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

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 353

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

表　目　次 5

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

1　　臨床試験報告書一覧表 12

2　　個々の試験の概要 24

2.1　日本人健康被験者における第 1 相試験（MOZ24211/POP12425 試験、評価資料） 24
2.1.1　概要 24
2.1.2　安全性の評価 31

2.2　外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1002 試験、参考資料） 37
2.2.1　概要 37
2.2.2　安全性の評価 43

2.3　外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1003 試験、参考資料） 50
2.3.1　概要 50
2.3.1　安全性の評価 56

2.4　外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1005 試験、参考資料） 62
2.4.1　概要 62
2.4.2　安全性の評価 68

2.5　外国人多発性骨髄腫（MM）患者及び非ホジキン腫（NHL）患者における第 1 相試験（AMD3100-1004 試験、参考資料） 73
2.5.1　概要 73
2.5.2　安全性の評価 80

2.6　腎機能障害患者における臨床薬理試験（AMD3100-1101 試験、参考資料） 102
2.6.1　概要 102

2.6.1 安全性の評価 110

2.7 QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験、評価資料） 117

2.7.1 概要 117

2.7.2 安全性の評価 124

2.8 日本人多発性骨髄腫患者を対象に末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する plerixafor と G-CSF 併用時の臨床的ベネフィットを評価する第 2 相オープンラベル比較試験（ACT13710 試験、評価資料） 132

2.8.1 概要 132

2.8.2 安全性の評価 138

2.9 自家移植に適格な外国人多発性骨髄腫患者を対象に G-CSF 併用における plerixafor の有効性及び安全性を検討した第 3 相プラセボ対照比較試験（AMD3100-3102 試験、評価資料） 141

2.9.1 概要 141

2.9.2 安全性の評価 154

2.10 自家移植に適格な外国人多発性骨髄腫患者を対象とした長期フォローアップ試験（AMD3100-3102-LTF 試験、参考資料） 179

2.10.1 概要 179

2.11 日本人非ホジキンリンパ腫患者を対象に末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する plerixafor と G-CSF 併用時の臨床的ベネフィットを評価する第 2 相オープンラベル比較試験（ACT12781 試験、評価資料） 184

2.11.1 概要 184

2.11.2 安全性の評価 190

2.12 自家移植に適格な外国人非ホジキンリンパ腫患者を対象に plerixafor と G-CSF の併用投与、並びにプラセボと G-CSF の併用投与に対する有効性及び安全性の比較検討（AMD3100-3101 試験、評価資料） 194

2.12.1 概要 194

2.12.1 安全性の評価 207

2.13 自家移植に適格な外国人非ホジキンリンパ腫患者を対象とした長期フォローアップ試験（AMD3100-3101-LTF 試験、参考資料） 228

2.13.1 概要 228

2.14 体重 70 kg 以下の外国人非ホジキンリンパ腫患者を対象に G-CSF 併用における plerixafor 体重換算用量（0.24 mg/kg）と固定用量（20 mg）との比較試験（MOZ11809 試験、参考資料） 233
2.14.1 概要 233
2.14.2 安全性の評価 239
2.15 外国人多発骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象に G-CSF 併用における plerixafor の有効性及び安全性を検討した第 2 相クロスオーバー試験（AMD3100-2101 試験、参考資料） 243
2.15.1 概要 243
2.15.2 安全性の評価 252
2.16 動員不良の外国人多発性骨髄腫患者に対する幹細胞動員及び移植に関する検討（AMD3100-2102 試験、参考資料） 264
2.16.1 概要 264
2.16.2 安全性の評価 271
2.17 外国人非ホジキンリンパ腫患者及び多発性骨髄腫を対象に G-CSF による動員時に plerixafor を併用した際の末梢血幹細胞の動員数の検討（AMD3100-C201 試験、参考資料） 286
2.17.1 概要 286
2.17.2 安全性の評価 294
2.18 非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫又は多発性骨髄腫患者を対象に、自家移植のための Plerixafor 及び G-CSF 併用投与の安全性の検討（MOZ00808 試験、参考資料） 304
2.18.1 概要 304
2.18.2 安全性の評価 313
2.19 動員不良の成人患者に対する G-CSF 動員レジメンに併用した plerixafor（240 µg/kg）の安全性及び有効性の検討（AMD3100-2112 試験、参考資料） 318
2.19.1 概要 318
2.19.2 安全性の評価 327
2.20 外国人非ホジキンリンパ腫患者及び多発性骨髄腫患者を対象に G-CSF による動員レジメンに plerixafor を併用した際の末梢血幹細胞数の検討（AMD3100-2105 試験、参考資料） 340
2.20.1 概要 340
2.20.2 安全性の評価 347

表　目　次

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書 13
表 2 - 臨床薬力学（PD）試験報告書 16
表 3 - 有効性及び安全性試験報告書 18
表 4 - 概要（MOZ24211/POP12425 試験） 24
表 5 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（MOZ24211/POP12425 試験） 31
表 6 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（MOZ24211/POP12425 試験） 32
表 7 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係ありと判定された TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（MOZ24211/POP12425 試験） 35
表 8 - 概要（AMD3100-1002 試験） 37
表 9 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1002 試験） 43
表 10 - 器官別大分類及び基本語別：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1002 試験） 44
表 11 - 器官別大分類及び基本語別： 因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1002 試験） 47
表 12 - 概要（AMD3100-1003 試験） 50
表 13 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1003 試験） 56
表 14 - 器官別大分類及び基本語別： AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1003 試験） 57
表 15 - 器官別大分類及び基本語別： 因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1003 試験） 60
表 16 - 概要（AMD3100-1005 試験） 62
表 17 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1005 試験） 68
表 18 - 器官別大分類及び基本語別：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1005 試験） 69
表 19 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1005 試験） 71
表 20 - 概要（AMD3100-1004 試験） 73
表 21 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1004 試験） 80
表 22 - 用量別の有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1004 試験） 81

表 23 - 器官別大分類及び基本語別（MM 患者）：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験） 82

表 24 - 器官別大分類及び基本語別（NHL 患者）：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験） 86

表 25 - 器官別大分類及び基本語別（全患者）：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験） 90

表 26 - 器官別大分類及び基本語別（MM 患者）：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験） 95

表 27 - 器官別大分類及び基本語別（NHL 患者）：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験） 97

表 28 - 器官別大分類及び基本語別（全患者）：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験） 99

表 29 - 概要（AMD3100-1101 試験） 102

表 30 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1101 試験） 110

表 31 - 器官別大分類及び基本語別：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1101 試験） 111

表 32 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1101 試験） 114

表 33 - 概要（MOZ00707 試験） 117

表 34 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（MOZ00707 試験） 124

表 35 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（MOZ00707 試験） .. 125

表 36 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係ありと判定された TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（MOZ00707 試験） 129

表 37 - 概要（ACT13710 試験） 132

表 38 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（ACT13710 試験） 138

表 39 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象－安全性解析対象集団（ACT13710 試験） 140

表 40 - 概要（AMD3100-3102 試験） 141

表 41 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1） 155

表 42 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 2） 163

表 43 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 3） 168

表 44 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 4） 171

表 45 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 5） 172

表 46 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1） 173

表 47 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 2） 177

表 48 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 3） 177

表 49 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 4） 178

表 50 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 5） 178

表 51 - 概要（AMD3100-3102-LTF 試験） 179

表 52 - 概要（ACT12781 試験） 184

表 53 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（ACT12781 試験） 190

表 54 -治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（ACT12781 試験） . 192

表 55 - 概要（AMD3100-3101 試験） 194

表 56 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1） 208

表 57 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 2） 215

表 58 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 3） 220

表 59 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1） 223

表 60 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 2） 226

表 61 - 概要（AMD3100-3101-LTF 試験） 228

表 62 - 概要（MOZ11809 試験） 233

表 63 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（MOZ11809 試験） 239

表 64 - 概要（AMD3100-2101 試験） 243

表 65 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（MM 患者、AMD3100-2101 試験 Period 1） 252

表 66 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（NHL 患者、AMD3100-2101 試験 Period 1） 255

表 67 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（全体、AMD3100-2101 試験 Period 1） 258

表 68 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験 Period 2） 262

表 69 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験 Period 3） 263

表 70 - 概要（AMD3100-2102 試験） 264

表 71 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Period 1） 272

表 72 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Period 2） 279

表 73 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Perid 3） 282

表 74 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Period 4） 284
表 75 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Period 5） 285
表 76 - 概要（AMD3100-C201 試験） 286
表 77 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-C201 試験 Period 1） 295
表 78 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-C201 試験 Period 2） 300
表 79 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-C201 試験 Period 3） 302
表 80 - 概要（MOZ00808 試験） 304
表 81 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（MOZ00808 試験 Period 1） 314
表 82 - 概要（AMD3100-2112 試験） 318
表 83 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2112 試験 Period 1） 328
表 84 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2112 試験 Period 2） 336
表 85 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2112 試験 Period 3） 338
表 86 - 概要（AMD3100-2105 試験） 340
表 87 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2105 試験 Period 1） 347
表 88 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2105 試験 Period 2） 351
表 89 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2105 試験 Period 3） 352

図　目　次

該当なし

略号と用語の定義

略語	定義
$\%AUC_{extrap}$	Percent of the extrapolated area, calculated as the ratio of the extrapolated area to $AUC_{0-\infty}$／外挿した面積の割合
AE	Adverse event／有害事象
AESI	Adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ANC	absolute neutrophil count／好中球数
AST	Aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC or $AUC_{0-\infty}$	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ー時間曲線下面積
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ー時間曲線下面積
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ー時間曲線下面積
BCNU	1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitroso-urea (carmustine)／カルムスチン
BFU-E	Burst forming unit - erythrocyte／前期赤芽球系コロニー形成細胞
BMI	Body mass index／体格指数
CBC	Complete blood count／全血球数
CFU	Colony forming unit／コロニー形成単位
CFU-GEMM	Colony forming units – granulocyte, erythrocyte macrophage megakaryocyte／骨髄系コロニー形成細胞
CFU-GM	Colony forming units – granulocytes macrophage／顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞
CI	confidence interval／信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance／見かけの全身クリアランス
CL/f/kg	Apparent clearance per body weight／体重あたりの見かけのクリアランス
CL_{CR}	Creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
$CL_{CR\ CG}$	Creatinine clearance determined using the Cockcroft Gault formula／Cockcroft Gault 式により算出した CL_{CR}
$CL_{CR\ U}$	Creatnine clearance measured from 24-hour urine collection／24 時間尿の測定で得られた CL_{CR}
CL_{R0-24}	Renal clearance from time 0 to 24 hours post dose／投与後 0～24 時間の腎クリアランス

