不整	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	4 (2.6%)	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7) All grades	 Grade ≥3	ACT13710 G (N=7) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	0
体重増加	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
心雑音	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
培養陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
リンパ節触知	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
体重減少	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	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
クエン酸毒性	0	0	0	0	6 (4.1%)	0	4 (2.6%)	0
挫傷	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	5 (3.3%)	0
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
口唇損傷	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7) All grades	 Grade ≥3	ACT13710 G (N=7) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
外傷性気胸	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
処置後挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
処置後不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
処置による高血圧	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
処置による悪心	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
瘢痕	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
舌損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
歯牙損傷	0	0	0	0	1 (0.7%)	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 and WHO AE grading scale
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.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_mm3102_i.rtf (27AUG2015 - 12:49)

表 52 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1、ACT12781 試験）

	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%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	4 (2.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
上気道感染	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
菌血症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
硬結性紅斑	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
爪囲炎	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
尿路感染	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
体部白癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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

	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
鼻咽頭炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	3 (2.1%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
中耳炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
シュードモナス性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
直腸膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
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）	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
皮膚転移	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
中枢神経系転移	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
非ホジキンリンパ腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	8 (5.3%)	2 (1.3%)	12 (8.3%)	1 (0.7%)
血小板減少症	0	0	0	0	6 (4.0%)	2 (1.3%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
貧血	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.7%)	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%)

	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**
低カルシウム血症	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	3 (2.1%)	0
食欲減退	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0
痛風	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
水分過負荷	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
高血糖	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
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
不安	0	0	0	0	7 (4.7%)	0	7 (4.8%)	0
うつ病	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
幻覚	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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
感覚鈍麻	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	6 (4.1%)	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**
味覚異常	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
痙攣発作	0	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
失神	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
振戦	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	6 (4.1%)	0
反射消失	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
脳うっ血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
鎮静	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
健忘	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
眼振	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
感覚障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
眼障害	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
眼の異常感覚	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
眼の知覚低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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**
耳および迷路障害	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	3 (2.1%)	0
回転性めまい	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
心臓障害	0	0	0	0	11 (7.3%)	1 (0.7%)	11 (7.6%)	1 (0.7%)
頻脈	0	0	0	0	5 (3.3%)	1 (0.7%)	4 (2.8%)	0
期外収縮	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
動悸	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
心房細動	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
心室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
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
末梢冷感	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
血腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
蒼白	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	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
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%)
咳嗽	0	0	0	0	7 (4.7%)	0	4 (2.8%)	0
呼吸困難	0	0	0	0	6 (4.0%)	0	5 (3.4%)	1 (0.7%)
鼻漏	0	0	0	0	5 (3.3%)	0	2 (1.4%)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
鼻閉	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	2 (1.4%)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	2 (1.4%)	0
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
低酸素症	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
ラ音	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	2 (1.4%)	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

	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
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
腹部不快感	0	0	0	0	6 (4.0%)	0	1 (0.7%)	0
口内乾燥	0	0	0	0	5 (3.3%)	0	4 (2.8%)	0
排便回数増加	0	0	0	0	5 (3.3%)	0	6 (4.1%)	0
口の感覚鈍麻	1 (6.3%)	0	0	0	4 (2.7%)	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	0	0
便秘	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
レッチング	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
肛門直腸不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
軟便	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
門脈ガス血症	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
流涎過多	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
歯の障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
血性下痢	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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
痔核	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
炎症性腸疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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
紅斑	0	0	0	0	5 (3.3%)	0	2 (1.4%)	0
水疱	1 (6.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
皮膚剥脱	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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**
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
筋痙縮	0	0	0	0	7 (4.7%)	0	6 (4.1%)	0
四肢痛	0	0	0	0	7 (4.7%)	0	10 (6.9%)	1 (0.7%)
筋骨格痛	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0
筋肉痛	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	7 (4.8%)	0
頚部痛	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0
筋力低下	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
関節硬直	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
関節周囲炎	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	5 (3.3%)	0	5 (3.4%)	1 (0.7%)
排尿困難	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
頻尿	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
尿臭異常	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	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=145)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
乳房腫脹	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
精巣痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	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
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	0	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
悪寒	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	6 (4.1%)	0
注射部位反応	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
カテーテル留置部位分泌物	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
カテーテル留置部位発疹	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
冷感	0	0	0	0	2 (1.3%)	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
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位内出血	1 (6.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
注射部位出血	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	4 (2.8%)	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
カテーテル留置部位小水疱	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
胸痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	7 (4.8%)	0
不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
異常感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位刺激感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
局所腫脹	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
穿刺部位疼痛	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器関連の血栓症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0	2 (1.4%)	0
カテーテル留置部位皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0	3 (2.1%)	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**
疾患進行	0	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	2 (1.4%)	0
注射直後反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
限局性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
顎下腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
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
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 (1.3%)	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%)
呼吸音異常	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	2 (1.4%)	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT12781 G + Plerixafor (N=16) All grades	 Grade ≥3	 G (N=16) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=150) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=145) All grades	 Grade ≥3
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%)
挫傷	0	0	0	0	5 (3.3%)	0	4 (2.8%)	0
クエン酸毒性	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
処置による疼痛	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	3 (2.1%)	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
裂傷	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
交通事故	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
皮下血腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
輸血反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0

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 and WHO AE grading scale
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_i.rtf (10JUN2016 - 2:48)

表 53 - レスキュー療法に移行した患者に発現した有害事象－レスキュー患者集団（AMD3100-3101 試験）

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=10)		G + Placebo (N=52)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	10 (100%)	2 (20.0%)	49 (94.2%)	4 (7.7%)
感染症および寄生虫症	2 (20.0%)	0	4 (7.7%)	1 (1.9%)
口腔ヘルペス	1 (10.0%)	0	0	0
上気道感染	1 (10.0%)	0	1 (1.9%)	0
菌血症	0	0	1 (1.9%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.9%)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.9%)	0
敗血症	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
尿路感染	0	0	1 (1.9%)	0
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）	1 (10.0%)	1 (10.0%)	3 (5.8%)	2 (3.8%)
非ホジキンリンパ腫	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
眼窩の悪性新生物	0	0	1 (1.9%)	0
悪性新生物進行	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	6 (11.5%)	0
血小板減少症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (1.9%)	0
貧血	0	0	4 (7.7%)	0
リンパ節症	0	0	1 (1.9%)	0
免疫系障害	1 (10.0%)	0	0	0
薬物過敏症	1 (10.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (20.0%)	0	14 (26.9%)	0
低カリウム血症	1 (10.0%)	0	10 (19.2%)	0
低マグネシウム血症	1 (10.0%)	0	5 (9.6%)	0
食欲不振	0	0	1 (1.9%)	0
高血糖	0	0	1 (1.9%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (1.9%)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (1.9%)	0
低血糖症	0	0	1 (1.9%)	0
低リン酸血症	0	0	1 (1.9%)	0
精神障害	1 (10.0%)	0	7 (13.5%)	0
不安	1 (10.0%)	0	3 (5.8%)	0

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=10)		G + Placebo (N=52)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
幻視	0	0	1 (1.9%)	0
不眠症	0	0	3 (5.8%)	0
神経系障害	4 (40.0%)	0	21 (40.4%)	0
錯感覚	4 (40.0%)	0	11 (21.2%)	0
頭痛	1 (10.0%)	0	13 (25.0%)	0
感覚鈍麻	1 (10.0%)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	3 (5.8%)	0
血管迷走神経性失神	0	0	1 (1.9%)	0
振戦	0	0	1 (1.9%)	0
眼障害	0	0	2 (3.8%)	0
眼痛	0	0	1 (1.9%)	0
眼部腫脹	0	0	1 (1.9%)	0
眼充血	0	0	1 (1.9%)	0
耳および迷路障害	1 (10.0%)	0	0	0
耳鳴	1 (10.0%)	0	0	0
心臓障害	0	0	3 (5.8%)	1 (1.9%)
冠動脈疾患	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
心筋梗塞	0	0	1 (1.9%)	0
頻脈	0	0	1 (1.9%)	0
血管障害	3 (30.0%)	0	5 (9.6%)	0
潮紅	2 (20.0%)	0	2 (3.8%)	0
静脈うっ血	1 (10.0%)	0	0	0
ほてり	0	0	2 (3.8%)	0
低血圧	0	0	1 (1.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0%)	0	6 (11.5%)	0
咽喉刺激感	1 (10.0%)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (1.9%)	0
呼吸困難	0	0	1 (1.9%)	0
鼻閉	0	0	1 (1.9%)	0
咽喉頭疼痛	0	0	2 (3.8%)	0
上気道うっ血	0	0	2 (3.8%)	0

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=10)		G + Placebo (N=52)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
胃腸障害	6 (60.0%)	0	33 (63.5%)	1 (1.9%)
下痢	6 (60.0%)	0	21 (40.4%)	1 (1.9%)
上腹部痛	2 (20.0%)	0	0	0
悪心	2 (20.0%)	0	16 (30.8%)	1 (1.9%)
腹部膨満	1 (10.0%)	0	2 (3.8%)	0
口内乾燥	1 (10.0%)	0	0	0
鼓腸	1 (10.0%)	0	3 (5.8%)	0
排便回数増加	1 (10.0%)	0	1 (1.9%)	0
口の感覚鈍麻	1 (10.0%)	0	2 (3.8%)	0
口の錯感覚	1 (10.0%)	0	6 (11.5%)	0
嘔吐	1 (10.0%)	0	8 (15.4%)	1 (1.9%)
腹痛	0	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)
下腹部痛	0	0	1 (1.9%)	0
肛門出血	0	0	1 (1.9%)	0
口唇炎	0	0	1 (1.9%)	0
便秘	0	0	2 (3.8%)	0
血便排泄	0	0	1 (1.9%)	0
直腸出血	0	0	1 (1.9%)	0
胃不快感	0	0	1 (1.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	8 (15.4%)	0
水疱	0	0	1 (1.9%)	0
湿疹	0	0	1 (1.9%)	0
多汗症	0	0	4 (7.7%)	0
顔面感覚鈍麻	0	0	1 (1.9%)	0
寝汗	0	0	1 (1.9%)	0
点状出血	0	0	1 (1.9%)	0
そう痒症	0	0	1 (1.9%)	0
発疹	0	0	1 (1.9%)	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (60.0%)	0	26 (50.0%)	0
背部痛	3 (30.0%)	0	4 (7.7%)	0
骨痛	2 (20.0%)	0	16 (30.8%)	0
関節痛	1 (10.0%)	0	7 (13.5%)	0
筋痙縮	1 (10.0%)	0	5 (9.6%)	0
筋骨格系胸痛	1 (10.0%)	0	0	0
四肢痛	1 (10.0%)	0	3 (5.8%)	0
筋力低下	0	0	2 (3.8%)	0

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=10)		G + Placebo (N=52)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
筋骨格痛	0	0	2 (3.8%)	0
頚部痛	0	0	1 (1.9%)	0
腎および尿路障害	2 (20.0%)	0	1 (1.9%)	0
排尿困難	1 (10.0%)	0	0	0
尿意切迫	1 (10.0%)	0	0	0
蛋白尿	1 (10.0%)	0	0	0
水腎症	0	0	1 (1.9%)	0
尿管狭窄	0	0	1 (1.9%)	0
全身障害および投与局所様態	6 (60.0%)	0	36 (69.2%)	0
注射部位紅斑	4 (40.0%)	0	17 (32.7%)	0
注射部位刺激感	2 (20.0%)	0	2 (3.8%)	0
注射部位そう痒感	2 (20.0%)	0	5 (9.6%)	0
注射部位疼痛	1 (10.0%)	0	4 (7.7%)	0
疼痛	1 (10.0%)	0	5 (9.6%)	0
異物感	1 (10.0%)	0	0	0
無力症	0	0	1 (1.9%)	0
カテーテル合併症	0	0	1 (1.9%)	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (1.9%)	0
カテーテル留置部位出血	0	0	1 (1.9%)	0
カテーテル留置部位炎症	0	0	1 (1.9%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	0	0	1 (1.9%)	0
カテーテル留置部位発疹	0	0	1 (1.9%)	0
胸部不快感	0	0	1 (1.9%)	0
疲労	0	0	7 (13.5%)	0
冷感	0	0	1 (1.9%)	0
注射直後反応	0	0	1 (1.9%)	0
注射部位内出血	0	0	3 (5.8%)	0
注射部位炎症	0	0	1 (1.9%)	0
注射部位反応	0	0	2 (3.8%)	0
注射部位腫脹	0	0	3 (5.8%)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (1.9%)	0
圧痕浮腫	0	0	1 (1.9%)	0
発熱	0	0	5 (9.6%)	0
臨床検査	0	0	3 (5.8%)	0
血液培養陽性	0	0	1 (1.9%)	0
血中尿酸増加	0	0	2 (3.8%)	0

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=10)		G + Placebo (N=52)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
心拍数不整	0	0	1 (1.9%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using NCI CTCAE and WHO AE grading scale

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. Only AE occurred durring the rescue period are reported in this table. Patients are analyzed in the arm in which they were treated prior to entering the rescue.

PGM=DEVOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j_3101_rescue.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3101_rescue_1_i.rtf (27JUN2016 - 9:42)

7.2 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象

表 54 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象ー安全性解析対象集団（ACT13710 試験、AMD3100-3102 試験 Period 1）

	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%)	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)	95 (64.6%)	2 (1.4%)	67 (44.4%)	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	5 (3.4%)	0	6 (4.0%)	0
食欲減退	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	0
高尿酸血症	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (1.3%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	6 (4.1%)	0	1 (0.7%)	0
不眠症	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	0	0
不安	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
予期不安	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	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
神経系障害	2 (28.6%)	0	0	0	27 (18.4%)	0	27 (17.9%)	1 (0.7%)
頭痛	2 (28.6%)	0	0	0	8 (5.4%)	0	13 (8.6%)	1 (0.7%)
錯感覚	0	0	0	0	11 (7.5%)	0	11 (7.3%)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	5 (3.3%)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	2 (1.3%)	0
味覚異常	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
振戦	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	1 (14.3%)	0	0	0	2 (1.4%)	0	6 (4.0%)	0
動悸	1 (14.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
頻脈	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
血管障害	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
ほてり	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
胃腸障害	4 (57.1%)	0	0	0	55 (37.4%)	1 (0.7%)	27 (17.9%)	0
下痢	2 (28.6%)	0	0	0	27 (18.4%)	0	8 (5.3%)	0
悪心	0	0	0	0	24 (16.3%)	1 (0.7%)	11 (7.3%)	0
嘔吐	0	0	0	0	8 (5.4%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	5 (3.4%)	0	6 (4.0%)	0
放屁	0	0	0	0	6 (4.1%)	0	2 (1.3%)	0
腹痛	1 (14.3%)	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
口内乾燥	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
排便回数増加	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	0	0
腹部不快感	1 (14.3%)	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
便秘	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
腹水	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7) All grades	 Grade ≥3	 G (N=7) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
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	0	0	0	0	8 (5.4%)	0	2 (1.3%)	0
多汗症	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
寝汗	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
冷汗	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
発疹	0	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	23 (15.6%)	0	24 (15.9%)	0
骨痛	0	0	0	0	14 (9.5%)	0	12 (7.9%)	0
背部痛	5 (71.4%)	0	0	0	4 (2.7%)	0	6 (4.0%)	0
四肢痛	1 (14.3%)	0	0	0	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
関節痛	1 (14.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
筋痙縮	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
筋骨格痛	1 (14.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	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
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	56 (38.1%)	0	20 (13.2%)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	30 (20.4%)	0	5 (3.3%)	0
疲労	0	0	0	0	12 (8.2%)	0	5 (3.3%)	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	4 (2.6%)	0
悪寒	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
疼痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
発熱	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
倦怠感	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
注射部位発疹	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	0	0
無力症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT13710 G + Plerixafor (N=7) All grades	 Grade ≥3	 G (N=7) All grades	 Grade ≥3	AMD3100-3102 G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位硬結	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位刺激感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位知覚異常	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	7 (4.6%)	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0	2 (1.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
処置による高血圧	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
処置による悪心	0	0	0	0	1 (0.7%)	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 and WHO AE grading scale
n(%) = number and percentage of patients with at least related 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_rel_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_mm3102_i.rtf (27AUG2015 - 13:35)

表 55 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象ー安全性解析対象集団（ACT12781 試験、AMD3100-3101 試験 Period 1）