略語	定義
C_{max}	Maximum plasma concentration／最高血漿中濃度
CR	Complete remission／完全寛解
CRF	Case report form／症例報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events／有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation／変動係数
D_LCO	Carbon monoxide diffusing capacity／一酸化炭素拡散能
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products／欧州医薬品審査庁
FACS	Fluorescence activated cell sorting／蛍光活性化細胞選別
FEV1	Forced expiratory volume in the first second／努力性呼気 1 秒量
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor／顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor／顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HIV	Human immunodeficiency virus／ヒト免疫不全ウイルス
HL	Hodgkin's lymphoma／ホジキンリンパ腫
HR	Heart rate／心拍数
ITT	Intent-to-Treat
LD/LDH	Lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
LLOQ	Lower limit of quantification／定量下限
LVEF	Left ventricle ejection fraction／左室駆出分画率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
MM	Multiple myeloma／多発性骨髄腫
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma／非ホジキンリンパ腫
NOD SCID-Hu	Nonobese diabetic, severe combined immunodeficient, human embryonic stem cell carring mouse／非肥満糖尿病、重症複合免疫不全、ヒト ES 細胞移植マウス
OS	Overall survival／全生存期間（率）
PB	Peripheral blood／末梢血
PD	Pharmacodynamics／薬力学
PFS	Progression-free survival／無増悪生存期間（率）
PK	Pharmacokinetics／薬物動態
PLT	Platelet／血小板
PMN	Polymorphonuclear leucocyte／多核白血球

略語	定義
PP	Per-Protocol
PR	Partial remission／部分寛解
SAE	Serious adverse event／重篤な有害事象
SCID	Severe combined immunodeficiency／重症複合免疫不全症
SD	Standard deviation／標準偏差
SGOT	Serum glutamate oxaloacetate transaminase／血清グルタミン酸オキサロ酢酸アミノトランスアミナーゼ
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase／血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
$t_{1/2z}$	Terminal half-life／終末相消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event／治験治療下で発現した有害事象
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event／治験治療下で発現した重篤な有害事象
T_{max}	Time to maximum plasma concentration／最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution／見かけの分布容積
WBC	White blood cell／白血球

1　臨床試験報告書一覧表

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a, b, c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b]平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
PK	MOZ24211/ POP12425 5.3.3.1-1 [redacted], MD（米国） 1 施設	PK、安全性、PD ランダム化、プラセボ対照、二重盲検	注射剤 160、240、400 µg/kg 単回 皮下投与	プラセボ（液剤） 単回 皮下投与	24/24/24 5/19 0/0/24/0 Oveall plerixafor 40.2±6.6（24-49） プラセボ 37.7±5.2（29-43） プラセボ：6 160 µg/kg：6 240 µg/kg：6 400 µg/kg：6	日本人（米国在住）健康被験者	1 日	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a, b, c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b]平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性	AMD3100-1002 5.3.3.1-2 David Dale, MD（米国） 1 施設	安全性、PK、PD オープンラベル	注射剤 40、80、160、240 µg/kg 単回 80 µg/kg QD 3 日間反復 皮下投与	なし	NA/24/24 12/12 15/2/4/3 27.8±4.7（19-38） 40 µg/kg：3 80 µg/kg：10 160 µg/kg：5 240 µg/kg：5 80x3 µg/kg：3	外国人健康被験者	1 日又は 3 日	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a, b, c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b]平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性	AMD3100-1005 5.3.3.1-3 David Dale, MD（米国） 1 施設	安全性、PD、PK オープンラベル	注射剤 240、320　μg/kg 単回 皮下投与	なし	NA/10/10 7/3 6/1/2/1 28.0±10.9（20-54） 240 μg/kg：4 320 μg/kg：6	外国人健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
内因性要因を検討した PK 試験報告書								
PK	AMD3100-1101 5.3.3.3-1 Dr. Chao Sun（米国） 2 施設	PK、PD、安全性 オープンラベル	注射剤 240 μg/kg 単回 皮下投与	なし	NA/23/23 12/11 12/8/0/3 54.7±12.5（35-73） Control：6 Mild：5 Moderate：6 Severe：6	外国人健康被験者 腎機能障害患者	1 日	完了 完全な報告書

a ランダム化

b 投与

c 医師による治験薬投与完了

M=男、F=女、C=白人、B=黒人、O=その他、A=アジア人、SD=標準偏差、PK=薬物動態、PD=薬力学、NA=該当なし

表 2 - 臨床薬力学（PD）試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a, b, c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b]平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書								
PD	AMD3100-1003 5.3.4.1-1 David Dale, MD（米国） 1 施設	安全性、PD ランダム化、オープンラベル	注射剤 160、240 μg/kg 単回 皮下投与	G-CSF 10 μg/kg 皮下投与	24/31/31 15/14 25/1/0/3 25.6±5.6（18-38） Group A[d]：6 Group AA[e]：3 Group B[f]：6 Group C[g]：6 Group CC[h]：3 Group D[i]：4 Group E[i]：3	外国人健康被験者	1 日	完了 完全な報告書
PD	MOZ00707 5.3.4.1-2 [redacted] MD, PhD（米国） 1 施設	PD、安全性、PK ランダム化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4-way クロスオーバー	注射剤 240、400 μg/kg 単回 皮下投与	プラセボ：生理食塩水 単回皮下投与 陽性対照：400 mg モキシフロキサシン 単回経口投与	48/48/40 23/25 42/5/1/0 30.3±7.57（18-44） プラセボ：43 240 μg/kg：42 400 μg/kg：45 モキシフロキサシン：43	外国人健康被験者	1 日	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a, b, c] -性別[b] (M/F) -人種[b] (C/B/A/O) -年齢[b]平均±SD（範囲） -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書								
PD	AMD3100-1004 5.3.4.2-1 John DiPersio, MD（米国） 3 施設	安全性、PD オープンラベル	注射剤 160、240 及び 320 µg/kg 単回 皮下投与	なし	NA/21/21 15/6 18/3/0/0 54.9±8.0（39-68） NHL： 160 µg/kg：3 240 µg/kg：3 320 µg/kg：5 MM： 160 µg/kg：3 240 µg/kg：4 320 µg/kg：3	外国人 NHL 患者 外国人 MM 患者	1 日	完了 完全な報告書

a ランダム化
b 投与
c 医師による治験薬投与完了
d G-CSF 10 µg/kg + plerixafor 160 µg/kg
e Apheresis, G-CSF 10 µg/kg + plerixafor 160 µg/kg
f plerixafor 160 µg/kg
g G-CSF 10 µg/kg
h Apheresis, G-CSF 10 µg/kg
i G-CSF 10 µg/kg + plerixafor 240 µg/kg
M=男、F=女、C=白人、B=黒人、O=その他、A=アジア人、SD=標準偏差、NA=該当なし、NHL=非ホジキンリンパ腫、MM=多発性骨髄腫

表 3 - 有効性及び安全性試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a]/[b]/[c] -性別[b](M/F) -人種[b](C/B/O) -年齢[b]平均±SD(範囲) -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
有効性 安全性 PK	ACT13710 5.3.5.1-1 治験調整医師：NA（日本） 5 施設	末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する Plerixafor の G-CSF との併用による臨床的ベネフィットの検討 ランダム化、オープンラベル、並行群間比較試験	G+plerixafor 群：G-CSF 400 μg/m^2 + Plerixafor 240 μg/kg/day G-CSF 群：G-CSF 400 μg/m^2 皮下投与	NA	- 14/14/12 - 8/6 - 0/0/14 - 59.5±8.5 (38-71) - G+Plerixafor 群：7 G 単独群：7	日本人 MM 患者	Plerixafor：1- 4 日間 (G+Plerixafor 群のみ) G-CSF (filgrastim)：1-8 日間	完了 完全な報告書
有効性 安全性	AMD3100-3102 5.3.5.1-2 John DiPersio（米国） 40 施設	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	G+plerixafor 群：G-CSF 10 μg/kg + Plerixafor 240 μg/kg 皮下投与	G+placebo 群：G-CSF 10 μg/kg + Placebo 皮下投与	- 302/298/294 - 207[a]/95[a] - 245/32[d]/25 - G+plerixafor 群：58.2±8.4 (28-75) G+placebo 群：58.4±8.6 (28-75) - G+plerixafor 群：148 G+placebo 群：154	外国人 MM 患者	Plerixafor：最大 4 回投与 G-CSF (filgrastim)：1-8 日間	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a]/[b]/[c] -性別[b](M/F) -人種[b](C/B/O) -年齢[b]平均±SD(範囲) -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性	AMD3100-3102-LTF 5.3.5.1-3 John DiPersio（米国） 32 施設	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の初回投与後 5 年間の OS、PFS 及び再発率の評価 長期フォローアップ試験	NA	NA	- 294[e]/163[f]/NA - 117/46 - 133/17[d]/13 - 59.4±8.56 (28-76) - G+plerixafor 群：142 G+placebo 群：152	外国人 MM 患者	NA	完了 完全な報告書
有効性 安全性 PK	ACT12781 5.3.5.1-4 治験調整医師：NA（日本） 15 施設	末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する plerixafor の G-CSF との併用による臨床的ベネフィットの検討 第 2 相、ランダム化、オープンラベル、並行群間（2 群）比較試験	G+plerixafor 群：G-CSF 400 μg/m^2 + Plerixafor 240 μg/kg/day G 単独 群：G-CSF 400 μg/m^2 皮下投与	NA	- 32/32/32 - 23/9 - 0/0/32 - 56.8 ±10.7 (27-73) - G+Plerixafor 群：16 G 単独群：16	日本人 NHL 患者	Plerixafor：1- 4 日間 (G+Plerixafor 群のみ) G-CSF (filgrastim)：1-8 日間	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a]/[b]/[c] -性別[b](M/F) -人種[b](C/B/O) -年齢[b]平均±SD(範囲) -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性	AMD3100-3101 5.3.5.1-5 Brian Bolwell（米国） 32 施設	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	G+plerixafor 群 : G-CSF 10 µg/kg + Plerixafor 240 µg/kg 皮下投与	G+placebo 群 : G-CSF 10 µg/kg + Placebo 皮下投与	- 298/298/289 - 202/96 - 276/7[d]/15 - G+plerixafor 群 : 55.1±10.9 (29-75) G+placebo 群 : 57.5±10.3 (22-75) - G+plerixafor 群 : 150 G+placebo 群 : 148	外国人 NHL 患者	Plerixafor : 最大 4 回投与 G-CSF (filgrastim) : 1-8 日間	完了 完全な報告書
有効性	AMD3100-3101-LTF 5.3.5.1-6 John DiPersio（米国） 27 施設	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初回投与後 5 年間の OS、PFS 及び再発率の評価 長期フォローアップ試験	NA	NA	- 289[e]/167[f]/NA - 196/93 - 268/7[d]/14 - 57.0±10.58 (22-75) - G+plerixafor 群 : 88 G+placebo 群 : 201	外国人 NHL 患者	NA	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a]/[b]/[c] -性別[b](M/F) -人種[b](C/B/O) -年齢[b]平均±SD(範囲) -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 PK、PD	MOZ11809 5.3.5.1-7 John Kuruvilla（カナダ） 7 施設	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	体重換算用量群: Plerixafor 0.24 mg/kg 固定用量群: Plerixafor 20 mg 皮下投与	NA	- 61/61/57 - 26/35 - 5/0/56 - 47.00±13.41 (20.0-69.0) - 固定用量群：30 体重換算用量群：31	外国人 NHL 患者	Plerixafor：最大 4 回投与 G-CSF：1-8 日間	完了 完全な報告書
非対照試験報告書								
安全性 予備的有効性	AMD3100-2101 5.3.5.2-1 N. Flomenberg 他（米国） 6 施設	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	Plerixafor：160 及び 240 µg/kg G-CSF(filgrastim)：10 µg/kg 皮下投与	NA	- NA/25/25 - 14/11 - 19/4[d]/2 - 58.2±9.0 (31.0-72.0) - MM：10、NHL：15	外国人 MM 患者及び NHL 患者	最大 4 日間（各シーケンスで）	完了 完全な報告書
安全性 予備的有効性	AMD3100-2102 5.3.5.2-2 Guido Tricot（米国） 1 施設	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、単施設	Plerixafor：240 µg/kg G-CSF (filgrastim)：動員レジメン 皮下投与	NA	- NA/20/20 - 9/11 - 20/0/0 - 58.3±9.4 (44.0-74.0) - Group A：10、Group B：10	外国人 MM 患者	最大 7 日間	完了 簡略化された報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a]/[b]/[c] -性別[b](M/F) -人種[b](C/B/O) -年齢[b]平均±SD(範囲) -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性 PK PD 予備的有効性	AMD3100-C201 5.3.5.2-3 C. Smith 他（カナダ） 3 施設（うち 1 施設は登録なし）	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	Plerixafor：240 µg/kg G-CSF (filgrastim)：10 µg/kg 皮下投与	NA	- NA/22/22 - 15/7 - 21/0/1 - 57.6±9.5 (33-72.0) - MM：14、NHL：8	外国人 MM 患者及び NHL 患者	最大 5 日間	完了 完全な報告書
安全性	MOZ00808 5.3.5.2-4 N. Russell 他（EU[g]） 26 施設	自家移植患者における安全性 オープンラベル、単群	Plerixafor：240 µg/kg G-CSF (filgrastim 又は lenograstim)：10 µg/kg 皮下投与	NA	- NA/118/不明 - 68/50 - 110/2/6 - 57.2±9.0 (22-71) - MM：90、NHL：25、HL：3	外国人 MM 患者、NHL 患者及び HL 患者	最大 5 日間	完了 完全な報告書
安全性 有効性 PK	AMD3100-2112 （5.3.5.2-5） John McCarty 他（米国） 8 施設	動員不良患者における plerixafor と G-CSF 併用時の安全性、有効性及び PK 第 2 相、多施設共同、プロスペクティブ、オープンラベル、観察試験	Plerixafor：240 µg/kg G-CSF (Neupogen®)：10 µg/kg 皮下投与	NA	- NA/100/90 - 55/45 - 89/5[d]/6 - 54.4±13.6 (15.0-77.0) - NHL：66、MM：10、HL：21、Other：3	外国人 NHL 患者、MM 患者、HL 患者及びその他の患者	最大 7 日間	完了 簡略化された報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 治験責任医師又は治験調整医師（及び施設） 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤型 -投与方法 -投与経路	対照： -剤型 -投与方法 -投与経路	被験者数 -合計[a]/[b]/[c] -性別[b](M/F) -人種[b](C/B/O) -年齢[b]平均±SD(範囲) -投与群[b]	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性 有効性	AMD3100-2105 （5.3.5.2-6） Patrick Stiff 他（米国） 6 施設	NHL 患者及び MM 患者に対する plerixafor と G-CSF 併用時の安全性及び有効性 第 2 相、多施設共同、オープンラベル、単群	Plerixafor：240 µg/kg G-CSF (Neupogen®)：10 µg/kg 皮下投与	NA	- NA/49/45 - 30/19 - 46/1[d]/2 - 57.1±8.3 (40.0-74.0) - NHL：23、MM：26	外国人 NHL 患者及び MM 患者	最大 5 日間	完了 簡略化された報告書

a ランダム化
b 投与
c 医師による治験薬投与完了
d アフリカ系アメリカ人
e 適格患者
f 登録患者
g イギリス、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

M=男、F=女、C=白人、B=黒人、O=その他、SD=標準偏差、MM=多発性骨髄腫、NA=該当なし、G＝G-CSF、HSC＝造血幹細胞、PK＝薬物動態、PD＝薬力学、OS＝全生存期間（率）、PFS＝無増悪生存期間（率）、Group A＝動員不良であることが確定している MM 患者、Group B＝動員不良であることが予測される MM 患者

2　個々の試験の概要

2.1　日本人健康被験者における第 1 相試験（MOZ24211/POP12425 試験、評価資料）

[Module 5.3.3.1-1]

2.1.1 概要

表 4 - 概要（MOZ24211/POP12425 試験）

治験実施計画書の識別コード：MOZ24211/POP12425
治験の標題： 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
治験責任医師： [redacted], MD
治験実施医療機関： [redacted] [redacted] [redacted] USA
主な公表文献： なし
治験期間： **最初の被験者の同意日**：2011 年 9 月 19 日 **最後の被験者の完了日**：2012 年 2 月 29 日
開発のフェーズ：第 1 相
目的： **主要目的**：日本人健康成人被験者を対象に plerixafor 3 用量（160、240 及び 400 µg/kg）を皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価する。 **副次目的**：日本人健康成人被験者を対象に plerixafor 3 用量（160、240 及び 400 µg/kg）を皮下投与したときの安全性を評価し、プラセボと比較する。 **探索的目的**：日本人健康成人被験者を対象に plerixafor 3 用量（160、240 及び 400 µg/kg）を皮下投与したときの薬力学（PD：CD34 陽性細胞の動員）を探索的に検討する。
治験方法： 単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群、逐次用量漸増単回投与試験

治験実施計画書の識別コード：MOZ24211/POP12425

被験者数（予定及び解析対象）：

予定：24 名（各コホート 8 名、実薬 6 名、プラセボ 2 名）

ランダム化：24 名

投与：24 名

評価：

薬力学：24 名

安全性：24 名

薬物動態：18 名（各用量 6 名）

診断及び選択基準：

20～55 歳の日本人健康男性又は非妊娠女性被験者
（日本で生まれ、海外在住が 10 年未満で、日本で生まれた日本人の両親及び祖父母を持つ者）

体重：男性 95.0 kg 未満、女性 85.0 kg 未満、かつ理想体重の 175%未満

クレアチニンクリアランス推定値：50 mL/min 以上

各コホートで体重が 70.0 kg を超える被験者が 2 名を超えないように組み入れた。

治験治療

被験薬：Plerixafor

剤型：注射剤 20 mg/mL、1.2 mL/バイアル

投与経路：皮下投与（腹部）

用量：160、240 及び 400 µg/kg

ロット番号：11-000856

対照薬：プラセボ

剤型：注射剤（注射用生理食塩水）、1.2 mL/バイアル

投与経路：皮下投与（腹部）

用量：0 µg/kg

ロット番号：11-000858

投与期間：
1 日（単回皮下投与）

観察期間：
約 18～50 日間、スクリーニング期：1～28 日間、投与期：2 日間（Day 1：ランダム化及び投与、Day 2：退院）、投与後の経過観察期間：15（+5）日間

治験実施計画書の識別コード：MOZ24211/POP12425

評価基準：

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて以下の plerixafor の PK パラメータを算出した。

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）、見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2z}$）、見かけの分布容積（V_z/F）及び見かけの全身クリアランス（CL/F）

安全性：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現率、臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査）の変動、バイタルサイン、12 誘導心電図及び診察所見を評価した。