	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	12 (75.0%)	1 (6.3%)	11 (68.8%)	1 (6.3%)	98 (65.3%)	2 (1.3%)	60 (41.4%)	3 (2.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
代謝および栄養障害	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	0	9 (6.0%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
低カリウム血症	0	0	1 (6.3%)	0	6 (4.0%)	0	1 (0.7%)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (6.3%)	0	5 (3.3%)	0	0	0
高尿酸血症	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
不安	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
神経系障害	2 (12.5%)	0	0	0	30 (20.0%)	0	14 (9.7%)	0
頭痛	2 (12.5%)	0	0	0	16 (10.7%)	0	9 (6.2%)	0
錯感覚	0	0	0	0	10 (6.7%)	0	4 (2.8%)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	5 (3.3%)	0	1 (0.7%)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	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
脳うっ血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
眼障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
頻脈	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
血管障害	2 (12.5%)	0	0	0	3 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0
潮紅	1 (6.3%)	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
ほてり	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	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%)	1 (0.7%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	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
胃腸障害	5 (31.3%)	0	0	0	72 (48.0%)	1 (0.7%)	22 (15.2%)	0
下痢	3 (18.8%)	0	0	0	56 (37.3%)	1 (0.7%)	9 (6.2%)	0
悪心	3 (18.8%)	0	0	0	26 (17.3%)	0	8 (5.5%)	0
腹痛	0	0	0	0	9 (6.0%)	0	2 (1.4%)	0
放屁	0	0	0	0	8 (5.3%)	0	5 (3.4%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	6 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0
腹部不快感	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
上腹部痛	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
排便回数増加	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
嘔吐	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
消化不良	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (6.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
肛門直腸不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
便秘	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
おくび	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
軟便	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
門脈ガス血症	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	13 (8.7%)	0	6 (4.1%)	0
多汗症	0	0	0	0	5 (3.3%)	0	1 (0.7%)	0
発疹	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
紅斑	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	0	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
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (56.3%)	0	9 (56.3%)	0	24 (16.0%)	0	16 (11.0%)	0
背部痛	9 (56.3%)	0	8 (50.0%)	0	6 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0
骨痛	0	0	1 (6.3%)	0	14 (9.3%)	0	10 (6.9%)	0
関節痛	2 (12.5%)	0	0	0	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0
筋骨格痛	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
脊椎痛	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (18.8%)	0	1 (6.3%)	0	62 (41.3%)	0	26 (17.9%)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	44 (29.3%)	0	9 (6.2%)	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
注射部位そう痒感	1 (6.3%)	0	0	0	12 (8.0%)	0	0	0
疲労	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0	7 (4.7%)	0	2 (1.4%)	0
疼痛	0	0	0	0	6 (4.0%)	0	4 (2.8%)	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	5 (3.3%)	0	2 (1.4%)	0
発熱	1 (6.3%)	0	0	0	4 (2.7%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	4 (2.7%)	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	4 (2.8%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
異常感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位不快感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位出血	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位刺激感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	2 (1.4%)	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
注射直後反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	2 (1.4%)	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
臨床検査	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	2 (1.3%)	0	10 (6.9%)	2 (1.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

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 and WHO AE grading scale

n(%) = number and percentage of patients with at least related 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_rel_s_t_j_nhl3101_i.rtf (10JUN2016 - 2:50)

表 56 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 2）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor (N=142)		G + Placebo (N=136)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	1 (0.7%)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.7%)	0	0	0
悪心	1 (0.7%)	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 and WHO AE grading scale
n(%) = number and percentage of patients with at least related 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_rel_s_t_j_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3102_r_2_i.rtf (27AUG2015 - 11:32)

表 57 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 3）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

	G + Plerixafor (N=141)		G + Placebo (N=136)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	1 (0.7%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.7%)	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 and WHO AE grading scale
n(%) = number and percentage of patients with at least related 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_rel_s_t_j_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3102_r_3_i.rtf (27AUG2015 - 11:33)

表 58 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 4）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102試験）

No data

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 and WHO AE grading scale
n(%) = number and percentage of patients with at least related 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_rel_s_t_j_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3102_r_4_i.rtf (27AUG2015 - 11:33)

表 59 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 5）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102試験）

No data

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 and WHO AE grading scale
n(%) = number and percentage of patients with at least related 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_rel_s_t_j_3102_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3102_r_5_i.rtf (27AUG2015 - 11:34)

表 60 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 2）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101試験）

	AMD3100-3101			
	G + Plerixafor (N=135)		G + Placebo (N=82)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	1 (0.7%)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.7%)	0	0	0
下痢	1 (0.7%)	0	0	0
悪心	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0	0	0
発疹	1 (0.7%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	AMD3100-3101 G + Plerixafor (N=135) All grades	 Grade ≥3	 G + Placebo (N=82) All grades	 Grade ≥3
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.7%)	0	0	0

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 and WHO AE grading scale
n(%) = number and percentage of patients with at least related 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_rel_s_t_j_3101_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3101_r_2_i.rtf (10JUN2016 - 2:30)

表 61 - 治験治療との因果関係ありと判断された有害事象（Period 3）ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101試験）

No data

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 and WHO AE grading scale
n(%) = number and percentage of patients with at least related 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_rel_s_t_j_3101_r.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3101_r_3_i.rtf (10JUN2016 - 2:30)

7.3 死亡

表 62 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
G+Plerixafor/240 µg/kg	Patient A*	54/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	[redacted]-02-07/ [redacted]-05-27/ Progressive Disease								
	Patient B*	62/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	[redacted]-11-17/ [redacted]-10-13/ Septic Shock	2	27	[redacted]-11-08/ [redacted]-11-17	10days	SEPTIC SHOCK/ 敗血症性ショック	Severe/N/ Y	None	Patient_died
					2	35	[redacted]-11-16/ [redacted]-11-17	2days	ACIDOSIS/ アシドーシス	Severe/N/ N	None	Patient_died
					2	35	[redacted]-11-16/ [redacted]-11-17	2days	HYPOXIA/ 低酸素症	Severe/N/ N	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	Patient C*	57/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	[redacted]-07-29/ [redacted]-02-17/ Progression Of Multiple Myeloma	3	146	[redacted]-07-12/ [redacted]-07-29	18days	INCREASE IN MONOCLONAL BANDS DUE TO MULTIPLE MYELOMA DISEASE PROGRESSION / 多発性骨髄腫	Moderate/ N/N	None	Patient_died
	Patient D*	62/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	[redacted]-01-24/ [redacted]-12-02/ Unknown								
	Patient E*	59/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	[redacted]-01-03/ [redacted]-12-23/ Suspected Disease Progression Based On Available Source.								
	Patient F*	69/Male/ African-American	G+Plerixafor/240 µg/kg	[redacted]-07-21/ [redacted]-02-10/ Fungal Pneumonia	3	142	[redacted]-07-01/ [redacted]-07-21	21days	FUNGAL PNEUMONIA/ 真菌性肺炎	Severe/N/ Y	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	Patient G*	73/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	[redacted]-04-03/ [redacted]-06-03/ Disease Progression								
G+Placebo	[redacted]	52/Male/ Caucasian	G+Placebo	[redacted]-04-XX/ [redacted]-10-13/ Relapsed Multiple Myeloma/Adult Respiratory Distress Syndrome Complicating Salvage Chemotherapy Pati								
	[redacted]	57/Female/ Caucasian	G+Placebo	[redacted]-11-19/ [redacted]-04-21/ Progressive Disease Subdural Hematoma	3	182	[redacted]-10-19/ [redacted]-11-19	32days	ACUTE SUBDURAL HEMATOMA/ 硬膜下血腫	Life_threatening/N/Y	None	Patient_died
	[redacted]	70/Female/ Caucasian	G+Placebo	[redacted]-05-17/ [redacted]-02-03/ Disease Progression								

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	51/Female/ Caucasian	G+Placebo	[redacted]-08-08/ [redacted]-03-03/ Disease Progression	3	127	[redacted]-07-07/ [redacted]-08-08	33days	PNEUMONIA/ 肺炎	Life_threatening/N/Y	None	Patient_died
					3	127	[redacted]-07-07/ [redacted]-08-08	33days	RESPIRATORY FAILURE/ 呼吸不全	Life_threatening/N/Y	None	Patient_died
	[redacted]	59/Female/ African-American	G+Placebo	[redacted]-06-19/ [redacted]-05-18/ Septic Shock	2	30	[redacted]-06-16/ [redacted]-06-19	4days	SEPTIC SHOCK/ 敗血症性ショック	Life_threatening/N/Y	None	Patient_died
	[redacted]	55/Male/ Caucasian	G+Placebo	[redacted]-12-07/ [redacted]-05-26/ Disease Progression, Cardiac Failure								

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_death_l_3102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_l_3102_x.rtf (27AUG2015 - 8:11)m

表 63 - 死亡の一覧（G + plerixafor 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Patient H*	74/ Female/ Caucasian	[redacted]-03-XX/ [redacted]-05-16/ Myocardial Infarction	No	No			275/				
Patient I*	65/ Female/ Caucasian	[redacted]-07-10/ [redacted]-02-07/ Progressive Disease	No	No	3	[redacted]-07-01/ [redacted]-07-10	132/ 10	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Patient_died
Patient X*	30/ Female/ Caucasian	[redacted]-04-03/ [redacted]-04-26/ Multiple Infections-Septic Shock	Yes	No			316/				
Patient J*	71/ Male/ Caucasian	[redacted]-12-01/ [redacted]-06-21/ Disease Progression	No	No			148/				
Patient K*	58/ Male/ Caucasian	[redacted]-03-27/ [redacted]-11-07/ Lymphoma	No	No	3	[redacted]-02-23/ [redacted]-03-27	133/ 33	ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS/ 肝機能検査異常	3/N/Y	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
					3	[redacted]-02-23/ [redacted]-03-27	133/ 33	FEVER/ 発熱	3/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-02-23/ [redacted]-03-27	133/ 33	HEPATOSPLENIC LESIONS/ 肝病変	3/N/Y	None	Patient_died
Patient L*	57/ Male/ Hispanic/ Latino	[redacted]-04-02/ [redacted]-05-10/ Disease Progression	No	No			320/				
Patient M*	51/ Male/ Hispanic/ Latino	[redacted]-08-06/ [redacted]-08-02/ Aspargillus Pneumonia	No	No			361/				
Patient N*	74/ Male/ Hispanic/ Latino	[redacted]-10-12/ [redacted]-05-16/ Bilateral Pneumonia	No	No	3	[redacted]-09-12/ [redacted]-10-12	140/ 31	BILATERAL PNEUMONIA/ 肺炎	4/N/Y	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Patient Y*	65/ Male/ Caucasian	[redacted]-10-26/ [redacted]-07-12/ Progressive Disease	Yes	No	1	[redacted]-07-28/ [redacted]-10-26	91/ 91	DISEASE (NON HODGKINS LYMPHOMA) PROGRESSION/ 非ホジキンリンパ腫	3/N/N	None	Patient_died
Patient O*	33/ Male/ Caucasian	[redacted]-08-07/ [redacted]-10-04/ Progressive Disease	No	No			291/				
Patient P*	61/ Male/ Caucasian	[redacted]-10-30/ [redacted]-06-06/ Relapsed Lymphoma	No	No			118/				
Patient Q*	60/ Male/ Caucasian	[redacted]-07-04/ [redacted]-10-17/ Relapsed Disease	No	No			191/				
Patient R*	55/ Female/ Caucasian	[redacted]-06-27/ [redacted]-05-16/ Sepsis	No	No	3	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-27	19/ 9	HYPOTENSION/ 低血圧	4/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-27	19/ 9	MENTAL STATUS CHANGES/ 精神状態変化	3/N/Y	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
					3	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-27	19/ 9	TACHYCARDIA/ 頻脈	4/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-06-22/ [redacted]-06-27	19/ 6	ENGRAFTMENT SYNDROME/ 生着症候群	4/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-06-22/ [redacted]-06-27	19/ 6	MULTI-ORGAN FAILURE/ 多臓器不全	4/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-06-22/ [redacted]-06-27	19/ 6	SEPSIS/ 敗血症	4/N/Y	None	Patient_died
Patient S*	49/ Female/ Caucasian	[redacted]-11-20/ [redacted]-09-19/ Cva	No	No	2	[redacted]-10-06/ [redacted]-11-20	47/ 46	LUNG INFECTION/ 肺感染	3/N/N	None	Patient_died
					2	[redacted]-10-18/ [redacted]-11-20	47/ 34	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	3/N/N	None	Patient_died
					3	[redacted]-10-25/ [redacted]-11-20	47/ 27	GRAFT VS. HOST GUT/ 急性腸管移植片対宿主病	3/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-11-07/ [redacted]-11-20	47/ 14	BACTEREMIA/ 菌血症	3/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-11-19/ [redacted]-11-20	47/ 2	CEREBROVASCULAR ACCIDENT/ 脳血管発作	4/N/Y	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Patient T*	70/ Male/ Caucasian	[redacted]-09-20/ [redacted]-06-06/ Complication Of Pneumonia	No	No	3	[redacted]-09-02/ [redacted]-09-20	91/ 19	IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONITIS/ 間質性肺疾患	3/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-09-11/ [redacted]-09-20	91/ 10	MULTI SYSTEM ORGAN FAILURE/ 多臓器不全	3/N/Y	None	Patient_died
Patient U*	58/ Female/ Caucasian	[redacted]-10-11/ [redacted]-10-03/ Multi-System Failure	No	No			358/				
Patient V*	63/ Male/ Caucasian	[redacted]-02-17/ [redacted]-07-11/ Aml	No	No	3	[redacted]-02-01/ [redacted]-02-17	185/ 17	NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA SECONDARY TO TREATMENT FOR LYMPHOMA/ 急性骨髄性白血病	4/N/Y	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Patient W*	33/ Male/ African-American	[redacted]-09-16/ [redacted]-04-04/ Progression Of Disease	No	No			156/				

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 10.0 and graded using NCI CTCAE and WHO AE grading scale
Full date of death was not available for 2 patients. Patient H* died in March [redacted]. Days from transplant to death assumes a death date of 01 March [redacted]. Patient [redacted] withdrew during Treatment/Apheresis and died in November [redacted]. Days from last dose of study treatment to death assumes a death date of 01 November [redacted].
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_death_l_3101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_l_3101_i.rtf (11JUL2016 - 3:42)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

表 64 - 死亡の一覧（G + placebo 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	49/ Female/ Caucasian	[redacted]-11-XX/ [redacted]-08-28/ Progression Of Disease	No	No	1	[redacted]-09-06/ -	66/ -	DISEASE PROGRESSION (NON-HODGKIN'S LYMPHOMA)/ 非ホジキンリンパ腫	4/N/N	None	Patient_died
					1	[redacted]-09-06/ -	66/ -	RIGHT LOWER QUADRANT ABDOMINAL PAIN DUE TO DISEASE PROGRESSION/ 下腹部痛	2/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	58/ Male/ Caucasian	[redacted]-01-09/ [redacted]-09-05/ Peritinitis Secondary To Viscies Repture Of Colon Secondary To Nhl	No	No	3	[redacted]-12-15/ [redacted]-01-09	110/ 26	PERITONITIS SECONDARY VISCIES RUPTURE(COLON)/ 大腸穿孔	4/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	27/ Female/ Caucasian	[redacted]-04-07/ [redacted]-01-31/ Progressive Disease	Yes	No	1	[redacted]-02-12/ [redacted]-04-07	53/ 55	HEADACHE/ 頭痛	2/N/N	None	Patient_died

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
					1	[redacted]-02-12/ [redacted]-04-07	53/ 55	NAUSEA/ 悪心	2/N/N	None	Patient_died
					1	[redacted]-02-13/ [redacted]-04-07	53/ 54	FATIGUE/ 疲労	1/N/N	None	Patient_died
					1	[redacted]-02-16/ [redacted]-04-07	53/ 51	HEADACHE SECONDARY TO NHL INVOLVEMENT IN BASAL GANGLIA/ 悪性新生物進行	3/N/Y	Discontinued	Patient_died
					1	[redacted]-03-20/ [redacted]-04-07	53/ 19	SEPSIS/ 敗血症	3/N/N	None	Patient_died
[redacted]	71/ Male/ Caucasian	[redacted]-09-02/ [redacted]-07-31/ Parietal Intraparenchymal Hemorrhage	No	No	1	[redacted]-07-30/ [redacted]-09-02	13/ 35	SWELLING IN HANDS AND FEET/ 末梢性浮腫	1/N/N	None	Patient_died
					2	[redacted]-08-25/ [redacted]-09-02	13/ 9	PARIETAL INTRAPARENCHINAL HEMORRHAGE/ 出血	4/N/Y	None	Patient_died

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	55/ Male/ Caucasian	[redacted]-06-28/ [redacted]-11-08/ Non-Hodgkin's Lymphoma	No	No			213/				
[redacted]	52/ Female/ Caucasian	[redacted]-12-28/ [redacted]-08-15/ Disease Progression	No	No	1	[redacted]-08-19/ [redacted]-12-28	122/ 132	HYPERURICEMIA / 高尿酸血症	1/Y/N	None	Patient_died
[redacted]	41/ Male/ Caucasian	[redacted]-08-21/ [redacted]-05-16/ Progressive Disease	No	No	1	[redacted]-05-22/ [redacted]-08-21	98/ 92	SWOLLEN LYMPH NODES-GROIN AREA DUE TO DISEASE PROGRESSION/ リンパ節症	2/N/N	None	Patient_died
					1	[redacted]-05-24/ [redacted]-08-21	98/ 90	PARANASAL SINUSITIS SECONDARY DUE TO PROGRESSIVE DISEASE/ 副鼻腔炎	3/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	36/ Male/ Caucasian	[redacted]-05-23/ [redacted]-08-07/ Disease Progression	No	No			275/				