薬力学：末梢血 CD34 陽性細胞数及びベースラインからの増加率を評価した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態：血漿中 plerixafor 濃度を測定するために血液検体を投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、15、18 及び 24 時間に採取した。検体をバリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により測定した。定量下限（LLOQ）は 5.00 ng/mL であった。

薬力学：末梢血 CD34 陽性細胞数評価用の静脈血液検体を投与前、投与後 2、4、6、8、12、15、18 及び 24 時間に採取した。フローサイトメトリーにより、末梢血 CD34 陽性細胞数を測定した。LLOQ は 1 cell/μL であった。

統計手法：

薬物動態：

記述統計を用いて血漿中 plerixafor の PK パラメータを用量別に要約し、被験者別の一覧表を作成した。PK パラメータについて体重による探索的な解析も行った。

安全性：

投与前の直近値をベースライン値として扱った。ベースライン及び投与後の安全性データを被験者別に一覧にし、記述統計を用いて投与量別に要約した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図データについては、原データ及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。また、臨床検査値については基準範囲外の値が認められた被験者の一覧を作成した。TEAE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）14.1 版を用いてコード化し、被験者数及び被験者の割合を投与量別に集計した。

薬力学：

末梢血 CD34 陽性細胞数（cell/μL）と、投与前から投与後評価時点までの細胞数の増加率を被験者別の一覧にし、記述統計により全体及び投与量別に要約した。平均（±標準偏差［SD］）末梢血 CD34 陽性細胞数及びその増加率－時間プロファイルを作成した。

薬物動態／薬力学：

薬物動態／薬力学の関係性の探索を、平均 plerixafor 血漿中濃度と平均末梢血 CD34 陽性細胞数（及び増加率）の時間プロファイルを重ね合わせる事で視覚的に行った。

治験実施計画書の識別コード：MOZ24211/POP12425

要約：

薬物動態：

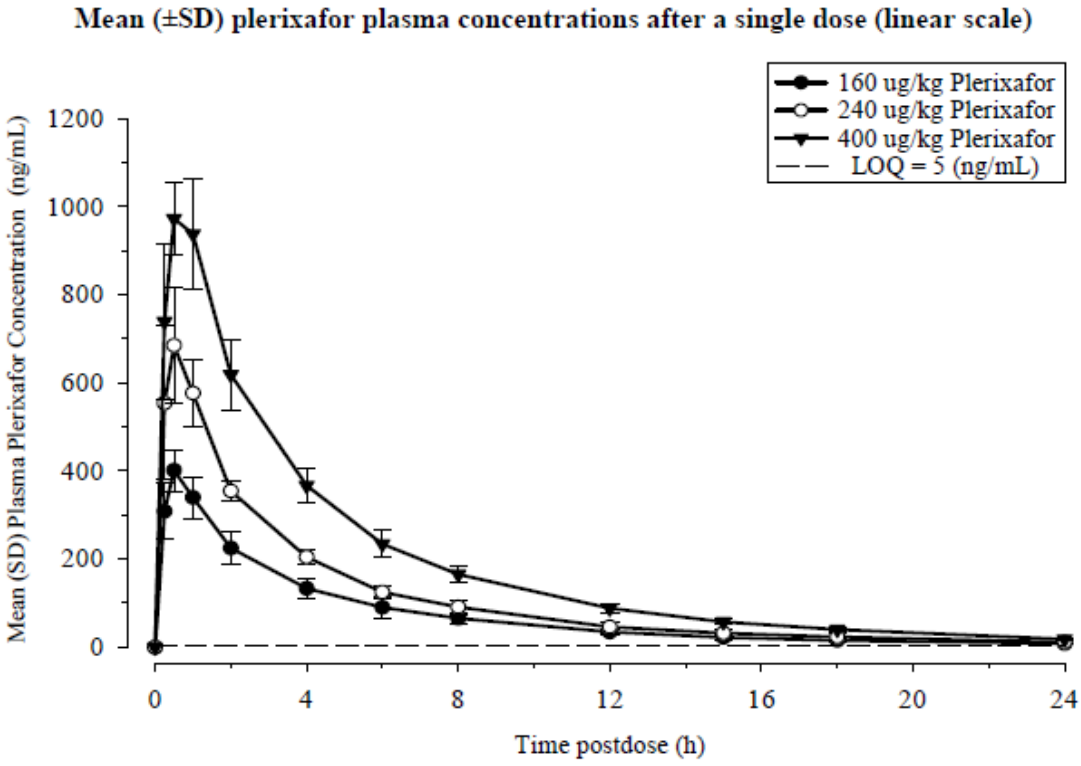
日本人健康成人被験者に plerixafor（160、240 及び 400 µg/kg）を単回皮下投与したとき、血漿中濃度は、約 0.5 時間で最高濃度に到達し、平均 $t_{1/2z}$（推定値）約 5～6 時間で減少した。曝露量（C_{max} 及び AUC）は、ほぼ用量に比例して増加し、曝露量パラメータの総変動は小さかった（変動係数 CV <20%）。CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2z}$ は用量に依存せず、PK の用量比例性と一致していた。

Plerixafor pharmacokinetic parameters in plasma

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

[a] Median (Min - Max)

治験実施計画書の識別コード：MOZ24211/POP12425



安全性：

Plerixafor の 3 用量（160、240 及び 400 µg/kg）において全般的な忍容性は良好であった。TEAE は治験全体で計 39 件報告され、160 µg/kg 群の 5/6 名（83.3%）に 11 件、240 µg/kg 群の 6/6 名（100%）に 10 件、400 µg/kg 群の 6/6 名（100%）に 13 件、プラセボ群の 2/6 名（33.3%）に 5 件の TEAE が認められた。Plerixafor 群で報告された TEAE の大部分（32/34 件）及びプラセボ群の大部分（4/5 件）は軽度であった。重度の TEAE は認められなかった。治験薬との因果関係については「possibly related」又は「related」と判定された場合に因果関係ありとした。中等度の AE は、因果関係ありと判定された 400 µg/kg 群（1 名）の悪心及び嘔吐とプラセボ群（女性 1 名）の起立性低血圧（特に注目すべき TEAE［AESI］）であった。治験中、plerixafor 群では AESI は認められなかった。最も多く報告された TEAE は器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」の事象であり、注射部位紅斑及び注射部位反応（概ね 1～2 時間持続）が plerixafor 群全体でそれぞれ 5/18 名（27.8%）に 5 件及び 4/18 名（22.2%）に 4 件発現した。一方、プラセボ群ではこのような事象は認められなかった。すべての TEAE が回復した。

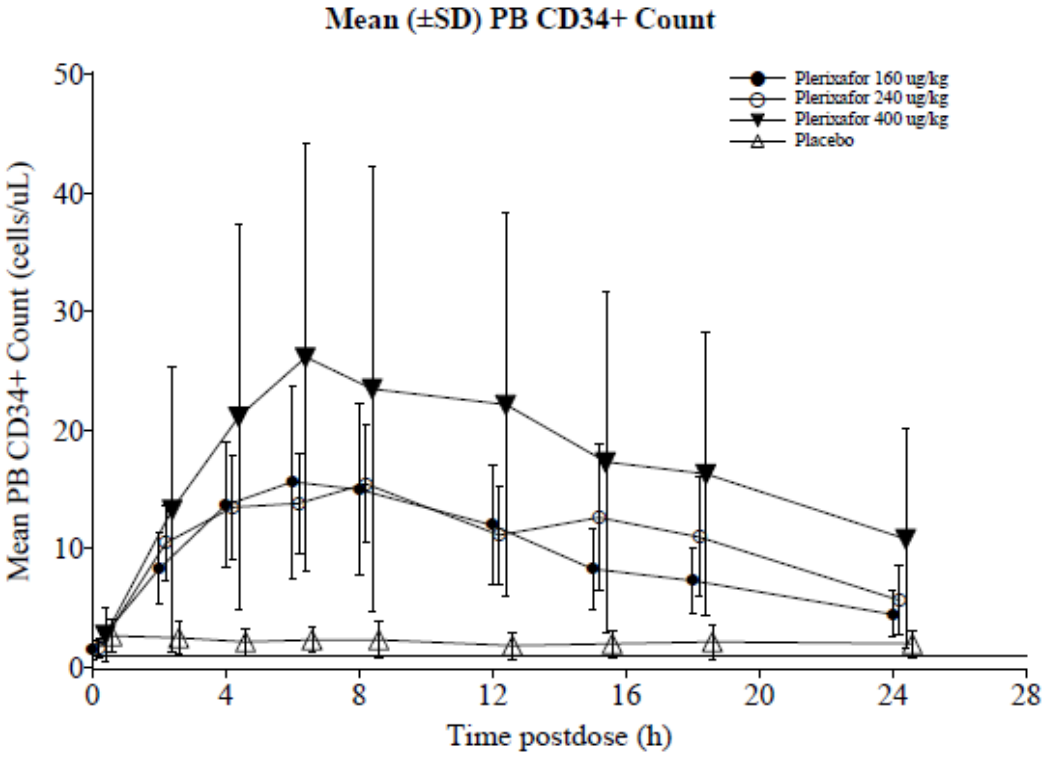
本治験では、死亡、重篤な AE（SAE）、重度の AE 及び治験中止に至った AE は報告されなかった。

バイタルサイン及び臨床検査値の平均値に、治験薬に関連した変化は認められなかった（以下に詳細を記載する白血球数を除く）。また、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床的に意味のある異常は認められなかった。用量に依存した総白血球数の増加が Day 2（投与後約 24 時間）に観察され、その平均値 ±SD は、プラセボ群の 0.38 ± 1.3 x 10^9/L に対し、plerixafor 160、240 及び 400 µg/kg 群でそれぞれ 4.27 ± 0.94、5.90 ± 1.39 及び 8.98 ± 0.84 x 10^9/L であった。また、plerixafor 400 µg/kg 群の被験者 6 名全例において Day 2 の白血球数（13.5～15.6 x 10^9/L）及び好中球数（9.6～12.2 x 10^9/L）は高値を示し、plerixafor の PD プロファイルと矛盾しない結果であった。

治験実施計画書の識別コード：MOZ24211/POP12425

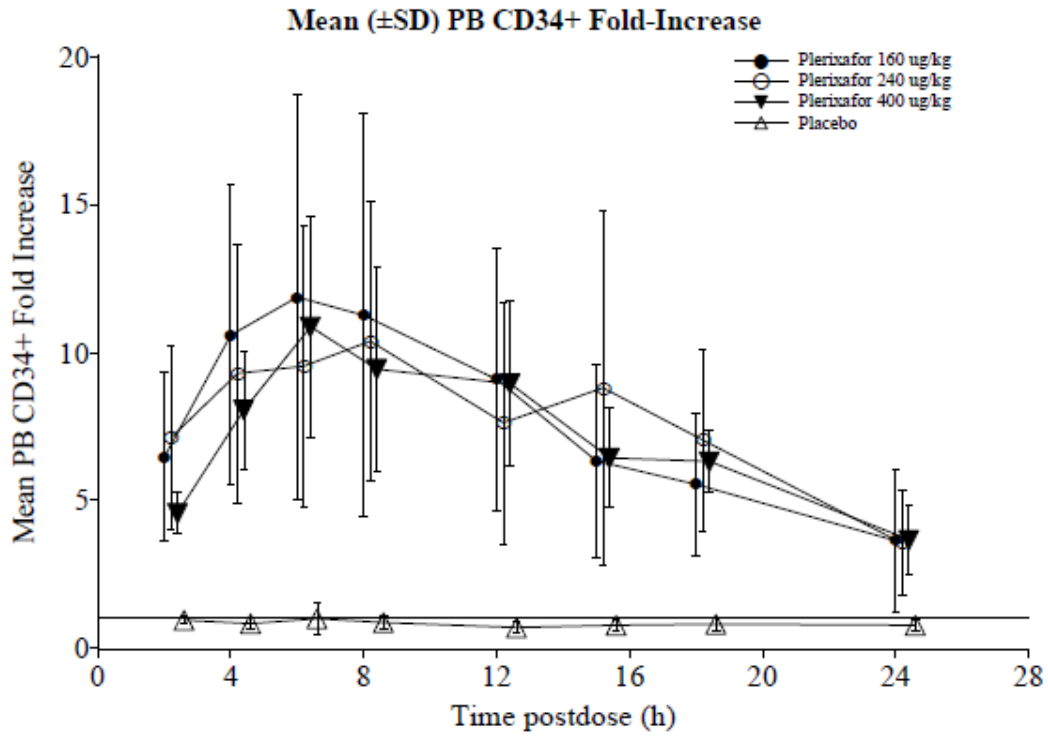
薬力学：

CD34 陽性細胞数はプラセボ投与後ではほとんど変化しなかった。Plerixafor 投与後の CD34 陽性細胞数はすべての用量で増加したが、増加の程度に用量との関係は認められなかった。Plerixafor 高用量群では平均 CD34 陽性細胞数がベースライン及び投与後の時点でわずかに高い値を示したが、全体の増加率はすべての用量で同程度であった。ベースライン（投与前）からの 5～12 倍の増加が投与後 2～12 時間に認められ、投与後 6 時間に最大であった。白血球数増加は plerixafor の薬理作用（本剤は循環血中の白血球及び造血幹細胞を増加させる）によるものである。



Horizontal line in CD34+ count figure represents LLOQ (LLOQ = 1 cells/μL)

治験実施計画書の識別コード：MOZ24211/POP12425



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).

結論：

日本人健康成人被験者において plerixafor は皮下投与後速やかに血漿中に認められ、投与後約 0.5 時間で最高濃度に達し、約5～6 時間の平均 $t_{1/2z}$（推定値）で減少した。曝露量パラメータの総変動は小さく（CV <20%）、曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量にほぼ比例して増加した。

Plerixafor 160、240 及び 400 μg/kg 皮下投与は安全であり、日本人健康成人被験者における忍容性は良好であった。

投与に関連した CD34 陽性細胞数の増加がみられ、投与後 6 時間に最大の増加が認められたが、全体的な増加率は各用量で同程度であった。

報告書の日付：2012 年 11 月 29 日

2.1.2 安全性の評価

有害事象の要約、TEAE 発現例数及び因果関係ありと判定された TEAE 発現例数をそれぞれ表 5、表 6 及び表 7 に示す。

表 5 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（MOZ24211/POP12425 試験）

		Plerixafor			
n (%)	Placebo (N=6)	160 µg/kg (N=6)	240 µg/kg (N=6)	400 µg/kg (N=6)	Overall Plerixafor (N=18)
Patients with any AEs	2 (33.3%)	5 (83.3%)	6 (100%)	6 (100%)	17 (94.4%)
Patients with any related AEs	2 (33.3%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	13 (72.2%)
Patients with any grades ≥3 AEs	0	0	0	0	0
Patients with any grades ≥3 related AEs	0	0	0	0	0
Patients with any serious AEs(SAE)	0	0	0	0	0
Patients with any related SAEs	0	0	0	0	0
Patients who discontinued study treatment due to AEs	0	0	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0	0
Deaths due to any reason	0	0	0	0	0

AE: Adverse Event
Note: Adverse events are graded using NCI CTC version 4.0,
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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_2421_i.rtf (10JUL2015 - 4:28)

表 6 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（MOZ24211/POP12425 試験）

	Placebo (N=6)		Plerixafor 160 µg/kg (N=6)		Plerixafor 240 µg/kg (N=6)		Plerixafor 400 µg/kg (N=6)		Overall Plerixafor (N=18)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	2 (33.3%)	0	5 (83.3%)	0	6 (100%)	0	6 (100%)	0	17 (94.4%)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	3 (16.7%)	0
上気道感染	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
精神障害	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
不安	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
神経系障害	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	3 (16.7%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)	0
頭痛	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	0
傾眠	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
動悸	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
血管障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=6)		Plerixafor 160 µg/kg (N=6)		Plerixafor 240 µg/kg (N=6)		Plerixafor 400 µg/kg (N=6)		Overall Plerixafor (N=18)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
胃腸障害	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	4 (22.2%)	0
下痢	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)	0
腹部不快感	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0
悪心	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	0	4 (66.7%)	0	3 (50.0%)	0	5 (83.3%)	0	12 (66.7%)	0
注射部位紅斑	0	0	2 (33.3%)	0	0	0	3 (50.0%)	0	5 (27.8%)	0
注射部位反応	0	0	0	0	3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0	4 (22.2%)	0
血管穿刺部位血腫	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (11.1%)	0
疲労	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0
注射部位疼痛	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=6)		Plerixafor 160 µg/kg (N=6)		Plerixafor 240 µg/kg (N=6)		Plerixafor 400 µg/kg (N=6)		Overall Plerixafor (N=18)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
挫傷	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 14.1 and graded using NCI CTC version 4.0
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_2421_i.rtf (10JUL2015 - 10:29)

表 7 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係ありと判定された TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（MOZ24211/POP12425 試験）

	Placebo (N=6)		Plerixafor 160 µg/kg (N=6)		Plerixafor 240 µg/kg (N=6)		Plerixafor 400 µg/kg (N=6)		Overall Plerixafor (N=18)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	2 (33.3%)	0	5 (83.3%)	0	3 (50.0%)	0	5 (83.3%)	0	13 (72.2%)	0
神経系障害	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	0
傾眠	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0
頭痛	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
動悸	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
血管障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	3 (16.7%)	0
下痢	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (11.1%)	0
腹部不快感	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0
悪心	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=6)		Plerixafor 160 µg/kg (N=6)		Plerixafor 240 µg/kg (N=6)		Plerixafor 400 µg/kg (N=6)		Overall Plerixafor (N=18)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (50.0%)	0	3 (50.0%)	0	4 (66.7%)	0	10 (55.6%)	0
注射部位紅斑	0	0	2 (33.3%)	0	0	0	3 (50.0%)	0	5 (27.8%)	0
注射部位反応	0	0	0	0	3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0	4 (22.2%)	0
注射部位疼痛	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 14.1 and graded using NCI CTC version 4.0
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_2421_i.rtf (10JUL2015 - 10:23)

2.2　外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1002 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.1-2]

2.2.1　概要

表 8 - 概要（AMD3100-1002 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1002

治験の標題：

Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetic and Hematological Activity of One Dose of AMD3100 Administered by Sub-cutaneous Injection to Healthy Volunteers

治験責任医師：

David Dale, M.D.

治験実施医療機関：

University of Washington Medical Center, Seattle, Washington, USA

公表文献：

Liles W, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Hubel K, Cooper S, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. Blood. 2003;102(8):2728-30.