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	73/ Female/ Caucasian	[redacted]-09-29/ [redacted]-08-21/ Multisystem Organ Failure	Yes	No	2	[redacted]-09-21/ [redacted]-09-29	12/ 9	ATRIAL FIBRILLATION/ 心房細動	3/N/Y	None	Patient_died
					2	[redacted]-09-21/ [redacted]-09-29	12/ 9	HYPOTENSION/ 低血圧	3/N/Y	None	Patient_died
					2	[redacted]-09-23/ [redacted]-09-29	12/ 7	NEUTROPENIC COLITIS/ 好中球減少性大腸炎	4/N/Y	None	Patient_died
					2	[redacted]-09-24/ [redacted]-09-29	12/ 6	OLIGURIC RENAL FAILURE/ 腎不全	3/N/N	None	Patient_died
					2	[redacted]-09-25/ [redacted]-09-29	12/ 5	SEPSIS/ 敗血症	3/N/N	None	Patient_died
					2	[redacted]-09-26/ [redacted]-09-29	12/ 4	ASPIRATION PNEUMONIA/ 嚥下性肺炎	4/N/Y	None	Patient_died
					2	[redacted]-09-26/ [redacted]-09-29	12/ 4	MULTI-ORGAN FAILURE/ 多臓器不全	4/N/Y	None	Patient_died
					2	[redacted]-09-27/ [redacted]-09-29	12/ 3	LACTIC ACIDOSIS/ 乳酸アシドーシス	3/N/N	None	Patient_died

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	62/ Female/ Caucasian	[redacted]-01-08/ [redacted]-06-20/ Lymphoma	No	No	2	[redacted]-07-15/ [redacted]-01-08	193/ 178	DILATED CARDIOMYOPATHY/ うっ血性心筋症	3/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-12-20/ [redacted]-01-08	193/ 20	INCREASED WEAKNESS/ 無力症	3/N/Y	None	Patient_died
					3	[redacted]-12-20/ [redacted]-01-08	193/ 20	LEFT UPPER QUADRANT PAIN/ 上腹部痛	3/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	64/ Male/ Caucasian	[redacted]-07-11/ [redacted]-06-19/ Acute Myocardial Infarction	No	Yes	3	[redacted]-07-11/ [redacted]-07-11	15/ 1	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION/ 急性心筋梗塞	4/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	45/ Female/ Caucasian	[redacted]-07-24/ [redacted]-07-12/ Subject Relapsed September 05, Received Additional Treatment For Nhl, Including Allo Transplant On Ukapr06	No	No	3	-/ [redacted]-07-24	365/ -	CT AND PET SCAN AREA OF UPTAKE IN UPPER RETROPERITONEUM(RELAPSE OF RECURRENT CANCER)/ 疾患再発	2/N/N	None	Patient_died

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	59/ Male/ Caucasian	[redacted]-04-26/ [redacted]-04-11/ Multisystem Failure	No	No			293/				
[redacted]	61/ Male/ Caucasian	[redacted]-07-26/ [redacted]-05-03/ Nhl	No	No			434/				
[redacted]	37/ Female/ Caucasian	[redacted]-04-14/ [redacted]-06-14/ Disease Relapse	No	No			290/				
[redacted]	67/ Male/ Caucasian	[redacted]-05-24/ [redacted]-08-02/ Relapsed Disease	Yes	No			244/				
[redacted]	58/ Male/ Caucasian	[redacted]-06-07/ [redacted]-08-09/ Relapsed Lymphoma	Yes	No			273/				
[redacted]	65/ Female/ Caucasian	[redacted]-02-13/ [redacted]-08-29/ Multisystem Failure	Yes	No	3	[redacted]-01-26/ [redacted]-02-13	134/ 19	FUNGAL PNEUMONIA/ 真菌性肺炎	3/N/Y	None	Patient_died

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
					3	[redacted]-02-13/ [redacted]-02-13	134/ 1	MULTIPLE SYSTEM FAILURE/ 多臓器不全	3/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	68/ Male/ Caucasian	[redacted]-02-08/ [redacted]-09-26/ Progression Of Disease	Yes	No			101/				
[redacted]	71/ Male/ Caucasian	[redacted]-09-09/ [redacted]-02-14/ Pcp Pneumonia	No	No			188/				
[redacted]	41/ Male/ Caucasian	[redacted]-10-01/ [redacted]-08-08/ Disease Progression	No	No	1	[redacted]-08-31/ [redacted]-10-01	54/ 32	BRAIN METASTASIS/ 中枢神経系転移	4/N/N	None	Patient_died
[redacted]	41/ Male/ Caucasian	[redacted]-09-12/ [redacted]-03-20/ Death Due To Respiratory Failure	No	No	3	[redacted]-06-02/ [redacted]-09-12	160/ 103	LYMPH NODE BIOPSY POSITIVE FOR HIGH GRADE B-CELL LYMPHOMA/ 分類不能なＢ細胞性リンパ腫ハイグレード	2/N/N	None	Patient_died

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Went to rescue period ?	Used rituxisan?	Period	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	57/ Male/ African-American	[redacted]-01-13/ [redacted]-08-29/ Respiratory Failure	Yes	No	3	[redacted]-12-24/ [redacted]-01-13	102/ 21	RESPIRATORY FAILURE/ 呼吸不全	3/N/Y	None	Patient_died

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 10.0 and graded using NCI CTCAE and WHO AE grading scale
Full date of death was not available for 2 patients. Patient H* died in March [redacted]. Days from transplant to death assumes a death date of 01 March [redacted]. Patient [redacted] withdrew during Treatment/Apheresis and died in November [redacted]. Days from last dose of study treatment to death assumes a death date of 01 November [redacted].
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_death_l_3101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_l_3101_i.rtf (11JUL2016 - 3:42)

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

表 65 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Period	Treatment phase Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Group B(NHL G-CSF+ AMD3100 160mcg crossover G-CSF)	[redacted]	63/Female/ Caucasian	[redacted]-06-17/ [redacted]-03-17/ Saes(Sepsis And Hypotension)	2		[redacted]-05-05/ [redacted]-06-17	44days	REFRACTORY SEPSIS/ 敗血症	Severe/Y/ N/Y	None	Died
				3		[redacted]-06-16/ [redacted]-06-17	2days	REFRACTORY HYPOTENSION/ 低血圧	Severe/Y/ N/Y	None	Died

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
The initial day of study day is defined as the date of third or fourth dose G-CSF administration at the run-in for the first or crossover phase.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_death_l_2101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_l_2101_x.rtf (27AUG2015 - 8:10)

表 66 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex / Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Proven poor mobilizers/240 µg/kg	[redacted]	52/Male/ Caucasian	[redacted]-08-28/ [redacted]-06-23/ Progressive Disease								
	[redacted]	62/Female/ Caucasian	[redacted]-02-17/ [redacted]-12-08/ Massive Cerebral Infarct	2	53	[redacted]-01-26/ [redacted]-02-17	23days	FLUID OVERLOAD/ 水分過負荷	Moderate/ Y/N/Y	None	Died
				2	53	[redacted]-01-26/ [redacted]-02-17	23days	PNEUMONITIS/ 肺臓炎	Severe/Y/N /Y	None	Died
				2	53	[redacted]-01-26/ [redacted]-02-17	23days	PULMONARY EDEMA/ 肺水腫	Severe/Y/N /Y	None	Died
				3	62	[redacted]-02-04/ [redacted]-02-17	14days	MYOCARDIAL INFARCT/ 心筋梗塞	Severe/Y/N /Y	None	Died
				3	62	[redacted]-02-04/ [redacted]-02-17	14days	RENAL FAILURE/ 腎不全	Severe/Y/N /Y	None	Died
				3	62	[redacted]-02-04/ [redacted]-02-17	14days	RESPIRATORY FAILURE/ 呼吸不全	Severe/Y/N /Y	None	Died

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex / Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				3	75	[redacted]-02-17/ [redacted]-02-17	<1 day	MASSIVE CEREBRAL INFARCT/ 脳梗塞	Severe/Y/N /Y	None	Died
Predicted poor mobilizers/240 µg/kg	[redacted]	48/Male/ Caucasian	[redacted]-01-21/ [redacted]-11-08/ Disease Progression	3	443	[redacted]-01-21/ [redacted]-01-21	<1 day	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION/ 疾患進行	Severe/Y/N /Y	None	Died

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_death_l_2102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_l_2102_x.rtf (27AUG2015 - 8:10)m

表 67 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（MOZ00808 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex / Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
NHL/240 µg/kg	[redacted]	57/Male/ Not hispanic or latino(WHITE)	[redacted]-06-03/ [redacted]-08-26/ Liver Failure Due Likely To Lymphoma Localization; Other Causes Of Liver Failure Could Be Excluded	3	231	[redacted]-04-13/ [redacted]-06-03	52days	LIVER FAILURE/ 肝不全	Death/N/Y	None	Died
MM/240 µg/kg	[redacted]	47/Female/ Not hispanic or latino(WHITE)	[redacted]-04-05/ [redacted]-06-28/ Death Related To Escalation Of Previous Sae Events Of Myeloma Relapse & Mandibular Plasmacytoma (Recurrence)	1	186	[redacted]-12-30/ [redacted]-04-05	97days	MANDIBULAR PLASMACYTOMA (RECURRENCE) (WORSENING OF MYELOMA RELAPSE)/ 再発ミエローマ	Death/N/Y	None	Died

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex / Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	59/Female/ Not hispanic or latino(WHITE)	[redacted]-11-04/ [redacted]-07-20/ Septic Shock With Complications Renal, Respiratory And Cardiac	3	108	[redacted]-11-04/ [redacted]-11-04	<1 day	DEATH BY SEPTIC SHOCK IN CONTEXT OF REFRACTORY MYELOMA/ 敗血症性ショック	Death/N/Y	None	Died
	[redacted]	42/Female/ Not hispanic or latino(BLACK)	[redacted]-08-15/ [redacted]-06-30/ Cardiorespiratory Arrest Spontaneous Breathing Without Known Heart Disease Responsible For Death	3	25	[redacted]-07-24/ -		HOSPITALIZATION FOR SEPSIS/ 敗血症	Moderate/ N/Y	None	Ongoing At Time Of Death
				3	47	[redacted]-08-15/ [redacted]-08-15	<1 day	CARDIO RESPIRATORY FAILURE/ 心肺不全	Death/N/Y	None	Died

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 13.1 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_death_l_0808.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_l_0808_x.rtf (27AUG2015 - 8:11)m

表 68 - 死亡の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning /Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Group 1-Cohort 3/ NHL-320 µg/kg	[redacted]	66/Male/ Caucasian	[redacted]-05-16/ [redacted]-01-07/ Progressive Disease	131	[redacted]-05-16/ [redacted]-05-16	<1 day	RELAPSE DIFFUSE LARGE B CELL NON HODGKINS LYMPHOMA/ 疾患進行	Severe/Y/N/ Y	None	Died
Group 2-Cohort 1/ MM-160 µg/kg	[redacted]	61/Male/ Caucasian	[redacted]-10-30/ [redacted]-08-28/ Multiple Organ Failure And Gram-Negative Sepsis	35	[redacted]-10-01/ [redacted]-10-30	30days	MULTI - ORGAN FAILURE/ 多臓器不全	Severe/Y/N/ Y	None	Died

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_death_l_1004.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_l_1004_x.rtf (27AUG2015 - 8:10)

表 69 - 死亡の一覧（体重換算用量群）－安全性解析対象集団（MOZ11809 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Date of death/ 1st treatment/ Cause of death	Start date/ End date of AE	Study day/ Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Relationship to (P,G)/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	52/ Male/ Asian	[redacted]-02-06/ [redacted]-12-03/	[redacted]-12-03/ [redacted]-02-06	65/ 66	PROGRESSION OF PRE-EXISITING NON HODGKIN'S LYMPHOMA/ 非ホジキンリンパ腫	5/N/N/Y	Not Applicable	Fatal

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 15.1 and graded using NCI CTCAE
Relationship to (P/G):P=Plerixafor, G=Filgrastim
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_death_l_11809_r.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_l_11809_x.rtf (16JUN2016 - 6:27)

7.4 その他の重篤な有害事象

表 70 - SAE の一覧ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
G+Plerixafor/240 µg/kg	[redacted]	49/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	34	[redacted]-06-14/ -/ [redacted]-06-19	6days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				4	162	[redacted]-10-20/ -/ [redacted]-10-24	5days	GRANULOCYTOPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	70/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	74	[redacted]-08-21/ -/ [redacted]-08-25	5days	PSYCHOTROPIC DRUG REACTION/ 精神病性障害	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	83	[redacted]-08-30/ -/ [redacted]-08-31	2days	SPECIAL PROCEDURE PICC LINE AND GREENFIELD FILTER PLACEMENT/ 中心静脈カテーテル留置	Mild/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	48/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	26	[redacted]-08-02/ -/ [redacted]-08-05	4days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	29	[redacted]-08-05/ -/ [redacted]-08-25	21days	PARAINFLUENZA VIRUS PNEUMONIA/ パラインフルエンザウイルス性肺炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	58/Male/ African-American	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	37	[redacted]-11-11/ -/ [redacted]-12-12	32days	PNEUMONIA/ 肺炎	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	37	[redacted]-11-11/ -/ [redacted]-12-12	32days	UPPER GI BLEED/ 上部消化管出血	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	37	[redacted]-11-11/ -/ [redacted]-04-12	153days	VENOOCCLUSIVE DISEASE OF LIVER/ 静脈閉塞性肝疾患	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				3	69	[redacted]-12-13/ -/ [redacted]-12-17	5days	UPPER GASTROINTESTINAL BLEED COMPLICATORY VENO-OCCLUSIVE DISEASE OF LIVER (SECONDARY TO THE VENO-OCC/ 静脈閉塞性肝疾患	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	76	[redacted]-12-20/ -/ [redacted]-12-23	4days	HYPOALDOSTERONISM ETIOLOGY UNKNOWN/ 低アルドステロン症	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	148	[redacted]-03-02/ -/ [redacted]-03-08	7days	PITUITARY ADENOMA/ 下垂体の良性腫瘍	Severe/N/Y	None	Recovered_with_sequelae
				3	188	[redacted]-04-11/ -/ [redacted]-04-15	5days	BRONCHOPNEUMONIA/ 気管支肺炎	Moderate/N/Y	None	Recovered
	Patient A*	54/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	45	[redacted]-07-10/ -/ [redacted]-07-27	18days	GASTROENTERITIS/ 胃腸炎	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	137	[redacted]-10-10/ -/ [redacted]-10-19	10days	GASTROENTERITIS/ 胃腸炎	Severe/N/Y	None	Recovered

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	Patient B*	62/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	27	[redacted]-11-08/ -/ [redacted]-11-17	10days	SEPTIC SHOCK/ 敗血症性ショック	Severe/N/Y	None	Patient_died
	[redacted]	65/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	75	[redacted]-01-23/ -/ [redacted]-03-03	40days	FRACTURED LEFT HIP/ 股関節部骨折	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	64/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	1	5	[redacted]-06-26/ -/ [redacted]-06-28	3days	ATRIAL FIBRILLATION/ 心房細動	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	71/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	23	[redacted]-04-15/ -/ [redacted]-04-20	6days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	29	[redacted]-04-21/ -/ [redacted]-04-23	3days	HYPOTENSION SECONDARY TO DEHYDRATION/ 脱水	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	67/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	23	[redacted]-07-09/ -/ [redacted]-09-06	60days	SEPSIS/ 敗血症	Severe/N/Y	None	Recovered

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				3	43	[redacted]-07-29/ -/ [redacted]-09-02	36days	RESPIRATORY FAILURE/ 呼吸不全	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	66/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	20	[redacted]-07-20/ -/ [redacted]-07-23	4days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	66/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	64	[redacted]-01-27/ -/ [redacted]-01-30	4days	DEEP VENOUS THROMBOSIS/ 深部静脈血栓症	Severe/N/Y	None	Recovered_with_sequelae
	[redacted]	53/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	24	[redacted]-06-26/ -/ [redacted]-06-29	4days	URINARY RETENTION/ 尿閉	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	62/Male/ Hispanic/ Latino	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	20	[redacted]-03-22/ -/ [redacted]-03-23	2days	FEVER/ 発熱	Mild/N/Y	None	Recovered
				3	80	[redacted]-05-21/ -/ [redacted]-05-23	3days	FLU-LIKE SYMPTOMS/ インフルエンザ様疾患	Moderate/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	75/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	35	[redacted]-12-14/ -/ [redacted]-12-22	9days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Moderate/N /Y	None	Recovered
				2	35	[redacted]-12-14/ -/ [redacted]-12-22	9days	PANCYTOPENIA/ 汎血球減少症	Moderate/N /Y	None	Recovered
	[redacted]	47/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	31	[redacted]-02-25/ -/ [redacted]-02-27	3days	DYSPEPSIA/ 消化不良	Moderate/N /Y	None	Recovered
				2	31	[redacted]-02-25/ -/ [redacted]-02-27	3days	ELECTROLYTE IMBALANCE/ 電解質失調	Moderate/N /Y	None	Recovered
				2	31	[redacted]-02-25/ -/ [redacted]-02-27	3days	FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	Moderate/N /Y	None	Recovered
				2	31	[redacted]-02-25/ -/ [redacted]-02-27	3days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Moderate/N /Y	None	Recovered
				2	31	[redacted]-02-25/ -/ [redacted]-02-27	3days	THROMBOCYTOPENIA/ 血小板減少症	Moderate/N /Y	None	Recovered
				3	68	[redacted]-04-03/ -/ [redacted]-04-05	3days	C-DIFFICILE INFECTION/ クロストリジウム感染	Moderate/N /Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				3	68	[redacted]-04-03/ -/ [redacted]-04-05	3days	DEHYDRATION/ 脱水	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	68	[redacted]-04-03/ -/ [redacted]-04-05	3days	FEVER/ 発熱	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	56/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	29	[redacted]-02-16/ -/ [redacted]-02-27	12days	DIARRHEA INCREASED C-DIFFICILE INFECTION/ クロストリジウム感染	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	29	[redacted]-02-16/ -/ [redacted]-02-27	12days	FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	29	[redacted]-02-16/ -/ [redacted]-02-27	12days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	62	[redacted]-03-21/ -/ [redacted]-03-24	4days	VIRAL PERICARDITIS/ ウイルス性心膜炎	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	65/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	35	[redacted]-09-28/ -/ -		PANCREATIC MASS/ 膵腫瘤	Severe/N/Y	None	Ongoing