治験期間：

最初の被験者の同意日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- 健康被験者における plerixafor 40、80、160 及び 240 µg/kg 単回皮下投与時の安全性、薬物動態及び血液学的活性に関する検討
- 血液前駆細胞に対する plerixafor 3 日間反復皮下投与の効果に関する検討

治験方法：

本治験は健康被験者（男女）を対象に plerixafor 40、80、160 及び 240 µg/kg 単回皮下投与又は 80 µg/kg 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与したときの安全性、薬物動態（PK）及び血液学的活性の評価を目的としたオープンラベル、単施設、第 1 相試験であった。

初回用量は 80 µg/kg であり、10 名の被験者に対し皮下投与された。その後、3 名の被験者が 40 µg/kg を皮下投与され、5 名の被験者が 160 µg/kg を皮下投与された。初回用量の 80 µg/kg は、過去の試験で忍容性が良好であり、白血球数の増加が認められたことから選択した。本用量により PK 評価のために定量可能な血漿中濃度が得られた。本治験は、被験者 5 名において 80 µg/kg と比較して 160 µg/kg 投与時に総 CD34 陽性細胞数（中央値）の 25%以上の増加が観察された場合、さらに被験者 5 名に対し 240 µg/kg を投与する計画であった。この所見は確認され、被験者 5 名に対し 240 µg/kg が皮下投与された。最後の単回投与が完了した後、3 名の被験者が治験に組み入れられ、80 µg/kg を 1 日 1 回 3 日間皮下投与された。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1002

単回投与コホートでは 18 名（40 μg/kg：3 名、80 μg/kg：5 名、160 μg/kg：5 名、240 μg/kg：5 名）の血漿検体について plerixafor 濃度測定を行った。

被験者数（予定及び解析対象）：

予定：26 名

ランダム化：該当せず

投与：24 名（総投与例数 26 名、2 名が単回投与コホート及び反復投与コホートに参加）

評価：

薬力学：26 名

安全性：26 名

薬物動態：18 名

診断及び選択基準：

18～55 歳の健康男性及び女性被験者（非喫煙者）、Plerixafor 240 μg/kg 皮下投与に割り付けられる被験者は、心疾患の既往がなく、スクリーニング時の心電図が正常な者

治験治療

治験薬：plerixafor

剤型：注射剤 10 mg/mL

投与経路：皮下投与

用量：40、80、160 及び 240 μg/kg 単回皮下投与、80 μg/kg を 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与

バッチ番号：31288

投与期間：1 日間又は 3 日間

観察期間：スクリーニング期：1～10 日間、投与期：1～3 日間、投与後の経過観察期間：3 日間

評価基準：

薬力学：前駆細胞の動員（CD34 陽性、コロニー形成単位）、全血球数（CBC）及び分画、細胞周期の状態、前駆細胞機能性（SCID マウス生着）

安全性：診察所見、有害事象、バイタルサイン、注射部位評価、心電図（plerixafor 240 μg/kg を投与された被験者）、臨床検査（血液学検査、血液生化学検査、凝固系検査、尿検査及び女性の妊娠検査）

薬物動態：C_{max}、CL/f/kg、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-10} を含む PK パラメータをコンパートメント及びノンコンパートメント法により算出した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1002

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態：単回皮下投与では、PK 用血液検体を投与前、投与後 5 分、15 分、30 分、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間に採取した。3 日間反復皮下投与では PK 用検体は採取しなかった。検体をバリデートされた液体クロマトグラフィー・電気化学検出法により測定した。定量範囲は 5.17 ng/mL～260.32 ng/mL であった。

薬力学：CD34 陽性細胞数評価用の血液検体を投与前、投与後 1、3、6、9 及び 24 時間に採取した。なお、80 µg/kg 1 日 1 回 3 日間投与群では各投与後 6 時間及び最終投与後 24 時間に検体を採取した。

統計手法：

人口統計学的データ及び解析データは一般的な方法を用いて要約した。カテゴリカルデータは頻度表を用いて要約した。すべてのデータの要約は Intent-to-treat で行った。

要約：

人口統計学及び曝露：

本治験には 24 名の被験者が登録された。19～38 歳（平均値±SD：27.8±4.7 歳）の女性 12 名（50%）及び男性 12 名（50%）であった。

被験者の民族／人種は、白人 15 名（62.5%）、アジア人 4 名（16.7%）、アフリカ系アメリカ人 2 名（8.3%）、東インド人 2 名（8.3%）及びヒスパニック／ラテン系 1 名（4.2%）であった。

被験者 23 名に対し plerixafor 40 µg/kg（3 名）、80 µg/kg（10 名）、160 µg/kg（5 名）及び 240 µg/kg（5 名）を単回皮下投与した。また、3 名の被験者に対し 80 µg/kg を 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与した。3 名中 2 名（Subject #502 及び 503）は、80 µg/kg 単回投与コホート（それぞれ Subject #107 及び 103）にも組み入れられており、80 µg/kg コホートが完了した後、反復投与コホートに参加した。

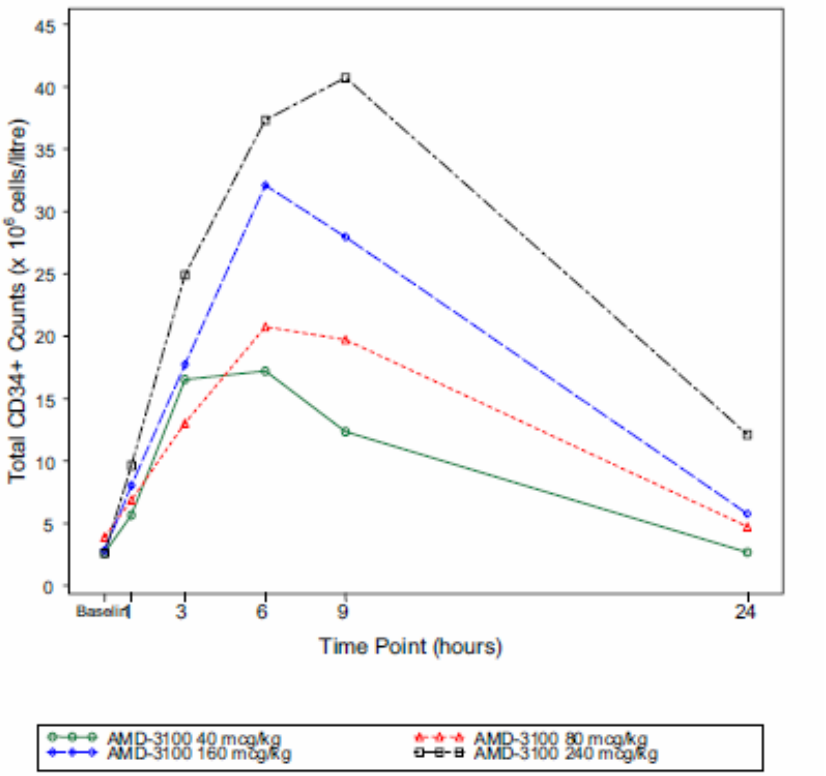
有効性／薬力学の結果：

Plerixafor の単回皮下投与により循環血中 CD34 陽性細胞、コロニー形成単位（CFU）、総白血球、好中球、リンパ球、単球、好酸球及び好塩基球が用量依存的に増加し、すべての用量において投与後 6～9 時間にピーク値に達した。CD34 陽性細胞レベルは 240 µg/kg を除き、投与後 24 時間でほぼベースラインレベルに復した。

Plerixafor 240 µg/kg 単回皮下投与後 9 時間で末梢血中 CD34 陽性細胞がピークの 15 倍増加を示した。Plerixafor 240 µg/kg に対する CD34 陽性細胞の応答は、投与後 3、6 及び 9 時間において 40、80 及び 160 µg/kg に対する応答を上回った。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1002

Figure 1: Mean CD34+ Count by Time Point



Plerixafor 80 µg/kg 3 日間反復皮下投与により、毎日、投与後 6 時間に平均 CD34 陽性細胞数の大幅な、かつ同程度の増加が生じ、次の投与前にはベースラインレベルに復した。

造血前駆細胞の in vitro アッセイでは、plerixafor 皮下投与後 3 時間以内にすべての用量で評価したすべての細胞で増加が認められた。

平均変化率の用量に依存した増加がすべての造血前駆細胞でみられた。すべての CFU で、全用量の投与後約 6 時間に平均増加率のピークが認められた。平均増加率の最大値はすべての用量において CFU-GM で観察され、80 µg/kg で約 20 倍、160 µg/kg で 23 倍、及び 240 µg/kg で 34 倍であった。

SCID マウス再増殖細胞の平均頻度は、G-CSF 動員 CD34 陽性細胞より plerixafor 動員末梢血 CD34 陽性細胞で有意に高かった（p=0.02）。

^{3}H-チミジン取り込みによる細胞周期解析では plerixafor の投与に応じて S 期の造血前駆細胞の割合に意味のある変化は示されなかった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1002

安全性の結果：

健康被験者を対象とした本治験において plerixafor の皮下投与は良好な忍容性を示した。

被験者 24/26 名（92%）に計 89 件の有害事象（AE）が報告された。AE は 40 μg/kg 群の 2/3 名に 7 件、80 μg/kg 群の 9/10 名に 21 件、160 μg/kg 群の 5/5 名に 18 件、240 μg/kg 群の 5/5 に 14 件、80 μg/kg 3 日間反復投与群の 3/3 名に 29 件認められた。治験薬との因果関係については、「possibly related」、「probably related」又は「definitely related」と判定された場合に、因果関係ありとした。AE の大部分は軽度（86/89 件）であり、因果関係ありと判定された AE は 78/89 件であった。

本治験で最も多く報告された AE は、注射部位紅斑（14/26 名、54%）、嘔気（11/26 名、42%）、頭痛（7/26 名、27%）及び口の錯感覚（7/26 名、27%）であった。末梢性の錯感覚は 2/26 名（8%）の被験者で報告された。

因果関係ありと判定された主な AE は、注射部位紅斑（14/26 名、54%）及び嘔気（10/26 名、38%）であった。

本治験中、死亡、重篤な AE（SAE）、治験中止に至った AE、臨床的に意味のある臨床検査値異常、診察又はバイタルサインの異常所見は認められなかった。

薬物動態の結果：

Plerixafor の PK は健康被験者 18 名で評価した。本治験における $AUC_{0\text{-}10}$ 及び C_{max} の結果より、40～240 μg/kg の単回投与で血漿中濃度は用量に比例して増加することが示された。また、PK モデリングにより plerixafor の血漿中濃度は 2 コンパートメントモデルによく当てはまることが示唆された。

結論：

Plerixafor 投与は健康被験者で検討した用量において良好な忍容性を示した。AE は大部分が軽度であり、一過性であった。Plerixafor 投与時に認められた主な AE は注射部位紅斑、悪心、頭痛及び口の錯感覚であった。本治験中、死亡、SAE、治験中止に至った AE 及び臨床的に意味のある臨床検査値異常、異常所見、バイタルサインの変化は認められなかった。