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				3	63	[redacted]-10-26/ -/ [redacted]-10-28	3days	FUNGAL PNEUMONIA/ 真菌性肺炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	66/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	50	[redacted]-12-16/ -/ [redacted]-11-14	334days	DRUG ALLERGY/ 薬物過敏症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	68/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	46	[redacted]-06-12/ -/ [redacted]-06-15	4days	FEVER-PROBABLE ENGRAFTMENT SYNDROME/ 生着症候群	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	46/Male/ Hispanic/ Latino	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	39	[redacted]-07-24/ -/ [redacted]-07-31	8days	GOUT-RIGHT KNEE AND ANKLE/ 痛風	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	60/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	92	[redacted]-03-03/ -/ [redacted]-03-20	18days	STAPHAUREUS POSITIVE PNEUMONIA/ ブドウ球菌性肺炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	72/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	21	[redacted]-02-09/ -/ [redacted]-02-16	8days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	59/Female/ Other	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	49	[redacted]-12-08/ -/ [redacted]-01-02	26days	PSUEDO GRAFT VS HOST DISEASE OF THE GUT/ 移植片対宿主病	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	40/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	19	[redacted]-04-11/ -/ [redacted]-04-20	10days	METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS BACTEREMIA/ ブドウ球菌性菌血症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	19	[redacted]-04-11/ -/ [redacted]-04-20	10days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	53/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	5	223	[redacted]-01-17/ -/ [redacted]-01-22	6days	ACUTE FEBRILE ILLNESS SECONDARY TO VIRAL SYNDROME/ ウイルス感染	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	61/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	45	[redacted]-01-08/ -/ [redacted]-01-10	3days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	63/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	15	[redacted]-07-01/ -/ [redacted]-08-08	39days	REFRACTORY NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	15	[redacted]-07-01/ -/ [redacted]-08-08	39days	REFRACTORY VOMITING/ 嘔吐	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	23	[redacted]-07-09/ -/ [redacted]-07-22	14days	C-DIFF COLITIS/ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	46/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	33	[redacted]-07-05/ -/ [redacted]-09-14	72days	LEFT LEG LOWER EXTREMITY DEEP VEIN THROMBOSIS/ 深部静脈血栓症	Severe/N/Y	None	Recovered
				4	148	[redacted]-10-28/ -/ [redacted]-11-09	13days	PANCOLITIS/ 大腸炎	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	61/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	26	[redacted]-11-01/ -/ [redacted]-11-15	15days	NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	26	[redacted]-11-01/ -/ [redacted]-11-15	15days	VOMITING/ 嘔吐	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	27	[redacted]-11-02/ -/ [redacted]-11-15	14days	BACTEREMIA GRAM NEGATIVE RHIZOBIUM/ 菌血症	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	181	[redacted]-04-05/ -/ [redacted]-04-19	15days	TRANSVERSE MYELITIS/ 横断性脊髄炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	57/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	34	[redacted]-01-04/ -/ [redacted]-01-12	9days	PULMONARY HYPERTENSION/ 肺高血圧症	Severe/N/Y	None	Recovered
				5	151	[redacted]-05-01/ -/ [redacted]-05-04	4days	FEVER/ 発熱	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	52/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	4	91	[redacted]-04-20/ -/ [redacted]-04-24	5days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	64/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	28	[redacted]-03-30/ -/ [redacted]-04-06	8days	PANCYTOPENIA/ 汎血球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				4	132	[redacted]-07-12/ -/ [redacted]-07-18	7days	PANCYTOPENIA/ 汎血球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	52/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	23	[redacted]-04-01/ -/ [redacted]-04-05	5days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				4	132	[redacted]-07-19/ -/ [redacted]-08-09	22days	NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered
				4	132	[redacted]-07-19/ -/ [redacted]-08-09	22days	VOMITING/ 嘔吐	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	43/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	43	[redacted]-05-12/ -/ [redacted]-05-30	19days	NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	43	[redacted]-05-12/ -/ [redacted]-05-30	19days	VOMITING/ 嘔吐	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	55/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	31	[redacted]-05-07/ -/ [redacted]-05-10	4days	NEUTROPENIC FEVERS/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				4	134	[redacted]-08-18/ -/ [redacted]-08-21	4days	NEUTROPENIC FEVERS/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	60/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	25	[redacted]-06-12/ -/ [redacted]-06-15	4days	NEUTROPENIC FEVERS/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	31	[redacted]-06-18/ -/ [redacted]-07-07	20days	PYOMYOSITIS/ 化膿性筋炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	45/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	25	[redacted]-07-03/ -/ [redacted]-07-12	10days	TYPHYLITIS SECONDARY TO HIGH DOSE MELPHALAN/ 盲腸炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	59/Female/ Hispanic/ Latino	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	30	[redacted]-09-10/ -/ [redacted]-09-14	5days	ALLERGIC RASH/ アレルギー性皮膚炎	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				2	45	[redacted]-09-25/ -/ [redacted]-10-28	34days	RIGHT UPPER EXTREMITY PAIN/ 四肢痛	Severe/N/Y	None	Recovered_with_sequelae
	[redacted]	28/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	23	[redacted]-05-06/ -/ [redacted]-05-09	4days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	64/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	72	[redacted]-07-15/ -/ [redacted]-07-21	7days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/Y	None	Recovered
				4	149	[redacted]-09-30/ -/ [redacted]-10-04	5days	NEUTROPENIC FEVERS/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	52/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	5	170	[redacted]-02-25/ -/ [redacted]-03-02	6days	NON-NEUTROPENIC FEVER/ 発熱	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	46/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	5	347	[redacted]-01-15/ -/ [redacted]-01-31	17days	VIRAL PNEUMONIA/ ウイルス性肺炎	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	67/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	32	[redacted]-09-19/ -/ [redacted]-09-27	9days	RASH, HYPOTENSION, TUBULAR NECROSIS, AND RENAL INSUFFICIENCY ARE ALL SECONDARY TO ENGRAFTMENT SYNDRO/ 生着症候群	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	55/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	125	[redacted]-01-04/ -/ [redacted]-01-09	6days	BACTERIAL PNEUMONIA/ 細菌性肺炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	48/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	1	15	[redacted]-02-24/ -/ [redacted]-06-27	124days	DEEP VEIN THROMBOSIS LEFT LOWER EXTREMITY/ 深部静脈血栓症	Severe/N/Y	None	Recovered_with_sequelae
	[redacted]	50/Male/ African-American	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	162	[redacted]-08-04/ -/ [redacted]-08-12	9days	SEPSIS(ENTEROBACTER CLOACAE)/ エンテロバクター性敗血症	Life_threatening/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	65/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	29	[redacted]-03-03/ -/ [redacted]-03-21	19days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Life_threatening/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	62/Female/ African-American	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	40	[redacted]-05-02/ -/ [redacted]-05-13	12days	BIMALLEOLAR FRACTURE LEFT ANKLE REQUIRING OPEN REDUCTION AND INTERNAL FIXATION/ 足関節部骨折	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	45/Female/ Hispanic/ Latino	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	99	[redacted]-08-25/ -/ [redacted]-09-15	22days	DISSEMINATED HERPES ZOSTER INFECTION/ 播種性帯状疱疹	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	63/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	30	[redacted]-06-24/ -/ [redacted]-07-03	10days	ECOLI BACTEREMIA/ 大腸菌性菌血症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	30	[redacted]-06-24/ -/ [redacted]-07-03	10days	FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	60/Male/ African-American	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	15	[redacted]-07-21/ -/ [redacted]-07-23	3days	SEIZURE RELATED TO DMSO/ 痙攣	Severe/N/Y	None	Recovered
	Patient F*	69/Male/ African-American	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	142	[redacted]-07-01/ -/ [redacted]-07-21	21days	FUNGAL PNEUMONIA/ 真菌性肺炎	Severe/N/Y	None	Patient_died
				2	28	[redacted]-03-09/ -/ [redacted]-03-15	7days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	28	[redacted]-03-09/ -/ [redacted]-03-15	7days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	62/Male/ Hispanic/ Latino	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	22	[redacted]-03-17/ -/ [redacted]-03-21	5days	UNCONTROLLED DIARRHEA/ 下痢	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	22	[redacted]-03-17/ -/ [redacted]-03-21	5days	UNCONTROLLED EMESIS/ 嘔吐	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	22	[redacted]-03-17/ -/ [redacted]-03-27	11days	UNCONTROLLED NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	62/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	1	11	[redacted]-05-29/ -/ [redacted]-06-07	10days	TRANSIENT L SIDED HEMIPARESIS/ 不全片麻痺	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	71/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	3	82	[redacted]-09-25/ -/ [redacted]-10-17	23days	INFILTRATING DUCTAL CARCINOMA RIGHT BREAST/ 乳癌	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	47/Female/ African-American	G+Plerixafor/240 µg/kg	1	4	[redacted]-05-15/ -/ [redacted]-05-17	3days	GENERALIZED BONE PAIN/ 骨痛	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	32	[redacted]-06-12/ -/ [redacted]-06-18	7days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	39	[redacted]-06-19/ -/ [redacted]-06-22	4days	CHILLS/ 悪寒	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	39	[redacted]-06-19/ -/ [redacted]-06-22	4days	DEHYDRATION/ 脱水	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	39	[redacted]-06-19/ -/ [redacted]-06-30	12days	ANOREXIA/ 食欲不振	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				3	39	[redacted]-06-19/ -/ [redacted]-06-30	12days	FAILURE TO THRIVE/ 成長障害	Severe/N/Y	None	Recovered
G+Placebo	[redacted]	67/Female/ Caucasian	G+Placebo	3	87	[redacted]-05-01/ -/ [redacted]-05-05	5days	TRANSIENT PANCYTOPENIA/ 汎血球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	56/Female/ Caucasian	G+Placebo	3	70	[redacted]-08-24/ -/ [redacted]-08-25	2days	COMPRESSION FRACTURE STATUS POST KYPHOPLASTY/ 圧迫骨折	Mild/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	45/Male/ Caucasian	G+Placebo	1	7	[redacted]-08-17/ -/ [redacted]-08-21	5days	SPASTICITY SECONDARY TO MYELOMA DISEASE/ 筋痙直	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	58	[redacted]-10-07/ -/ [redacted]-10-10	4days	SUSPECTED ACUTE PERICARDITIS ETIOLOGY UNKNOWN/ 心膜炎	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	75	[redacted]-10-24/ -/ [redacted]-03-22	150days	ACUTE HEPATITIS A INFECTION/ A型肝炎	Moderate/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				3	93	[redacted]-11-11/ -/ [redacted]-11-24	14days	ORTHOSTATIC HYPOTENSION/ 起立性低血圧	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	104	[redacted]-11-22/ -/ [redacted]-11-24	3days	ACUTE HEPATITIS A INFECTION/ A型肝炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	62/Male/ Hispanic/ Latino	G+Placebo	3	119	[redacted]-01-19/ -/ [redacted]-01-22	4days	ESOPHAGEAL BLEEDING SECONDARY LOCAL TEAR QUESTIONAL SECONDARY NAUSEA VOMITING/ 食道破裂	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	134	[redacted]-02-03/ -/ [redacted]-02-05	3days	GASTROINTESTINAL BLEEDING SECONDARILY TO ARTERIO-VENOUS MALFORMATION OF STOMACH/ 出血性動静脈奇形	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	151	[redacted]-02-20/ -/ [redacted]-02-24	5days	DUODENITIS/ 十二指腸炎	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				3	151	[redacted]-02-20/ -/ [redacted]-02-24	5days	GASTRITIS/ 胃炎	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	161	[redacted]-03-02/ -/ [redacted]-03-05	4days	BACK PAIN SECONDARY MULTIPLE MYELOMA/ 背部痛	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	74/Male/ Caucasian	G+Placebo	3	106	[redacted]-12-01/ -/ -		LOWER EXTREMITITES WEAKNESS/ 筋力低下	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	76	[redacted]-11-01/ -/ -		DEEP VEIN THROMBOSIS/ 深部静脈血栓症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	38/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	43	[redacted]-06-22/ -/ [redacted]-06-26	5days	DEHYDRATION/ 脱水	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	57/Female/ Caucasian	G+Placebo	3	182	[redacted]-10-19/ -/ [redacted]-11-19	32days	ACUTE SUBDURAL HEMATOMA/ 硬膜下血腫	Life_threatening/N/Y	None	Patient_died