血漿中 Plerixafor 濃度は検討した 40～240 μg/kg の範囲で用量に比例して増加した。PK 評価により 2 コンパートメントモデルによく当てはまることが確認された。

Plerixafor の単回投与により循環血中 CD34 陽性細胞、CFU、及び総白血球数は増加した。すべての増加が統計的に有意ではなかったが、ベースラインからの変化は臨床的に意義があり、用量に依存していた。すべての用量で応答のピークが投与後 6～9 時間に観察された。240 μg/kg を除いて投与後 24 時間でほぼベースラインレベルに復した。同様の結果が、好中球、リンパ球、単球、好酸球、及び好塩基球で観察され、平均のピークが投与後 3～9 時間に観察され、投与後 3 日間の間にベースラインに復した。

循環血中の CD34 陽性細胞数には明らかな、可逆的、用量依存的効果がみられ、80 μg/kg 投与後 6 時間で最大 5 倍増加及び 240 μg/kg 投与後 9 時間で最大 15 倍増加した。Plerixafor 240 μg/kg 投与に対する CD34 陽性細胞の応答は、投与後 3、6 及び 9 時間において 40、80 及び 160 μg/kg に対する応答を上回った。しかしながら、240 μg/kg 投与時の応答は投与後 9 時間以降にピークに達した可能性があり、さらに検討する必要がある。80 μg/kg 3 日間反復皮下投与により CD34 陽性細胞が大きく増加した。投与後の CD34 陽性細胞のレベルは、全 3 日間を通して同様であり、各日でベースラインレベルに回復した。このことは CD34 陽性細胞が各投与後に元に戻ることができることを示唆している。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1002

すべての CFU は、全用量で plerixafor 皮下投与後 3 時間以内に増加した。平均変化率の用量依存的な増加がすべての造血前駆細胞で認められた。すべての CFU で、全用量の投与後約 6 時間に平均増加率のピークがみられた。平均増加率の最大値がすべての用量で CFU-GM において認められ、80 µg/kg で約 20 倍、160 µg/kg で 23 倍及び 240 µg/kg で 34 倍であった。用量別の CFU の増加はプラトーに達しなかったことから、CFU のピーク応答は 240 µg/kg を超える用量でより高くなると思われる。

SCID マウスにおいて plerixafor 投与による CD34 陽性再増殖細胞の動員は、G-CSF による CD34 陽性細胞の動員よりもより高いレベルであった。

細胞周期状態は plerixafor 皮下投与による影響を受けなかった。すなわち、細胞は休止状態にあり細胞周期に入らなかった。

Plerixafor 皮下投与後の CD34 陽性細胞の程度及び迅速な増加は、好ましい安全性プロファイルとともに、この治療（plerixafor 皮下投与）が造血細胞移植のための造血前駆細胞の動員に臨床的に有効である可能性を示唆している。

報告書の日付：2006 年 8 月 23 日
Errata：2007 年 7 月 20 日

2.2.2 安全性の評価

有害事象の要約、AE 発現例数及び因果関係ありと判定された AE 発現例数をそれぞれ表 9 、表 10 及び表 11 に示す。

表 9 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1002 試験）

	Plerixafor					
n (%)	40 µg/kg (N=3)	80 µg/kg (N=10)	160 µg/kg (N=5)	240 µg/kg (N=5)	80 µg/kg* (N=3)	ALL (N=26)
Patients with any AEs	2 (66.7%)	9 (90.0%)	5 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	24 (92.3%)
Patients with any related AEs	2 (66.7%)	8 (80.0%)	5 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	23 (88.5%)
Patients with any grades ≥3 AEs	0	0	0	0	0	0
Patients with any grades ≥3 related AEs	0	0	0	0	0	0
Patients with any serious AEs(SAE)	0	0	0	0	0	0
Patients with any related SAEs	0	0	0	0	0	0
Patients who discontinued study treatment due to AEs	0	0	0	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0	0	0
Deaths due to any reason	0	0	0	0	0	0

AE: Adverse Event
* : subjects were dosed for three consecutive days.
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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_1002_i.rtf (10JUL2015 - 4:26)

表 10 - 器官別大分類及び基本語別：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1002 試験）

	Plerixafor											
	40 µg/kg (N=3)		80 µg/kg (N=10)		160 µg/kg (N=5)		240 µg/kg (N=5)		80 µg/kg* (N=3)		ALL (N=26)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	2 (66.7%)	0	9 (90.0%)	0	5 (100%)	0	5 (100%)	0	3 (100%)	0	24 (92.3%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	2 (7.7%)	0
食欲不振	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
食欲減退ＮＯＳ	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.8%)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
失見当識	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
神経系障害	1 (33.3%)	0	4 (40.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (100%)	0	14 (53.8%)	0
頭痛ＮＯＳ	1 (33.3%)	0	3 (30.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	2 (66.7%)	0	8 (30.8%)	0
口の錯感覚	0	0	2 (20.0%)	0	2 (40.0%)	0	1 (20.0%)	0	2 (66.7%)	0	7 (26.9%)	0
浮動性めまい	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.7%)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	2 (7.7%)	0
血管迷走神経性発作	0	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (7.7%)	0
耳閉	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
回転性眩暈	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0

	Plerixafor											
	40 µg/kg (N=3)		80 µg/kg (N=10)		160 µg/kg (N=5)		240 µg/kg (N=5)		80 µg/kg* (N=3)		ALL (N=26)	
Primary System Organ Class **Preferred Term** **n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	3 (11.5%)	0
胸部絞扼感	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.7%)	0
喘息ＮＯＳ	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.8%)	0
胃腸障害	1 (33.3%)	0	3 (30.0%)	0	3 (60.0%)	0	5 (100%)	0	3 (100%)	0	15 (57.7%)	0
嘔気	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0	2 (40.0%)	0	4 (80.0%)	0	3 (100%)	0	11 (42.3%)	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	2 (7.7%)	0
下痢ＮＯＳ	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7%)	0	2 (7.7%)	0
嘔吐ＮＯＳ	0	0	1 (10.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	2 (7.7%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.8%)	0
腹痛ＮＯＳ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
鼓腸	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
消化器痛ＮＯＳ	0	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (10.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	2 (7.7%)	0
筋痛	0	0	1 (10.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	2 (7.7%)	0
全身障害および投与局所様態	2 (66.7%)	0	8 (80.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (100%)	0	19 (73.1%)	0
注射部位紅斑	1 (33.3%)	0	5 (50.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (60.0%)	0	2 (66.7%)	0	14 (53.8%)	0

	Plerixafor											
	40 µg/kg (N=3)		80 µg/kg (N=10)		160 µg/kg (N=5)		240 µg/kg (N=5)		80 µg/kg* (N=3)		ALL (N=26)	
Primary System Organ Class **Preferred Term** **n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
注射部位灼熱感	0	0	3 (30.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	5 (19.2%)	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
注射部位挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
注射部位そう痒感	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
四肢損傷ＮＯＳ	0	0	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 5.0
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
* : subjects were dosed for three consecutive days.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_1002_a_i.rtf (10JUL2015 - 10:19)

表 11 - 器官別大分類及び基本語別： 因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1002 試験）

	Plerixafor											
	40 µg/kg (N=3)		80 µg/kg (N=10)		160 µg/kg (N=5)		240 µg/kg (N=5)		80 µg/kg* (N=3)		ALL (N=26)	
Primary System Organ Class **Preferred Term** **n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	2 (66.7%)	0	8 (80.0%)	0	5 (100%)	0	5 (100%)	0	3 (100%)	0	23 (88.5%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	2 (7.7%)	0
食欲不振	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
食欲減退ＮＯＳ	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.8%)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
失見当識	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
神経系障害	1 (33.3%)	0	2 (20.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (100%)	0	12 (46.2%)	0
頭痛ＮＯＳ	1 (33.3%)	0	2 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	2 (66.7%)	0	7 (26.9%)	0
口の錯感覚	0	0	2 (20.0%)	0	2 (40.0%)	0	1 (20.0%)	0	2 (66.7%)	0	7 (26.9%)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	2 (7.7%)	0
浮動性めまい	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (7.7%)	0
耳閉	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
回転性眩暈	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0

	Plerixafor										ALL (N=26)	
	40 µg/kg (N=3)		80 µg/kg (N=10)		160 µg/kg (N=5)		240 µg/kg (N=5)		80 µg/kg* (N=3)			
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
胸部絞扼感	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
胃腸障害	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0	3 (60.0%)	0	5 (100%)	0	3 (100%)	0	13 (50.0%)	0
嘔気	1 (33.3%)	0	0	0	2 (40.0%)	0	4 (80.0%)	0	3 (100%)	0	10 (38.5%)	0
下痢ＮＯＳ	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7%)	0	2 (7.7%)	0
嘔吐ＮＯＳ	0	0	1 (10.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	2 (7.7%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.8%)	0
腹痛ＮＯＳ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
鼓腸	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0

	Plerixafor											
	40 µg/kg (N=3)		80 µg/kg (N=10)		160 µg/kg (N=5)		240 µg/kg (N=5)		80 µg/kg* (N=3)		ALL (N=26)	
Primary System Organ Class **Preferred Term** **n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
全身障害および投与局所様態	2 (66.7%)	0	8 (80.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (100%)	0	19 (73.1%)	0
注射部位紅斑	1 (33.3%)	0	5 (50.0%)	0	3 (60.0%)	0	3 (60.0%)	0	2 (66.7%)	0	14 (53.8%)	0
注射部位灼熱感	0	0	3 (30.0%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	5 (19.2%)	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
注射部位挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.8%)	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
注射部位そう痒感	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 5.0
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
* : subjects were dosed for three consecutive days.
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_1002_a_i.rtf (10JUL2015 - 10:16)

2.3　外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1003 試験、参考資料）

[Module 5.3.4.1-1]

2.3.1　概要

表 12 - 概要（AMD3100-1003 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1003

治験の標題：

Analysis of the Effect of AMD3100 When Given Alone or with G-CSF to Mobilize Progenitor Cells after Pre-Treatment with G-CSF

治験責任医師：

David Dale, M.D.