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	55/Male/ Caucasian	G+Placebo	3	46	[redacted]-01-23/ -/ [redacted]-01-26	4days	RIGHT LOWER LOBE PNEUMONIA/ 大葉性肺炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	75/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	22	[redacted]-06-30/ -/ [redacted]-01-11	196days	ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE/ 心房細動	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	171	[redacted]-11-26/ -/ [redacted]-12-29	34days	PNEUMONIA/ 肺炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	73/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	21	[redacted]-06-29/ -/ [redacted]-07-05	7days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	21	[redacted]-06-29/ -/ [redacted]-07-09	11days	SEPSIS/ 敗血症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	68/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	35	[redacted]-07-14/ -/ [redacted]-07-16	3days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				2	35	[redacted]-07-14/ -/ [redacted]-07-25	12days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	35	[redacted]-07-14/ -/ [redacted]-07-26	13days	NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	64/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	29	[redacted]-07-29/ -/ [redacted]-08-05	8days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	31	[redacted]-07-31/ -/ [redacted]-08-10	11days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	59/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	21	[redacted]-02-01/ -/ [redacted]-02-14	14days	BACTEREMIA/ 菌血症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	60/Male/ Caucasian	G+Placebo	3	45	[redacted]-01-15/ -/ [redacted]-01-17	3days	HYPOGLYCEMIA/ 低血糖症	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	64/Male/ Caucasian	G+Placebo	3	152	[redacted]-06-07/ -/ [redacted]-06-30	24days	LEFT CHEST PAIN-MUSCULOSKELETAL/ 筋骨格系胸痛	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	73/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	56	[redacted]-01-19/ -/ [redacted]-01-29	11days	ATRIAL FIBRILLATION/ 心房細動	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	56	[redacted]-01-19/ -/ [redacted]-01-29	11days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	56	[redacted]-01-19/ -/ [redacted]-01-29	11days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	56	[redacted]-01-19/ -/ [redacted]-01-29	11days	RESPIRATORY DISTRESS/ 呼吸窮迫	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	47/Female/ Other	G+Placebo	1	1	[redacted]-10-06/ -/ [redacted]-10-12	7days	DEHYDRATION/ 脱水	Moderate/N/Y	None	Recovered
				1	1	[redacted]-10-06/ -/ [redacted]-10-12	7days	NAUSEA/ 悪心	Moderate/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				1	3	[redacted]-10-08/ -/ [redacted]-10-12	5days	VOMITING/ 嘔吐	Moderate/N/Y	None	Recovered
				1	4	[redacted]-10-09/ -/ [redacted]-10-12	4days	BONE PAIN DUE TO GCSF/ 骨痛	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	29	[redacted]-11-03/ -/ [redacted]-11-09	7days	FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	29	[redacted]-11-03/ -/ [redacted]-11-09	7days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	29	[redacted]-11-03/ -/ [redacted]-11-09	7days	NAUSEA/ 悪心	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	29	[redacted]-11-03/ -/ [redacted]-11-09	7days	VOMITING/ 嘔吐	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	43	[redacted]-11-17/ -/ [redacted]-11-19	3days	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN/ 発熱	Moderate/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	65/Female/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	2	36	[redacted]-03-09/ -/ [redacted]-03-20	12days	NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	36	[redacted]-03-09/ -/ [redacted]-03-20	12days	VOMITING/ 嘔吐	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	58/Female/ African-American	G+Placebo	3	40	[redacted]-03-06/ -/ [redacted]-03-11	6days	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN/ 発熱	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	59	[redacted]-03-25/ -/ [redacted]-03-27	3days	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN/ 発熱	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	74	[redacted]-04-09/ -/ [redacted]-04-14	6days	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN/ 発熱	Moderate/N/Y	None	Recovered
				3	74	[redacted]-04-09/ -/ [redacted]-04-14	6days	FLUID AND ELECTROLYTE IMBALANCE/ 電解質失調	Moderate/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	50/Female/ Caucasian	G+Placebo	1	34	[redacted]-06-28/ -/ [redacted]-09-29	94days	DVT OF RIGHT SUBCLAVIAN/RIGHT INTERNAL JUGULAR/ 頚静脈血栓症	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	64/Male/ Caucasian	G+Placebo	3	188	[redacted]-08-30/ -/ [redacted]-09-02	4days	INCARCERATED/STRANGULATED RIGHT INGUINAL HERNIA/ 腹部絞扼性ヘルニア	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	66/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	21	[redacted]-08-18/ -/ [redacted]-09-07	21days	ENGRAFTMENT SYNDROME(RASH)/ 生着症候群	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	69/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	38	[redacted]-04-23/ -/ -		RESPIRATORY FAILURE/ 呼吸不全	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	62/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	27	[redacted]-07-19/ -/ [redacted]-07-27	9days	DIARRHEA/ 下痢	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	27	[redacted]-07-19/ -/ [redacted]-07-27	9days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				2	27	[redacted]-07-19/ -/ [redacted]-07-27	9days	NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	27	[redacted]-07-19/ -/ [redacted]-07-27	9days	VOMITING/ 嘔吐	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	64/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	29	[redacted]-02-03/ -/ [redacted]-02-05	3days	HYPOTENSION/ 低血圧	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	35	[redacted]-02-09/ -/ [redacted]-02-15	7days	DIARRHEA/ 下痢	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	35	[redacted]-02-09/ -/ [redacted]-02-15	7days	RECTAL BLEEDING/ 直腸出血	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	44	[redacted]-02-18/ -/ [redacted]-02-28	11days	FEVER/ 発熱	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	66/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	96	[redacted]-07-25/ -/ [redacted]-07-31	7days	ESOPHAGITIS/ 食道炎	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	96	[redacted]-07-25/ -/ [redacted]-07-31	7days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				2	96	[redacted]-07-25/ -/ [redacted]-08-01	8days	NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	96	[redacted]-07-25/ -/ [redacted]-08-01	8days	VOMITING/ 嘔吐	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	151	[redacted]-09-18/ -/ [redacted]-09-20	3days	FEVER/ 発熱	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	53/Male/ Caucasian	G+Placebo	3	119	[redacted]-02-23/ -/ [redacted]-02-26	4days	RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS/ ＲＳウイルス感染	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	62/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	33	[redacted]-02-07/ -/ [redacted]-02-11	5days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Life_threatening/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	57/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	27	[redacted]-05-24/ -/ [redacted]-05-29	6days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	47/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	42	[redacted]-12-15/ -/ [redacted]-12-22	8days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				4	156	[redacted]-04-08/ -/ [redacted]-04-13	6days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	50/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	20	[redacted]-08-31/ -/ [redacted]-09-08	9days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	32	[redacted]-09-12/ -/ [redacted]-10-03	22days	DEHYDRATION/ 脱水	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	53/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	22	[redacted]-01-27/ -/ [redacted]-02-02	7days	NEUTROPENIC FEVERS/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	28/Male/ Caucasian	G+Placebo	5	170	[redacted]-07-01/ -/ [redacted]-10-31	123days	AVASCULAR NECROSIS HIPS BILATERAL/ 骨壊死	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	57/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	37	[redacted]-03-11/ -/ [redacted]-03-14	4days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	53/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	21	[redacted]-03-16/ -/ [redacted]-03-30	15days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	53/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	36	[redacted]-04-07/ -/ [redacted]-04-12	6days	E. COLI BACTEREMIA/ 大腸菌性菌血症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	36	[redacted]-04-07/ -/ [redacted]-04-12	6days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				3	176	[redacted]-08-25/ -/ [redacted]-09-09	16days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	45/Male/ Caucasian	G+Placebo	4	125	[redacted]-07-19/ -/ [redacted]-07-31	13days	C. DIFF COLITIS/ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	52/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	35	[redacted]-06-08/ -/ [redacted]-06-20	13days	NEUTROPENIC FEVERS/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	58/Male/ Caucasian	G+Placebo	1	12	[redacted]-10-11/ -/ [redacted]-10-12	2days	AGITATION/ 激越	Moderate/N/Y	None	Recovered
				1	12	[redacted]-10-11/ -/ [redacted]-10-12	2days	NAUSEA/ 悪心	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	54/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	16	[redacted]-06-03/ -/ [redacted]-08-22	81days	ATRIAL FIBRILLATION/ 心房細動	Severe/N/Y	None	Recovered_with_sequelae
	[redacted]	51/Female/ Caucasian	G+Placebo	3	127	[redacted]-07-07/ -/ [redacted]-08-08	33days	PNEUMONIA/ 肺炎	Life_threatening/N/Y	None	Patient_died
				3	127	[redacted]-07-07/ -/ [redacted]-08-08	33days	RESPIRATORY FAILURE/ 呼吸不全	Life_threatening/N/Y	None	Patient_died
	[redacted]	53/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	38	[redacted]-04-09/ -/ [redacted]-04-17	9days	SEPTIC SHOCK/ 敗血症性ショック	Life_threatening/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				3	87	[redacted]-05-28/ -/ [redacted]-06-09	13days	UPPER RESPIRATORY INFECTION(PARAINFLUENZA A)/ パラインフルエンザウイルス感染	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	67/Female/ Caucasian	G+Placebo	3	41	[redacted]-11-30/ -/ [redacted]-12-01	2days	COUMADIN TOXICITY/ 治療薬毒性	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	58/Male/ Caucasian	G+Placebo	2	22	[redacted]-10-28/ -/ [redacted]-11-06	10days	FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	Moderate/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	55/Male/ African-American	G+Placebo	2	15	[redacted]-12-30/ -/ [redacted]-02-23	56days	DIMETHYL SULFXIDE INDUCED ACUTE TUBULAR NECROSIS/ 腎尿細管壊死	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	62/Female/ Caucasian	G+Placebo	1	4	[redacted]-05-15/ -/ [redacted]-05-16	2days	IATROGENIC PNEUMOTHORAX/ 気胸	Moderate/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
				2	24	[redacted]-06-04/ -/ [redacted]-06-12	9days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	24	[redacted]-06-04/ -/ [redacted]-06-13	10days	BACTEREMIA/ 菌血症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	58/Female/ Caucasian	G+Placebo	2	22	[redacted]-11-25/ -/ [redacted]-11-30	6days	EMESIS/ 嘔吐	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	22	[redacted]-11-25/ -/ [redacted]-11-30	6days	NAUSEA/ 悪心	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	22	[redacted]-11-25/ -/ [redacted]-11-30	6days	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	62/Male/ Hispanic/ Latino	G+Placebo	4	178	[redacted]-07-30/ -/ [redacted]-08-01	3days	FEVER/ 発熱	Severe/N/Y	None	Recovered
				4	178	[redacted]-07-30/ -/ [redacted]-08-01	3days	NEUTROPENIA/ 好中球減少症	Severe/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	59/Female/ African-American	G+Placebo	2	30	[redacted]-06-16/ -/ [redacted]-06-19	4days	SEPTIC SHOCK/ 敗血症性ショック	Life_threatening/N/Y	None	Patient_died
	[redacted]	45/Male/ Asian	G+Placebo	2	39	[redacted]-07-09/ -/ [redacted]-07-13	5days	FEVER/ 発熱	Moderate/N/Y	None	Recovered
				2	39	[redacted]-07-09/ -/ [redacted]-07-25	17days	CMV VIREMIA/ サイトメガロウイルス血症	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	56/Female/ Caucasian	G+Placebo	3	200	[redacted]-08-28/ -/ [redacted]-09-13	17days	PNEUMONIA/ 肺炎	Severe/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	64/Male/ Caucasian	G+Placebo	1	29	[redacted]-04-21/ -/ [redacted]-05-09	19days	ENTEROBACTER CLOACAE BACTEREMIA/ エンテロバクター性菌血症	Severe/N/Y	None	Recovered
				2	83	[redacted]-06-14/ -/ [redacted]-06-27	14days	SEPSIS/ 敗血症	Severe/N/Y	None	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_sae_l_3102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_3102_x.rtf (27AUG2015 - 8:09)

表 71 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（ACT13710 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to (P/G)/ Seriousness	Action taken with IP (P/G)	Outcome
G	[redacted]	67/Female/ Asian	8	[redacted]-12-05/ [redacted]-12-05/ [redacted]-01-16	43 days	HEPATIC FUNCTION DISORDER/ 肝機能異常	3/N/Y/Y	Not Applicable/Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
			-4	[redacted]-11-24/ [redacted]-12-06/ [redacted]-01-13	51 days	ANOREXIA/ 食欲減退	3/N/N/Y	Not Applicable/Not Applicable	Recovered/ Resolved

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 18.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to (P/G):P=Plerixafor, G=Filgrastim
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_sae_l_mm.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_mm_x.rtf (27AUG2015 - 8:07)

表 72 - SAE の一覧（G + plerixafor 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	60/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-06-29/ [redacted]-07-05	30	7	CONFUSION SECONDARY TO MEDICATIONS/ 精神障害	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-07-26/ [redacted]-07-30	57	5	DIVERTICULITIS/ 憩室炎	3/N/Y	None	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	51/ Female/ Caucasian	2	[redacted]-08-21/ [redacted]-08-23	20	3	OVERSEDATION ON NARCOTICS/ 鎮静	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-08-24/ [redacted]-08-26	23	3	ACCIDENTAL INJECTION OF FOREIGN BODY (CARAFATE) INTO PATIENT'S CENTRAL LINE/ 誤った投与経路	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	50/ Female/ African-American	2	[redacted]-03-29/ [redacted]-04-05	17	8	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	2/N/Y	None	Recovered
Patient H*	74/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-10-12/ [redacted]-10-13	150	2	CHRONIC CONGESTIVE HEART FAILURE/ うっ血性心不全	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	61/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-08-03/ [redacted]-01-02	306	153	MYELODYSPLASTIC SYNDROME ACUTE MYELOID LEUKEMIA THERAPY RELATED/ 骨髄異形成症候群	4/N/Y	None	Recovered_with _sequelae
		3	[redacted]-08-06/ -	309	-	ACUTE MYELOID LEUKEMIA THERAPY RELATED/ 急性骨髄性白血病	4/N/Y	None	Ongoing

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Patient I*	65/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-07-01/ [redacted]-07-10	145	10	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	38/ Female/ Caucasian	1	[redacted]-08-20/ [redacted]-08-24	-2	5	INCREASED BACK PAIN/ 背部痛	3/N/Y	None	Recovered_with _sequelae
[redacted]	48/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-02-03/ [redacted]-02-14	117	12	PORTACATH INFECTION/ 中心静脈カテーテル感染	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-03-28/ [redacted]-03-29	170	2	FEBRILE ILLNESS/ 発熱	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-04-10/ [redacted]-04-20	183	11	ACUTE FEBRILE ILLNESS WITH NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	72/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-11-05/ [redacted]-11-27	42	23	ACUTE RENAL FAILURE/ 急性腎不全	3/N/Y	None	Recovered_with _sequelae
		3	[redacted]-11-05/ [redacted]-11-27	42	23	DIARRHEA/ 下痢	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-12-29/ -	96	-	RENAL FAILURE/ 腎不全	3/N/Y	None	Ongoing
		3	[redacted]-01-12/ [redacted]-01-15	110	4	STAPHYLOCCUS BACTEREMIA/ ブドウ球菌性菌血症	3/N/Y	None	Recovered

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	48/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-05-16/ [redacted]-07-27	170	438	CARMUSTINE LUNG INJURY/ 肺損傷	3/N/Y	None	Recovered_with _sequelae
[redacted]	72/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-09-12/ [redacted]-09-19	22	8	FIBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	51/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-10-16/ [redacted]-04-04	34	171	CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS/ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	58/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-11-21/ [redacted]-11-28	15	8	COAGULASE NEGATIVE STAPHYLOCOCCAL BACTEREMIA/ ブドウ球菌性菌血症	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-11-30/ [redacted]-12-02	24	3	ATRIAL FIBRILLATION/ 心房細動	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	42/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-01-08/ [redacted]-01-16	20	9	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	46/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-02-12/ [redacted]-02-22	13	11	STAPHYLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVE BACTEREMIA/ ブドウ球菌性菌血症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	47/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-03-26/ [redacted]-04-04	27	10	CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS/ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	71/ Female/ Caucasian	2	[redacted]-04-12/ [redacted]-04-21	16	10	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	50/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-07-10/ [redacted]-07-17	21	8	BACTEREMIA(ACINETOBACTER AND STAPHLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVE) LINE INFECTION/ カテーテル菌血症	3/N/Y	None	Recovered
Patient J*	71/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-07-13/ [redacted]-07-21	23	9	BACTEREMIA/ 菌血症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	57/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-08-23/ [redacted]-08-29	23	7	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	72/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-10-08/ [redacted]-01-17	19	102	ORTHOSTATIC HYPOTENSION/ 起立性低血圧	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-10-17/ [redacted]-10-22	28	6	ADYNAMIC ILEUS/ 麻痺性イレウス	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	60/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-11-08/ [redacted]-11-13	23	6	COAGULASE NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS BACTEREMIA/ ブドウ球菌性菌血症	3/N/Y	None	Recovered
Patient K*	58/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-02-23/ [redacted]-03-27	109	33	ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS/ 肝機能検査異常	3/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-02-23/ [redacted]-03-27	109	33	FEVER/ 発熱	3/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-02-23/ [redacted]-03-27	109	33	HEPATOSPLENIC LESIONS/ 肝病変	3/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	65/ Female/ Caucasian	2	[redacted]-05-10/ [redacted]-05-18	31	9	SLOW ENGRAFTMENT/ 生着遅延	3/N/Y	None	Recovered_with _sequelae

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Patient N*	74/ Male/ Hispanic/Latino	3	[redacted]-09-12/ [redacted]-10-12	120	31	BILATERAL PNEUMONIA/ 肺炎	4/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	43/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-11-06/ [redacted]-02-21	63	108	BCNU PNEUMONITIS/ 肺臓炎	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	40/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-03-03/ [redacted]-03-05	74	3	PULMONARY EMBOLISM/ 肺塞栓症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	45/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-09-02/ [redacted]-09-05	11	4	FEVER/ 発熱	1/N/Y	None	Recovered
[redacted]	57/ Female/ Caucasian	2	[redacted]-09-08/ [redacted]-09-13	46	6	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	2/N/Y	None	Recovered
Patient O*	33/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-12-27/ [redacted]-12-31	85	5	UPPER RESPIRATORY INFECTION/ 上気道感染	2/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-01-17/ [redacted]-01-25	106	9	ORGANIZING PNEUMONIA/ 肺炎	2/N/Y	None	Recovered

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
		3	[redacted]-03-10/ [redacted]-03-20	158	11	EMPYEMA (PULMONARY-RIGHT SIDED PLEURAL EFFUSION/ 蓄膿	3/N/Y	None	Recovered_with_sequelae
[redacted]	61/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-08-16/ [redacted]-09-08	37	24	SEPSIS/ 敗血症	3/N/Y	None	Recovered_with_sequelae
		3	[redacted]-10-02/ [redacted]-11-07	84	37	CONGESTIVE HEART FAILURE/ うっ血性心不全	2/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-11-21/ [redacted]-12-14	134	24	PNEUMONIA/ 肺炎	2/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-01-05/ -	179	-	ANEMIA/ 貧血	3/N/Y	None	Ongoing
Patient Q*	60/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-11-06/ [redacted]-11-10	21	5	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	2/N/Y	None	Recovered
Patient R*	55/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-27	35	9	HYPOTENSION/ 低血圧	4/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-27	35	9	MENTAL STATUS CHANGES/ 精神状態変化	3/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-27	35	9	TACHYCARDIA/ 頻脈	4/N/Y	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
		3	[redacted]-06-22/ [redacted]-06-27	38	6	ENGRAFTMENT SYNDROME/ 生着症候群	4/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-06-22/ [redacted]-06-27	38	6	MULTI-ORGAN FAILURE/ 多臓器不全	4/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-06-22/ [redacted]-06-27	38	6	SEPSIS/ 敗血症	4/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	53/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-12-07/ [redacted]-12-22	156	16	DIARRHEA/ 下痢	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-12-29/ [redacted]-01-08	178	11	C. DIFF COLITIS/ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-01-02/ [redacted]-01-25	182	24	OPHTHALMIC HERPES ZOSTER/ 眼帯状疱疹	3/N/Y	None	Recovered_with_sequelae
[redacted]	70/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-10-11/ [redacted]-10-19	51	9	GRAM NEGATIVE ROD INFECTION/ 細菌感染	3/N/Y	None	Recovered
Patient S*	49/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-10-25/ [redacted]-11-20	37	27	GRAFT VS. HOST GUT/ 急性腸管移植片対宿主病	3/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-11-06/ [redacted]-11-07	49	2	ATRIAL FLUTTER/ 心房粗動	3/N/Y	None	Recovered

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
		3	[redacted]-11-07/ [redacted]-11-20	50	14	BACTEREMIA/ 菌血症	3/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-11-19/ [redacted]-11-20	62	2	CEREBROVASCULAR ACCIDENT/ 脳血管発作	4/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	59/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-08-27/ [redacted]-09-26	29	31	ORAL MUCOSITIS/ 口内炎	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	61/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-04-30/ [redacted]-05-04	41	5	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	49/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-11-01/ [redacted]-11-11	17	11	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered
Patient T*	70/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-09-02/ [redacted]-09-20	89	19	IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONITIS/ 間質性肺疾患	3/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-09-11/ [redacted]-09-20	98	10	MULTI SYSTEM ORGAN FAILURE/ 多臓器不全	3/N/Y	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	51/ Female/ African-American	1	[redacted]-07-23/ [redacted]-08-14	5	23	STAPH/STREP BACTEREMIA W/ ASSOCIATED CUTANEOUS METASTATIC FOCI/ 皮膚転移	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	64/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-05-01/ -	204	-	GRAFT FAILURE AS DEFINED IN SECTION 9.8.1 OF THE PROTOCOL VERSION 3.0/ 血液幹細胞移植生着不全	1/N/Y	None	Ongoing
[redacted]	54/ Female/ Caucasian	1	[redacted]-10-30/ [redacted]-11-03	15	5	THROMBOCYTOPENIA/ 血小板減少症	4/Y/Y	None	Recovered
[redacted]	50/ Female/ Caucasian	1	[redacted]-08-08/ [redacted]-08-09	-1	2	DIZZINESS/ 浮動性めまい	2/Y/Y	None	Recovered
		1	[redacted]-08-08/ [redacted]-08-09	-1	2	HYPOTENSION/ 低血圧	2/Y/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-09-04/ [redacted]-09-10	27	7	FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	58/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-09-02/ [redacted]-09-12	5	11	BACTEREMIA FROM PERM CATH/ カテーテル菌血症	3/N/Y	None	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	69/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-12-10/ [redacted]-12-15	90	6	PULMONARY EMBOLI RIGHT AND LEFT LUNG/ 肺塞栓症	4/N/Y	None	Recovered
[redacted]	52/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-04-24/ [redacted]-04-28	56	5	PNEUMONIA/ 肺炎	2/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-05-11/ [redacted]-05-18	73	8	PNEUMONIA/ 肺炎	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	40/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-04-21/ [redacted]-07-31	130	102	CRANIAL NEUROPATHIES OF UNCERTAIN CAUSE PRESUMABLY IMMUNE MEDIATED/ 脳ニューロパシー	3/N/Y	None	Recovered
Patient V*	63/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-11-08/ [redacted]-12-04	121	27	NECROTIZING RETINITIS/ 壊死性網膜炎	3/N/Y	None	Recovered_with _sequelae
		3	[redacted]-02-01/ [redacted]-02-17	206	17	NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA SECONDARY TO TREATMENT FOR LYMPHOMA/ 急性骨髄性白血病	4/N/Y	None	Patient_died

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	64/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-11-23/ [redacted]-12-06	44	14	DEHYDRATION D/T NAUSEA, VOMITING & C. DIFF COLITIS/ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-11-30/ [redacted]-12-05	51	6	FEBRILE NEUTROPENIA D/T PARA-INFLUENZA & C. DIFF/ 発熱性好中球減少症	2/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-11-30/ [redacted]-03-03	51	94	DIFFUSE ALVEOLAR HEMORRHAGE/ 肺胞出血	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	68/ Female/ Caucasian	2	[redacted]-05-05/ [redacted]-05-13	39	9	FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	2/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-05-16/ [redacted]-07-12	50	58	DIFFUSE ALVEOLAR HEMORRHAGE/ 肺胞出血	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-07-21/ [redacted]-07-28	116	8	INTERSTITIAL LUNG DISEASE/ 間質性肺疾患	2/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-07-21/ [redacted]-07-28	116	8	PNEUMONIA/ 肺炎	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	66/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-04-20/ [redacted]-05-23	94	34	DEEP-VEIN THROMBOSIS/ 深部静脈血栓症	2/N/Y	None	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
		3	[redacted]-04-20/ [redacted]-05-23	94	34	PULMONARY EMBOLISM/ 肺塞栓症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	70/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-06-21/ [redacted]-06-23	37	3	FEVER RELATED TO TRANSFUSION/ 輸血反応	2/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-11-26/ [redacted]-11-27	195	2	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN/ 発熱	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	75/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-12-24/ -	167	-	FUNGAL PNEUMONIA/ 真菌性肺炎	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	46/ Female/ Caucasian	1	[redacted]-06-10/ [redacted]-06-21	-	12	SEIZURE RELATED TO CNS INVOLVEMENT - DISEASE PROGRESSION (NHL IN THE CNS AS CONFIRMED BY LUMBAR PUNC/ 痙攣	3/N/Y	Discontinued	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 10.0 and graded using NCI CTCAE and WHO AE grading scale
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_l_3101_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_j_3101_i.rtf (11JUL2016 - 3:42)

表 73 - SAE の一覧（G + placebo 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	65/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-07-12/ [redacted]-07-18	42	7	ARTERIAL COMPRESSION FROM EDEMA/ 外因性血管圧迫	2/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-07-12/ [redacted]-07-18	42	7	LEFT ARM ARTERIAL SPASM/ 動脈攣縮	2/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-07-12/ [redacted]-07-18	42	7	LEFT SUBCLAVIAN VEIN/AXILLARY VEIN CLOT/ 腋窩静脈血栓症	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	58/ Female/ Caucasian	2	[redacted]-12-10/ [redacted]-01-13	20	35	TRANSFUSION RELATED ACUTE LUNG INJURY/ 輸血関連急性肺障害	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-12-22/ [redacted]-01-17	32	27	FRACTURE SECONDARY TO SEVERE OSTEOPOROSIS & FALL./ 骨粗鬆症性骨折	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	54/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-09-20/ [redacted]-10-01	192	12	HERPES SIMPLEX ENCEPHALITIS/ ヘルペス脳炎	4/N/Y	None	Recovered
[redacted]	49/ Female/ Caucasian	1	[redacted]-09-06/ -	10	-	RIGHT LOWER QUADRANT ABDOMINAL PAIN DUE TO DISEASE PROGRESSION/ 下腹部痛	2/N/Y	None	Patient_died

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	58/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-11-06/ [redacted]-11-23	63	18	COLON PERFORATION DUE TO NECROTIC TUMOR/ 消化器新生物	4/N/Y	None	Recovered_with _sequelae
		3	[redacted]-12-15/ [redacted]-01-09	102	26	PERITONITIS SECONDARY VISCIES RUPTURE(COLON)/ 大腸穿孔	4/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	63/ Female/ Caucasian	3	-/ [redacted]-07-20	-	-	BCNU INDUCED PULMONARY TOXICITY/ 肺毒性	3/N/Y	None	Recovered_with _sequelae
		3	-/ [redacted]-07-20	-	-	CARDIOMYOPATHY/ 心筋症	3/N/Y	None	Recovered_with _sequelae
		3	[redacted]-08-01/ [redacted]-08-21	85	21	PNEUMONIA/ 肺炎	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-09-27/ [redacted]-10-19	142	23	ACUTE AND CHRONIC PNEUMONITIS/ 肺臓炎	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	59/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-09-10/ [redacted]-10-21	27	42	PSEUDOMONAS SEPSIS/ シュードモナス性敗血症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	56/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-10-11/ [redacted]-11-14	23	35	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	3/N/Y	None	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
		2	[redacted]-10-20/ [redacted]-10-24	32	5	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	64/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-11-04/ [redacted]-11-08	26	5	ACUTE RENAL FAILURE/ 急性腎不全	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	54/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-11-24/ [redacted]-01-16	25	54	SEPSIS/ 敗血症	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-11-24/ [redacted]-01-23	25	61	HUMAN HERPES VIRUS 6(HHV 6) ENCEPHALITIS/ ヘルペス脳炎	4/N/Y	None	Recovered_with _sequelae
		3	[redacted]-02-25/ [redacted]-03-14	118	18	ASPIRATION PNEUMONIA/ 嚥下性肺炎	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	46/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-07-07/ [redacted]-07-09	-	3	ATRIAL FIBRILLATION/ 心房細動	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	71/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-08-25/ [redacted]-09-02	26	9	PARIETAL INTRAPARENCHINAL HEMORRHAGE/ 出血	4/N/Y	None	Patient_died

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	55/ Male/ Asian	2	[redacted]-10-17/ [redacted]-10-21	21	5	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	64/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-02-01/ [redacted]-02-06	23	6	NEUTROPENIC FEVER/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	41/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-05-24/ [redacted]-08-21	9	90	PARANASAL SINUSITIS SECONDARY DUE TO PROGRESSIVE DISEASE/ 副鼻腔炎	3/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	40/ Female/ Caucasian	2	[redacted]-06-01/ [redacted]-06-06	17	6	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	66/ Female/ Caucasian	2	[redacted]-09-26/ [redacted]-12-04	21	70	NAUSEA/ 悪心	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	62/ Female/ Caucasian	2	[redacted]-07-15/ [redacted]-01-08	26	178	DILATED CARDIOMYOPATHY/ うっ血性心筋症	3/N/Y	None	Patient_died
		3	[redacted]-12-20/ [redacted]-01-08	184	20	INCREASED WEAKNESS/ 無力症	3/N/Y	None	Patient_died

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
		3	[redacted]-12-20/ [redacted]-01-08	184	20	LEFT UPPER QUADRANT PAIN/ 上腹部痛	3/N/Y	None	Patient_died
[redacted]	67/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-02-24/ [redacted]-03-30	145	35	VARICELLA ZOSTER VIRUS/ 帯状疱疹	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	69/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-12-10/ [redacted]-12-19	166	10	HERPES ZOSTER/ 帯状疱疹	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	54/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-09-09/ [redacted]-09-13	40	5	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN/ 発熱	1/N/Y	None	Recovered
[redacted]	55/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-08-01/ [redacted]-08-01	-	1	ATRIAL FIBRILLATION/ 心房細動	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	63/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-07-10/ [redacted]-07-17	42	8	BACTEREMIA/ 菌血症	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-08-28/ [redacted]-09-11	91	15	KLEBSIELLA PNEUMONIAC BACTEREMIA/ クレブシエラ性菌血症	3/N/Y	None	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	70/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-11-26/ [redacted]-12-21	54	26	C-DIFFICILE COLITIS/ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	70/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-09-06/ [redacted]-09-17	23	12	DIVERTICULITIS/ 憩室炎	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	54/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-11-14/ [redacted]-11-28	57	15	C DIFF (COLITIS)/ クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-11-14/ [redacted]-11-28	57	15	STAPH AUREUS (LINE INFECTION)/ カテーテル関連感染	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-11-14/ [redacted]-11-28	57	15	URINARY TRACT INFECTION/ 尿路感染	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	55/ Female/ Caucasian	1	[redacted]-06-14/ [redacted]-06-14	3	1	NON-ISCHEMIC CHEST PAIN/ 非心臓性胸痛	2/Y/Y	Discontinued	Recovered
[redacted]	47/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-08-05/ [redacted]-08-11	32	7	ECOLI SEPSIS/ 大腸菌性敗血症	3/N/Y	None	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	64/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-25	28	7	NEUTROPENIA/ 好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-27	28	9	DEHYDRATION/ 脱水	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-27	28	9	DIARRHEA/ 下痢	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-07-05/ [redacted]-07-10	44	6	PNEUMONIA/ 肺炎	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-07-21/ [redacted]-07-24	60	4	HYPOGLYCEMIA/ 低血糖症	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-10-05/ [redacted]-10-07	136	3	NON-ST SEGMENT ELEVATION-MYOCARDIAL INFARCTION/ 急性心筋梗塞	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	57/ Female/ Caucasian	3	[redacted]-06-30/ [redacted]-07-07	88	8	FEVER OF UNKNOWN ETIOLOGY/ 発熱	2/N/Y	None	Recovered
[redacted]	41/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-08-31/ [redacted]-09-13	24	14	SEIZURE SECONDARY TO BRAIN METASTASIS/ 中枢神経系転移	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	63/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-08-07/ [redacted]-08-10	21	4	FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	3/N/Y	None	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
		3	[redacted]-01-17/ [redacted]-02-12	184	27	SMALL BOWEL PERFORATION/ 小腸穿孔	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	70/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-10-02/ [redacted]-10-05	21	4	FEBRILE NEUTROPENIA DUE TO BACTEREMIA/ 菌血症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	58/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-12-29/ [redacted]-01-05	25	8	GRAM NEGATIVE SEPSIS/ 細菌性敗血症	4/N/Y	None	Recovered
		1	[redacted]-01-12/ [redacted]-02-02	39	22	GRAM NEGATIVE SEPSIS/ 細菌性敗血症	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	57/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-09-16/ [redacted]-09-21	26	6	ENGRAFTMENT SYNDROME/ 生着症候群	3/N/Y	None	Recovered
[redacted]	59/ Male/ Caucasian	2	[redacted]-09-12/ [redacted]-10-04	36	23	BILATERAL PULMONARY EMBOLISM/ 肺塞栓症	3/N/Y	None	Recovered
		2	[redacted]-09-12/ [redacted]-10-04	36	23	PNEUMONITIS/ 肺臓炎	3/N/Y	None	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	74/ Male/ Caucasian	3	[redacted]-09-05/ [redacted]-09-18	71	14	POSSIBLE DELAYED CHEMOTHERPY TOXICITY (ABDOMINAL PAIN)/ 薬物毒性	3/N/Y	None	Recovered
		3	[redacted]-10-02/ [redacted]-10-12	98	11	SMALL BOWEL OBSTRUCTION/ 小腸閉塞	3/N/Y	None	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 10.0 and graded using NCI CTCAE and WHO AE grading scale
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_l_3101_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_j_3101_i.rtf (11JUL2016 - 3:42)

表 74 - SAE の一覧（G 単独群）－安全性解析対象集団（ACT12781 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Relationship to (P/G)/ Seriousness	Action taken with IP (P/G)	Outcome
[redacted]	65/ Male/ Asian	[redacted]-02-02/ [redacted]-03-12	4	39	HYPOXIA/ 低酸素症	3/N/Y/Y	Not Applicable/ Not Applicable	Recovered/Resolved
		[redacted]-02-02/ [redacted]-03-12	4	-	HYPOXIA/ 低酸素症	3/N/Y/Y	Not Applicable/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted]	54/ Male/ Asian	[redacted]-01-10/ -	31	-	AGGRAVATED NHL(DISEASE PROGRESSION)/ 疾患進行	3/N/N/Y	Not Applicable/ Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
		[redacted]-01-10/ -	31	-	AGGRAVATED NHL(DISEASE PROGRESSION)/ 疾患進行	3/N/N/Y	Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 18.1 and graded using NCI CTCAE
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_l_nhl.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_j_nhl_x.rtf (10JUN2016 - 2:25)

表 75 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Treatment phase Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Group B(NHL G-CSF+AMD3100 160mcg crossover G-CSF)	[redacted]	63/Female/ Caucasian	2		[redacted]-05-05/ -/ [redacted]-06-17	44days	REFRACTORY SEPSIS/ 敗血症	Severe/Y/N/ Y	None	Died
			3		[redacted]-06-16/ -/ [redacted]-06-17	2days	REFRACTORY HYPOTENSION/ 低血圧	Severe/Y/N/ Y	None	Died
Group D(NHL G-CSF crossover G-CSF+AMD3100 160mcg)	[redacted]	61/Female/ Caucasian	1	G/10	[redacted]-04-01/ -/ [redacted]-04-07	7days	LEFT INTERNAL JUGULAR DEEP VEIN THROMBOSIS/ 頚静脈血栓症	Moderate/Y/ N/Y	None	Recovered
Group F(NHL G-CSF+AMD3100 240mcg crossover G-CSF)	[redacted]	50/Female/ Caucasian	2		[redacted]-06-14/ -/ [redacted]-07-02	19days	NEUTROPENIC COLITIS/ 好中球減少性大腸炎	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Treatment phase Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
			2		[redacted]-07-05/ -/ [redacted]-07-11	7days	INFECTION AT TUNNELLED CATHETER/ カテーテル留置部位感染	Severe/N/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	49/Female/ Caucasian	3		[redacted]-07-02/ -/ [redacted]-07-08	7days	GASTROENTERITIS / 胃腸炎	Severe/N/N/Y	None	Recovered
Group G(MMG-CSF crossover G-CSF+AMD3100 240mcg)	[redacted]	55/Male/ African-American	1	G/2	[redacted]-09-15/ -/ [redacted]-09-15	<1 day	ABDOMINAL PAIN/ 腹痛	Mild/N/N/Y	None	Recovered
Group H(NHLG-CSF crossover G-CSF+AMD3100 240mcg)	[redacted]	59/Male/ Hispanic/ Latino	1	G/-1	[redacted]-10-18/ -/ -		WORSENING OF HEMATURIA/ 血尿	Mild/N/N/Y	None	Ongoing

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Treatment phase Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
			1	G/-	-/ -/ [redacted]-12-01		WORSENING HEMATURIA/ 血尿	Severe/N/N/ Y	None	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
The initial day of study day is defined as the date of third or fourth dose G-CSF administration at the run-in for the first or crossover phase.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_sae_l_2101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_2101_x.rtf (27AUG2015 - 8:08)

表 76 - SAE の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Proven poor mobilizers/240 µg/kg	[redacted]	70/Female / Caucasian	2	105	[redacted]-09-25/ -/ [redacted]-10-01	7days	SEPTICEMIA/ 敗血症	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered
	[redacted]	52/Male/ Caucasian	2	40	[redacted]-07-29/ -/ [redacted]-08-07	10days	FEVER/ 発熱	Mild/N/N/Y	None	Recovered
			2	40	[redacted]-07-29/ -/ [redacted]-08-07	10days	PNEUMONIA/ 肺炎	Severe/N/N/ Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	60/Female / Caucasian	3	43	[redacted]-11-07/ -/ [redacted]-11-07	<1 day	ATRIAL FIBRILLATION/ 心房細動	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered
			3	43	[redacted]-11-07/ -/ [redacted]-11-13	7days	NON Q WAVE MYOCARDIAC INFARCTION/ 心筋梗塞	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered
	[redacted]	62/Female / Caucasian	2	53	[redacted]-01-26/ -/ [redacted]-02-03	9days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
			2	53	[redacted]-01-26/ -/ [redacted]-02-17	23days	FLUID OVERLOAD/ 水分過負荷	Moderate/Y/ N/Y	None	Died
			2	53	[redacted]-01-26/ -/ [redacted]-02-17	23days	PNEUMONITIS/ 肺臓炎	Severe/Y/N/ Y	None	Died
			2	53	[redacted]-01-26/ -/ [redacted]-02-17	23days	PULMONARY EDEMA/ 肺水腫	Severe/Y/N/ Y	None	Died
			3	62	[redacted]-02-04/ -/ [redacted]-02-17	14days	MYOCARDIAL INFARCT/ 心筋梗塞	Severe/Y/N/ Y	None	Died
			3	62	[redacted]-02-04/ -/ [redacted]-02-17	14days	RENAL FAILURE/ 腎不全	Severe/Y/N/ Y	None	Died

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
			3	62	[redacted]-02-04/ -/ [redacted]-02-17	14days	RESPIRATORY FAILURE/ 呼吸不全	Severe/Y/N/ Y	None	Died
			3	75	[redacted]-02-17/ -/ [redacted]-02-17	<1 day	MASSIVE CEREBRAL INFARCT/ 脳梗塞	Severe/Y/N/ Y	None	Died
Predicted poor mobilizers/240 µg/kg	[redacted]	51/Male/ Caucasian	3	52	[redacted]-07-03/ -/ [redacted]-07-12	10days	PNEUMONIA BILATERAL LOWER LOBES/ 肺炎	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
			4	122	[redacted]-09-11/ -/ [redacted]-09-16	6days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
			4	122	[redacted]-09-11/ -/ [redacted]-10-17	37days	PNEUMONIA BILATERAL LOWER LOBES/ 肺炎	Moderate/N/ N/Y	None	Recovered
			5	128	[redacted]-09-17/ -/ [redacted]-02-05	872days	INFLAMATORY POLYRADICULOPATHY RELATED TO WEST NILE VIRUS/ ウエストナイルウイルス感染	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered W/Sequelae

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
			5	213	[redacted]-12-11/ -/ [redacted]-01-14	35days	PNEUMONIA/ 肺炎	Moderate/N/ N/Y	None	Recovered
	[redacted]	70/Female / Caucasian	4	111	[redacted]-09-30/ -/ [redacted]-09-30	<1 day	ATRIAL FIBRILLATION RAPID VENTRICULAR RESPONSE/ 心房細動	Moderate/N/ N/Y	None	Recovered
	[redacted]	48/Male/ Caucasian	4	100	[redacted]-09-19/ -/ [redacted]-09-25	7days	COAGULASE NEGATIVE STAPH BACTEREMIA/ ブドウ球菌性菌血症	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
			4	100	[redacted]-09-19/ -/ [redacted]-09-27	9days	MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
			4	100	[redacted]-09-19/ -/ [redacted]-09-29	11days	CYTOPENIA/ 汎血球減少症	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
			5	232	[redacted]-01-29/ -/ [redacted]-02-01	4days	SEPSIS/ 敗血症	Moderate/N/ N/Y	None	Recovered
			5	232	[redacted]-01-29/ -/ [redacted]-02-02	5days	ACUTE RENAL FAILURE/ 急性腎不全	Moderate/N/ N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	48/Male/ Caucasian	3	443	[redacted]-01-21/ -/ [redacted]-01-21	<1 day	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION/ 疾患進行	Severe/Y/N/ Y	None	Died

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_sae_l_2102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_2102_x.rtf (27AUG2015 - 8:08)

表 77 - SAE の一覧ー安全性解析対象集団（AMD3100-C201 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
NHL/240 µg/kg	[redacted]	67/Male/ Caucasian	2	44	[redacted]-04-01/ -/ [redacted]-05-03	33days	FEBRILE NEUTROPENIA/ 発熱性好中球減少症	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered
			2	44	[redacted]-04-01/ -/ [redacted]-05-03	33days	RESPIRATORY DISTRESS/ 呼吸窮迫	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered
			2	44	[redacted]-04-01/ -/ [redacted]-05-03	33days	SEPSIS/ 敗血症	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	67/Female / Caucasian	1	2	[redacted]-02-11/ -/ [redacted]-02-12	2days	PORT PLACEMENT BLEED/ カテーテル留置部位出血	Moderate/N/ N/Y	None	Recovered
			2	25	[redacted]-03-06/ -/ [redacted]-06-13	100days	ISCHEMIC BOWEL/ 腸管虚血	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered W/Sequelae
			3	127	[redacted]-06-16/ -/ [redacted]-06-29	14days	DISPLACED SUBCAPITAL HIP FRACTURE/ 股関節部骨折	Severe/N/N/ Y	None	Recovered W/Sequelae
			3	193	[redacted]-08-21/ -/ [redacted]-08-22	2days	SMALL BOWEL OBSTRUCTION/ 小腸閉塞	Moderate/Y/ N/Y	None	Recovered
MM/240 µg/kg	[redacted]	69/Male/ Asian	3	100	[redacted]-09-23/ -/ [redacted]-11-22	61days	FACIAL NERVE PALSY/ 顔面神経麻痺	Moderate/N/ N/Y	None	Recovered
			3	100	[redacted]-09-23/ -/ [redacted]-01-16	481days	INFLAMMATORY ROSACEA (RASH)/ 酒さ	Moderate/N/ N/Y	None	Recovered
	[redacted]	59/Male/ Caucasian	2	21	[redacted]-10-05/ -/ [redacted]-11-01	28days	SEVERE MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/N/ Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
			3	167	[redacted]-02-28/ -/ [redacted]-03-17	18days	ANTIBIOTIC RASH TO BODY/ 薬物過敏症	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
			3	167	[redacted]-02-28/ -/ [redacted]-03-17	18days	DEHYDRATION/ 脱水	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
			3	167	[redacted]-02-28/ -/ [redacted]-03-17	18days	HYPOTENSION/ 低血圧	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
			3	167	[redacted]-02-28/ -/ [redacted]-03-17	18days	SEVERE MUCOSITIS/ 粘膜の炎症	Severe/N/N/ Y	None	Recovered
	[redacted]	47/Male/ Caucasian	2	34	[redacted]-05-31/ -/ [redacted]-10-04	127days	ONCOCYTIC RENAL CELL NEOPLASM/ 腎膨大細胞腫	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered
			3	44	[redacted]-06-10/ -/ [redacted]-06-28	19days	PARAINFLUENZA VIRUS DETECTION/ パラインフルエンザウイルス感染	Moderate/N/ N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	67/Female / Caucasian	1	3	[redacted]-10-15/ -/ [redacted]-11-03	20days	COAG NEGATIVE STAPH BACTEREMIA CENTRAL VENOUS CATHETER ENTRANCE/ カテーテル菌血症	Moderate/N/N/Y	None	Recovered
			2	45	[redacted]-11-26/ -/ [redacted]-12-11	16days	DIARRHEA/ 下痢	Severe/N/N/Y	None	Recovered
			2	45	[redacted]-11-26/ -/ [redacted]-12-11	16days	NAUSEA/ 悪心	Severe/N/N/Y	None	Recovered
			2	45	[redacted]-11-26/ -/ [redacted]-12-11	16days	VOMITING/ 嘔吐	Severe/N/N/Y	None	Recovered
	[redacted]	63/Male/ Caucasian	1	1	[redacted]-07-13/ -/ [redacted]-07-15	3days	BLEEDING POST CENTRAL LINE INSERTION/ カテーテル留置部位出血	Mild/N/N/Y	None	Recovered
			1	1	[redacted]-07-13/ -/ [redacted]-07-15	3days	PAIN POST CENTRAL LINE INSERTION/ カテーテル留置部位疼痛	Mild/N/N/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	64/Female / Caucasian	3	51	[redacted]-10-27/ -/ [redacted]-11-17	22days	PERICARDIAL EFFUSION SECONDARY TO MYOCARDIAL INFARCTION/ 心筋梗塞	Severe/Y/N/ Y	None	Recovered W/Sequelae

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_sae_l_c201.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_c201_x.rtf (27AUG2015 - 8:09)

表 78 - SAE の一覧（Period 1）ー安全性解析対象集団（MOZ00808 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
NHL/240 µg/kg	[redacted]	60/Male/ Hispanic/ Latino(WHITE)	1	4	[redacted]-06-24/ -/ [redacted]-06-26	3days	MAGNESIUM LOW/ 血中マグネシウム減少	Moderate/Y/ Y	Treatment Discontinued	Recovered
MM/240 µg/kg	[redacted]	71/Male/ Not hispanic or latino(W HITE)	1	21	[redacted]-12-21/ -/ [redacted]-12-31	11days	MYOCARDIAL INFARCTION/ 心筋梗塞	Severe/Y/Y	None	Recovered
	[redacted]	59/Male/ Not hispanic or latino(W HITE)	1	165	[redacted]-12-03/ -/ [redacted]-12-15	13days	HICKMAN LINE INFECTION/ 医療機器関連感染	Moderate/N/ Y	None	Recovered
	[redacted]	47/Female / Not hispanic or latino(W HITE)	1	115	[redacted]-10-20/ -/ [redacted]-12-30	72days	MYELOMA RELAPSE/ 再発ミエローマ	Severe/Y/Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
			1	186	[redacted]-12-30/ -/ [redacted]-04-05	97days	MANDIBULAR PLASMACYTOMA (RECURRENCE) (WORSENING OF MYELOMA RELAPSE)/ 再発ミエローマ	Death/N/Y	None	Died
	[redacted]	52/Male/ Not hispanic or latino(WHITE)	1	7	[redacted]-08-16/ -/ [redacted]-08-17	2days	RIGHT POPLITEAL DEEP VEIN THROMBOSIS/ 深部静脈血栓症	Mild/N/Y	None	Recovered With Sequelae

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 13.1 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_sae_l_0808.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_0808_x.rtf (27AUG2015 - 8:09)m

表 79 - SAE の一覧ー安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-th reatning/Rel ationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Group 1-Cohort 2/ NHL-240 µg/kg	[redacted]	54/Male/ Caucasian	65	[redacted]-01-09/ -/ -		ENGRAFTMENT FAILURE/ 血液幹細胞移植生着不全	Moderate/Y/N/ Y	None	Ongoing
Group 1-Cohort 3/ NHL-320 µg/kg	[redacted]	66/Male/ Caucasian	131	[redacted]-05-16/ -/ [redacted]-05-16	<1 day	RELAPSE DIFFUSE LARGE B CELL NON HODGKINS LYMPHOMA/ 疾患進行	Severe/Y/N/Y	None	Died
Group 2-Cohort 1/ MM-160 µg/kg	[redacted]	61/Male/ Caucasian	13	[redacted]-09-09/ -/ -		CONGESTIVE CARDIAC FAILURE/ うっ血性心不全	Mild/N/N/Y	None	Ongoing
			35	[redacted]-10-01/ -/ [redacted]-10-30	30days	MULTI - ORGAN FAILURE/ 多臓器不全	Severe/Y/N/Y	None	Died
Group 2-Cohort 2/ MM-240 µg/kg	[redacted]	60/Female/ Caucasian	50	[redacted]-11-26/ -/ [redacted]-12-20	25days	GRAFT DELAY/ 生着遅延	Moderate/N/N/ Y	None	Recovered

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-th reatning/Rel ationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
	[redacted]	64/Male/ African-American	17	[redacted]-01-18/ -/ [redacted]-01-24	7days	LEFT LOWER LOBE PNEUMONIA/ 大葉性肺炎	Mild/N/N/Y	None	Recovered
			17	[redacted]-01-18/ -/ [redacted]-01-24	7days	BACTEREMIA/ 菌血症	Mild/N/N/Y	None	Recovered
			17	[redacted]-01-18/ -/ [redacted]-01-24	7days	URINARY TRACT INFECTION/ 尿路感染	Mild/N/N/Y	None	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale

Relationship to P:P=Plerixafor

Note: SAEs of "engraftment failure" and "graft delay" reported for patients [redacted] and [redacted] respectively were reported outside of the specified 30 days post-plerixafor injection, so the SAEs were excluded from summary table.

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_sae_l_1004.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_1004_x.rtf (27AUG2015 - 8:07)

表 80 - SAE の一覧（体重換算用量群）－安全性解析対象集団（MOZ11809 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Relationship to (P/G)/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	50/ Male/ Asian	[redacted]-01-10/ [redacted]-03-01	8	51	PROGRESSIVE DISEASE FOR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA/ びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	3/N/N/Y	Not Applicable	Recovered / Resolved
[redacted]	36/ Male/ Asian	[redacted]-03-30/ [redacted]-04-19	3	21	PLEURAL EFFUSION SECONDARY TO DISEASE PROGERESSION/ 胸水	2/N/N/Y	Dose Not Changed	Recovered / Resolved
		[redacted]-03-30/ [redacted]-04-19	3	21	PROGRESSIVE DISEASE FOR PRE-EXISTING NON HODGKINS LYMPHOMA/ 非ホジキンリンパ腫	2/N/N/Y	Dose Not Changed	Recovered / Resolved
[redacted]	20/ Female/ Asian	[redacted]-07-27/ [redacted]-08-11	5	16	CELLULITIS/ 蜂巣炎	3/N/N/Y	Dose Not Changed	Recovered / Resolved

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 15.1 and graded using NCI CTCAE
Relationship to (P/G):P=Plerixafor, G=Filgrastim
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_l_11809.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_j_11809_x.rtf (16JUN2016 - 6:28)m

表 81 - SAE の一覧ー安全性解析対象集団（AMD3100-1003 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Study day (days)	Start date/ Serious date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-th reatning/Rel ationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Group B/160 µg/kg	[redacted]	30/Female/ Caucasian	1	[redacted]-04-29/ -/ [redacted]-04-29	<1 day	HEADACHE/ 頭痛	Moderate/N/Y/ Y	None	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_sae_l_1003.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_sae_l_1003_x.rtf (27AUG2015 - 8:07)

7.5 投与中止に至った有害事象

表 82 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Actual dose level	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
G+Plerixafor/240 µg/kg	[redacted]	57/Male/ Caucasian	G+Plerixafor/240 µg/kg	1	4	[redacted]-10-02/ [redacted]-10-06	5days	DIARRHEA/ 下痢	Moderate/Y/N	Discontinued	Recovered
				1	7	[redacted]-10-05/ [redacted]-10-06	2days	FATIGUE/ 疲労	Moderate/N/N	Discontinued	Recovered
G+Placebo	[redacted]	45/Female/ Hispanic/ Latino	G+Placebo	1	7	[redacted]-06-29/ [redacted]-07-10	12days	ENLARGED SPLEEN/ 脾腫	Moderate/N/N	Discontinued	Recovered
	[redacted]	41/Male/ Caucasian	G+Placebo	1	4	[redacted]-01-02/ [redacted]-01-06	5days	NAUSEA/ 悪心	Mild/Y/N	Discontinued	Recovered
				1	6	[redacted]-01-04/ [redacted]-01-06	3days	ABDOMINAL PAIN AND CRAMPS/ 腹痛	Mild/Y/N	Discontinued	Recovered
				1	6	[redacted]-01-04/ [redacted]-01-06	3days	VOMITING/ 嘔吐	Mild/Y/N	Discontinued	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_discont_l_3102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_discont_l_3102_x.rtf (27AUG2015 - 8:06)

表 83 - 投与中止に至った有害事象の一覧（G + plerixafor 群） ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	51/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-09-12/ [redacted]-09-12	-1	1	ABDOMINAL CRAMPS/ 腹痛	2/Y/N	Discontinued	Recovered
		1	[redacted]-09-12/ [redacted]-09-12	-1	1	DIARRHEA/ 下痢	2/Y/N	Discontinued	Recovered
		1	[redacted]-09-12/ [redacted]-09-12	-1	1	NAUSEA/ 悪心	1/Y/N	Discontinued	Recovered
		1	[redacted]-09-12/ [redacted]-09-12	-1	1	SWELLING UNDER BOTH EYES/ 眼部腫脹	1/Y/N	Discontinued	Recovered
		1	[redacted]-09-12/ [redacted]-09-12	-1	1	TINGLING OF LIPS AND FACE/ 錯感覚	1/Y/N	Discontinued	Recovered
[redacted]	59/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-06-22/ [redacted]-06-30	3	9	HICKMAN LINE INFECTION/ 中心静脈カテーテル感染	2/N/N	Discontinued	Recovered

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	46/ Female/ Caucasian	1	[redacted]-06-10/ [redacted]-06-21	-	12	SEIZURE RELATED TO CNS INVOLVEMENT - DISEASE PROGRESSION (NHL IN THE CNS AS CONFIRMED BY LUMBAR PUNC/ 痙攣	3/N/Y	Discontinued	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 10.0 and graded using NCI CTCAE and WHO AE grading scale
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_I_3101_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_discont_I_3101_i.rtf (11JUL2016 - 3:43)

表 84 - 投与中止に至った有害事象の一覧（G + placebo 群）－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/ Related to study drug/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
[redacted]	68/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-01-24/ [redacted]-01-28	1	5	ATRIAL FIBRILLATION/ 心房細動	2/Y/N	Discontinued	Recovered_with _sequelae
[redacted]	55/ Female/ Caucasian	1	[redacted]-06-14/ [redacted]-06-14	3	1	NON-ISCHEMIC CHEST PAIN/ 非心臓性胸痛	2/Y/Y	Discontinued	Recovered
[redacted]	50/ Male/ Caucasian	1	[redacted]-03-03/ [redacted]-03-08	-4	6	BONE PAIN/ 骨痛	1/N/N	Discontinued	Recovered
		1	[redacted]-03-06/ [redacted]-03-09	-1	4	FEVER/ 発熱	1/Y/N	Discontinued	Recovered
		1	[redacted]-03-07/ [redacted]-03-08	1	2	CHILLS/ 悪寒	1/N/N	Discontinued	Recovered
		1	[redacted]-03-07/ [redacted]-03-09	1	3	NAUSEA/ 悪心	1/Y/N	Discontinued	Recovered
		1	[redacted]-03-08/ [redacted]-03-08	2	1	VOMITING/ 嘔吐	1/Y/N	Discontinued	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 10.0 and graded using NCI CTCAE and WHO AE grading scale
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_l_3101_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_discont_l_3101_i.rtf (11JUL2016 - 3:43)

表 85 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（ACT12781 試験）

Patient number	Age/Sex/ Race	Start date/ End date of AE	Study day (days)	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem	Grade/ Relationship to (P/G)/ Seriousness	Action taken with IP (P/G)	Outcome
G + plerixafor 群								
[redacted]	60/ Male/ Asian	[redacted]-02-25/ [redacted]-03-08	7	13	PLATELET COUNT DECREASED (48X10E9/L)/ 血小板数減少	2/N/Y/N	Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
G 単独群								
[redacted]	65/ Male/ Asian	[redacted]-02-02/ [redacted]-03-12	4	-	HYPOXIA/ 低酸素症	3/N/Y/Y	Not Applicable/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted]	70/ Male/ Asian	[redacted]-03-26/ [redacted]-04-08	7	14	FATIGUE/ 疲労	2/N/Y/N	Not Applicable/ Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted]	54/ Male/ Asian	[redacted]-01-10/ -	31	-	AGGRAVATED NHL(DISEASE PROGRESSION)/ 疾患進行	3/N/N/Y	Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved

Note: Adverse events are reported using MEDDRA 18.1 and graded using NCI CTCAE
(P/G):P=Plerixafor, G=Filgrastim
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_l_nhl.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_discont_l_j_nhl_x.rtf (10JUN2016 - 2:25)m

表 86 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Treatment phase Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Group B(NHL G-CSF+AMD3100 160mcg crossover G-CSF)	[redacted]	60/Male/ Caucasian	1	G + Plerixafor/-1	[redacted]-05-31/ [redacted]-06-03	4days	BACTEREMIA/ 菌血症	Moderate/N/ Y/N	Treatment Discontinued	Recovered
			1	G + Plerixafor/-1	[redacted]-05-31/ [redacted]-06-03	4days	COUGH/ 咳嗽	Mild/N/N/N	Treatment Discontinued	Recovered
			1	G + Plerixafor/-1	[redacted]-05-31/ [redacted]-06-03	4days	PHARYNX RED/ 咽頭紅斑	Mild/N/N/N	Treatment Discontinued	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
The initial day of study day is defined as the date of third or fourth dose G-CSF administration at the run-in for the first or crossover phase.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_discont_l_2101.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_discont_l_2101_x.rtf (27AUG2015 - 8:05)

表 87 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/ Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Proven poor mobilizers/240 µg/kg	[redacted]	70/Female / Caucasian	1	6	[redacted]-06-18/ [redacted]-06-29	12days	SWEATING/ 多汗症	Mild/N/N/N	Treatment Discontinued	Recovered
			1	7	[redacted]-06-19/ -		(R) BUNDLE BRANCH BLOCK/ 右脚ブロック	Mild/N/N/N	Treatment Discontinued	Ongoing
			1	7	[redacted]-06-19/ [redacted]-06-19	<1 day	BRADYCARDIA/ 徐脈	Mild/N/N/N	Treatment Discontinued	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.0 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_discont_l_2102.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_discont_l_2102_x.rtf (27AUG2015 - 8:05)

表 88 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（MOZ00808 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Period	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
NHL/240 µg/kg	[redacted]	60/Male/ Hispanic/ Latino(WHITE)	1	4	[redacted]-06-24/ [redacted]-06-26	3days	MAGNESIUM LOW/ 血中マグネシウム減少	Moderate/Y/ Y	Treatment Discontinued	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 13.1 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_discont_l_0808.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_discont_l_0808_x.rtf (27AUG2015 - 8:06)

表 89 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Life-threatning/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
Group 1-Cohort 3/ NHL-320 µg/kg	[redacted]	55/Male/ Caucasian	-2	[redacted]-01-12/ -		ABDOMINAL PAIN/ 腹痛	Moderate/N/N/ N	Tx Discontinued	Ongoing
			8	[redacted]-01-21/ -		JAUNDICE/ 黄疸	Moderate/N/N/ N	Tx Discontinued	Ongoing

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
This line has been added since AE overview has 1 subject. (by Eguchi)
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_discont_l_1004.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_discont_l_1004_x.rtf (27AUG2015 - 8:05)

表 90 - 投与中止に至った有害事象の一覧－安全性解析対象集団（MOZ00707 試験）

Treatment group/ dose level	Patient number	Age/Sex/ Race	Treatment phase Study day (days)	Start date/ End date	Duration (days)	AE diagnosis / Preferred tem (Japanese)	Grade/Relationship to P/ Seriousness	Action taken with IP	Outcome
BDAC	[redacted]	36/Male/ Not hispanic or latino(WHITE)	D/1	[redacted]-05-29/ [redacted]-05-30	2days	ORTHOSTATIC HYPOTENSION/ 起立性低血圧	Moderate/Y/ N	Study Drug Discontinued	Recovered
DCBA	[redacted]	23/Female / Not hispanic or latino(WHITE)	D/1	[redacted]-05-22/ [redacted]-05-22	<1 day	POSTURAL SYNCOPE/ 失神	Moderate/Y/ N	Study Drug Discontinued	Recovered

Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.1 and graded using NCI CTC and WHO AE grading scale
Relationship to P:P=Plerixafor
There is no life threatement AEs.
Treatment:A=400 mg PO moxifloxacin,B=placebo,C=240 mcg/kg SC plerixafor,D=400 mcg/kg SC plerixafor
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_discont_l_0707.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_discont_l_0707_x.rtf (27AUG2015 - 8:06)

7.6 市販後データ

表 91 - 海外で市販後に報告された副作用（2014 年 12 月 15 日まで）

SOC MedDRA PT	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory				
	Serious		Non-serious		Total spontaneous, incl. Literature and Regulatory
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative
血液およびリンパ系障害					
貧血		1			1
骨髄機能不全		1			1
発熱性好中球減少症		1			1
溶血				1	1
溶血性貧血		1			1
白血球増加症		4	1	2	6
リンパ節症				6	6
好中球減少症		1			1
汎血球減少症				1	1
赤血球異常				1	1
脾腫		1			1
血小板減少症		2		2	4
血栓性微小血管症		4			4
血液およびリンパ系障害 Sub-total reaction		**16**	**1**	**13**	**29**
血液およびリンパ系障害 Sub-total case		**16**	**1**	**13**	**29**
心臓障害					
急性冠動脈症候群	1	1			1
心房細動	1	1			1
徐脈		1			1
心アミロイドーシス		1			1
心停止		1			1
心障害		1			1
心原性ショック		1			1
心筋梗塞		2			2
洞性頻脈				1	1
心室性期外収縮				1	1
心室性頻脈		1			1
心臓障害 Sub-total reaction	**2**	**10**		**2**	**12**

2.7.4 臨床的安全性
plerixafor

SOC MedDRA PT	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory				
	Serious		Non-serious		Total spontaneous, incl. Literature and Regulatory
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative
心臓障害 Sub-total case	**2**	**8**		**2**	**10**
眼障害					
眼そう痒症				1	1
眼窩周囲浮腫				1	1
視力障害			1	1	1
眼障害 Sub-total reaction			**1**	**3**	**3**
眼障害 Sub-total case			**1**	**3**	**3**
胃腸障害					
腹部不快感				1	1
腹痛		3	1	7	10
上腹部痛		1	1	5	6
腹水		1			1
下痢	3	8	10	36	44
口内乾燥				2	2
放屁			1	1	1
胃腸障害				3	3
胃腸出血		1			1
血便排泄				1	1
口の感覚鈍麻				3	3
腸管虚血		1			1
悪心	3	5	3	16	21
嚥下痛				1	1
口腔そう痒症				2	2
口の錯感覚		1		3	4
亜イレウス		1			1
嘔吐	2	6	5	8	14
胃腸障害 Sub-total reaction	**8**	**28**	**21**	**89**	**117**
胃腸障害 Sub-total case	**4**	**16**	**12**	**53**	**68**
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	1	3		1	4
胸痛	1	1		1	2
悪寒		3			3
泣き				2	2
死亡	1	6			6
疾患進行		12			12
薬効欠如		4	9	31	35

SOC MedDRA PT	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory				
	Serious		Non-serious		Total spontaneous, incl. Literature and Regulatory
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative
顔面浮腫			1	1	1
顔面痛				1	1
疲労		1			1
インフルエンザ様疾患			1	2	2
注射部位紅斑				7	7
注射部位そう痒感				4	4
注射部位発疹				4	4
注射部位反応				2	2
注射部位蕁麻疹			2	3	3
倦怠感	2	2		1	3
医療機器合併症		1			1
粘膜の炎症		2		1	3
多臓器不全		1			1
疼痛	1	1			1
製品色調の問題			1	1	1
発熱	1	4	1	3	7
心突然死		1			1
治療効果減弱			14	78	78
治療不成功				1	1
一般・全身障害および投与部位の状態 Sub-total reaction	**7**	**42**	**29**	**144**	**186**
一般・全身障害および投与部位の状態 Sub-total case	**6**	**37**	**28**	**132**	**168**
肝胆道系障害					
肝不全		1			1
黄疸				1	1
肝障害		1			1
肝胆道系障害 Sub-total reaction		**2**		**1**	**3**
肝胆道系障害 Sub-total case		**2**		**1**	**3**
免疫系障害					
急性移植片対宿主病	1	1			1
アナフィラキシー反応	1	2			2
アナフィラキシーショック		2			2
移植片対宿主病		1			1
過敏症		3		1	4
移植拒絶反応		1			1
免疫系障害 Sub-total reaction	**2**	**10**		**1**	**11**

2.7.4 臨床的安全性
plerixafor

SOC MedDRA PT	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory				
	Serious		Non-serious		Total spontaneous, incl. Literature and Regulatory
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative
免疫系障害 Sub-total case	**2**	**10**		**1**	**11**
感染症および寄生虫症					
赤痢				1	1
心内膜炎		1			1
帯状疱疹		1			1
感染		3			3
無菌性髄膜炎	1	1			1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎		1			1
肺炎		2			2
敗血症		7			7
ウイルス感染				1	1
感染症および寄生虫症 Sub-total reaction	**1**	**16**		**2**	**18**
感染症および寄生虫症 Sub-total case	**1**	**15**		**2**	**17**
傷害、中毒および処置合併症					
血液幹細胞採取不十分		2	2	26	28
血液幹細胞移植不全		1	1	1	2
生着遅延		2			2
薬剤誤投与				2	2
処方過誤		1			1
血液幹細胞移植生着不全		2			2
規定量以上の投与			1	1	1
不適切な投与計画での薬剤の投与				2	2
職業性製品曝露				2	2
過量投与				1	1
処置合併症		3		4	7
脾破裂		2			2
過少量投与				1	1
傷害、中毒および処置合併症 Sub-total reaction		**13**	**4**	**40**	**53**
傷害、中毒および処置合併症 Sub-total case		**13**	**4**	**40**	**53**
臨床検査					
血中リン減少				1	1
血中カリウム減少				1	1
血圧低下			1	2	2
Ｃ－反応性蛋白増加				1	1

2.7.4 臨床的安全性
plerixafor

SOC MedDRA PT	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory				
	Serious		Non-serious		Total spontaneous, incl. Literature and Regulatory
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative
血液学的検査異常		1			1
ヘモグロビン減少				1	1
国際標準比増加		1			1
好中球数減少		1			1
酸素飽和度低下		1			1
血小板数減少		1			1
赤血球数減少				1	1
トロポニン増加		1			1
白血球数増加		3	1	3	6
臨床検査 Sub-total reaction		**9**	**2**	**10**	**19**
臨床検査 Sub-total case		**9**	**2**	**8**	**17**
代謝および栄養障害					
高カルシウム血症				1	1
高尿酸血症		1		1	2
低カルシウム血症				3	3
低カリウム血症		2	1	2	4
低マグネシウム血症		1		1	2
代謝および栄養障害 Sub-total reaction		**4**	**1**	**8**	**12**
代謝および栄養障害 Sub-total case		**3**	**1**	**6**	**9**
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛			3	3	3
背部痛				2	2
骨痛			1	2	2
運動性低下				1	1
筋痙縮			1	1	1
筋骨格硬直	1	1			1
パープルグローブ症候群				1	1
筋骨格系および結合組織障害 Sub-total reaction	**1**	**1**	**5**	**10**	**11**
筋骨格系および結合組織障害 Sub-total case	**1**	**1**	**5**	**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）					
急性骨髄性白血病		1			1
脳新生物		2			2
慢性リンパ性白血病		1			1

SOC MedDRA PT	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory				
	Serious		Non-serious		Total spontaneous, incl. Literature and Regulatory
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative
胚細胞癌		1			1
リンパ腫		1			1
中枢神経系転移		2			2
骨髄異形成症候群		1			1
非ホジキンリンパ腫		1			1
再発非ホジキンリンパ腫		1			1
形質細胞性骨髄腫		2			2
再発形質細胞性骨髄腫		1			1
第２原発性悪性疾患		5			5
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）Sub-total reaction		**19**			**19**
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）Sub-total case		**18**			**18**
神経系障害					
味覚消失				1	1
平衡障害	1	1			1
脳出血		1			1
認知障害		1			1
昏睡		1			1
浮動性めまい			1	2	2
味覚異常				1	1
てんかん		1			1
頭痛				1	1
感覚鈍麻			1	5	5
意識消失	1	1			1
横断性脊髄炎		1			1
末梢性ニューロパチー		1			1
錯感覚			1	9	9
失神寸前の状態			2	2	2
下肢静止不能症候群		1		1	2
振戦		1			1
神経系障害 Sub-total reaction	**2**	**10**	**5**	**22**	**32**
神経系障害 Sub-total case	**2**	**9**	**4**	**19**	**27**
精神障害					
異常な夢				3	3
うつ病				2	2

SOC MedDRA PT	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory				
	Serious		Non-serious		Total spontaneous, incl. Literature and Regulatory
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative
情動障害				1	1
幻覚		1			1
幻聴		1			1
幻視		4			4
不眠症		1	1	4	5
悪夢				4	4
暗夜恐怖症				4	4
精神病性障害		1			1
精神障害 Sub-total reaction		**8**	**1**	**18**	**26**
精神障害 Sub-total case		**7**	**1**	**13**	**16**
腎および尿路障害					
腎不全		1		1	2
急性腎不全		1			1
腎機能障害		1			1
腎尿細管壊死		1			1
腎および尿路障害 Sub-total reaction		**4**		**1**	**5**
腎および尿路障害 Sub-total case		**3**		**1**	**4**
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
急性呼吸窮迫症候群		1			1
無呼吸	1	1			1
呼吸困難		2			2
血胸		1			1
誤嚥性肺炎		1			1
肺臓炎		1			1
肺塞栓症		2			2
肺出血		1			1
肺水腫		1			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Sub-total reaction	**1**	**11**			**11**
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Sub-total case	**1**	**10**			**10**
皮膚および皮下組織障害					
紅斑			2	2	2
多汗症	1	1	2	5	6
寝汗			2	3	3
全身性皮疹				1	1

SOC MedDRA PT	Spontaneous, incl. Literature and Regulatory				
	Serious		Non-serious		Total spontaneous, incl. Literature and Regulatory
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative
そう痒性皮疹				1	1
皮膚局面			2	2	2
皮膚のつっぱり感				2	2
皮膚および皮下組織障害 Sub-total reaction	**1**	**1**	**8**	**16**	**17**
皮膚および皮下組織障害 Sub-total case	**1**	**1**	**6**	**14**	**15**
外科および内科処置					
適応外使用			5	7	7
外科および内科処置 Sub-total reaction			**5**	**7**	**7**
外科および内科処置 Sub-total case			**5**	**7**	**7**
血管障害					
毛細血管漏出症候群	1	1			1
深部静脈血栓症		2			2
潮紅			1	1	1
ほてり				3	3
高血圧				1	1
低血圧		3			3
起立性低血圧				2	2
血管障害 Sub-total reaction	**1**	**6**	**1**	**7**	**13**
血管障害 Sub-total case	**1**	**6**	**1**	**7**	**13**

MedDRA ver. 17.0

サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

(electronic 2.0)

参考文献は Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項に、それぞれ示した。