治験実施医療機関：

University of Washington Medical Center, Seattle, Washington, USA

公表文献：

Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, Dehner C, Badel K, Calandra G, et al. Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte– colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. Transfusion. 2005;45:295-300.

治験期間：

最初の被験者の同意日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 1b/2a 相

目的：

- G-CSF 4 日間投与後、第 5 日に plerixafor 160 µg/kg を皮下投与したとき、CD34 陽性細胞数がベースラインから 2 倍超増加するかどうか、あるいはコロニー形成単位（顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞［CFU-GM］、前期赤芽球系コロニー形成細胞［BFU-E］及び骨髄系コロニー形成細胞［CFU-GEMM］のうち 1 つ以上）がベースラインから 2 倍超増加するかどうかを確認する。
- G-CSF 投与の第 5 日に plerixafor 160µg/kg を皮下投与したとき、CD34 陽性細胞数がベースラインから 2 倍超増加するかどうか、あるいはコロニー形成単位（CFU-GM、BFU-E 及び CFU-GEMM のうち 1 つ以上）がベースラインから 2 倍超増加するかどうかを確認する。
- G-CSF 4 日間投与後、第 5 日に plerixafor 160 µg/kg と G-CSF を同時投与したとき、第 5 日に plerixafor 160 µg/kg 単独投与時より良好な結果が得られるかどうか確認する。
- Plerixafor により動員され、アフェレーシスにより採取された末梢血幹細胞数を計数し、特性評価を行う。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1003

- 4 日間の G-CSF 投与後、5 日目の G-CSF 投与に追加して plerixafor を 240 μg/kg の用量で投与することにより、160 μg/kg 投与時に比べて大きな増加が得られるかどうか検討する。
- G-CSF 投与 5 日目に plerixafor を 240 μg/kg の用量で追加投与したときに、CD34 陽性細胞数がベースラインに比べて最大の増加を示す時点を見極める。

治験方法：

本治験は健康被験者を対象に G-CSF（10 μg/kg）4 日間反復投与後の第 5 日に G-CSF（10 μg/kg）併用又は非併用で plerixafor 160 μg/kg を単回皮下投与したときの安全性及び血液学的効果を、G-CSF（10 μg/kg）と plerixafor 240 μg/kg（併用）単回皮下投与時と比較することを目的とした単施設、ランダム化、オープンラベル、第 1b/2a 相試験であった。対照群として G-CSF（10 μg/kg）のみを 5 日間投与した。

第 1 日～第 4 日に G-CSF を投与された被験者 18 名を、第 5 日に A 群、B 群及び C 群のいずれかに無作為に割り付けた。さらに、第 1 日～第 4 日に G-CSF を投与された被験者 6 名を AA 群又は CC 群に無作為に割り付けた。投与後 12 時間まで実施医療機関で被験者を観察し、その後、3 日間安全性の経過観察を行った。また、D 群及び E 群の被験者に対し、5 日間 G-CSF（10 μg/kg）投与及び第 5 日の plerixafor 240 μg/kg 皮下投与を行った。D 群及び E 群（240 μg/kg 群、非ランダム化）では、CD34 陽性細胞数測定用の経時採血を行うために被験者をそれぞれ投与後 12 時間及び 24 時間まで入院させた。

＜投与群＞

- A 群：被験者 6 名に対し、4 日間（第 1 日～第 4 日）G-CSF 10 μg/kg 皮下投与後、第 5 日に plerixafor 160 μg/kg 及び G-CSF 10 μg/kg を皮下投与
- B 群：被験者 6 名に対し、4 日間（第 1 日～第 4 日）G-CSF 10 μg/kg 皮下投与後、第 5 日に plerixafor 160 μg/kg 皮下投与
- C 群:被験者 6 名に対し､4 日間(第 1 日～第 4 日)G-CSF 10 μg/kg 皮下投与後､第 5 日に G-CSF 10 μg/kg 皮下投与
- AA 群（アフェレーシス処置）：被験者 3 名に対し、4 日間（第 1 日～第 4 日）G-CSF 10 μg/kg 皮下投与後、第 5 日に plerixafor 160 μg/kg 及び G-CSF 10 μg/kg を皮下投与
- CC 群（アフェレーシス処置）：被験者 3 名に対し、4 日間（第 1 日～第 4 日）G-CSF 10 μg/kg 皮下投与後、第 5 日に G-CSF 10 μg/kg 皮下投与
- D 群：被験者 4 名に対し、5 日間（第 1 日～第 5 日）G-CSF 10 μg/kg 皮下投与及び第 5 日に plerixafor 240 μg/kg 皮下投与（入院期間：投与後 12 時間）
- E 群：被験者 3 名に対し、5 日間（第 1 日～第 5 日）G-CSF 10 μg/kg 皮下投与及び第 5 日に plerixafor 240 μg/kg 皮下投与（入院期間：投与後 24 時間）

被験者数（予定及び解析対象）：

予定：31 名

ランダム化：24 名（A、B、C、AA 及び CC 群）、非ランダム化（登録例）：7 名（D 及び E 群、2 名は A 群及び C 群で投与された後、再登録された。）

投与：31 名

評価：

薬力学：31 名

安全性：31 名

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1003

診断及び選択基準：

本治験の適格被験者は、健康な男性又は女性志願者で、喫煙習慣がなく、年齢は 18～55 歳とした。さらに、240 µg/kg 投与群に割付ける被験者の場合、心臓疾患歴及び重大な病歴がなく、スクリーニング時の心電図が正常であることとした。

治験治療

治験薬：plerixafor

剤型：注射剤 10 mg/mL

投与経路：皮下投与

用量：160 µg/kg 又は 240 µg/kg

バッチ番号：31288

投与期間：

1 日間（単回投与）

観察期間：

スクリーニング期：最大 7 日間、G-CSF 導入期：4 日間、ベースライン期、投与期：投与後 12 時間、経過観察期：最大 3 日間

被験者 7 名に G-CSF＋plerixafor 240 µg/kg を投与し、このうち 3 名が最大 24 時間の投与期と 2 日間の経過観察期に参加した。

評価基準：

薬力学：

前駆細胞（CD34 陽性細胞及び CFU）の動員、CD34 陽性細胞免疫表現型、白血球（WBC）数、及び SCID マウス移植。

安全性：

診察所見、有害事象（AE）、バイタルサイン、注射部位評価、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査及び女性の妊娠検査）。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬力学

FACS 解析：

A 群、B 群及び C 群では plerixafor 投与前（ベースライン）、投与後 1、3、6 及び 9 時間に、AA 群及び CC 群では plerixafor 投与前（ベースライン）、アフェレーシス前（投与後 4 時間）及びアフェレーシス終了時に、D 群では plerixafor 投与前（ベースライン）、投与後 4、6、8、10、12 及び 48 時間、E 群では plerixafor 投与前（ベースライン）、投与後 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22 及び 24 時間に採血した。

CFU 解析：

末梢血：A 群及び C 群において plerixafor 投与前（ベースライン）、投与後 1、3、6、9、24 及び 48 時間に採血した。D 群及び E 群では CFU 解析用の採血は行わなかった。

アフェレーシス：AA 群及び CC 群では CFU 及び細胞周期用のアフェレーシス産物から血液検体を得た。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1003

統計手法：

全体として、すべての人口統計学的データ及び分析データは、一般的な統計手法を用いて集計した。カテゴリカルデータは頻度表を用いて集計し、当該カテゴリーに分類される各治療群の被験者数及び被験者割合を提示した。連続データの場合、N、平均値、標準偏差、中央値及び範囲などの記述統計量を用いて集計した。

被験者数が限られていたため、比較を目的とした統計的な解析は実施しなかった。すべての解析は SAS システムを用いて実施した。

要約：

人口統計学及び曝露：

本治験には被験者 29 名が参加した。被験者 2 名が 2 つの治療群に登録された。すなわち、A 群の Subject #125 は D 群の Subject #403 でもあり、C 群の Subject #326 は E 群の Subject #501 でもあった。したがって、本治験では延べ 29 名の被験者が登録され、計 31 回の治験薬投与が実施された。被験者 15 名（51.7%）が男性、14 名（48.3%）が女性であった。平均（SD）年齢は 25.6 ± 5.6 歳であり、範囲は 18～38 歳であった。被験者の 25 名（86.2%）が白人、1 名（3.4%）がアフリカ系アメリカ人、1 名（3.4%）がヒスパニック系アメリカ人であり、2 名（6.9%）が「その他」に分類された。

治療導入期における 4 日間の G-CSF 投与後、被験者 22 名に plerixafor を単回皮下投与し、このうち 9 名に plerixafor 160 µg/kg＋G-CSF 10 µg/kg を併用投与、7 名に plerixafor 240 µg/kg＋G-CSF 10 µg/kg を併用投与、6 名に plerixafor 160 µg/kg を単独投与した。さらに、被験者 9 名に G-CSF 10 µg/kg を単独で単回皮下投与した。

なお、被験者全員に対して、4 日間の治療導入期に G-CSF 10 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与した。

薬力学の結果：

A 群、B 群及び C 群に関して、末梢血 CD34 陽性細胞反応が最大であったのは、A 群（G-CSF 10 µg/kg＋plerixafor 160 µg/kg）であり、投与後 9 時間に平均でベースラインに比べて約 4 倍の増加が認められ、次いで B 群（plerixafor 160 µg/kg）で投与後 6 及び 9 時間に平均で約 3 倍の増加が認められた。C 群（G-CSF 10 µg/kg）の CD34 陽性細胞数は、投与後すべての時点でベースラインレベルと類似していた。これらのデータから、4 日間の G-CSF 投与後、plerixafor と G-CSF を併用投与することにより、最大の末梢血 CD34 陽性細胞反応が得られ、単独投与の場合は、G-CSF に比べて plerixafor の方が優れていることが示唆された。D 群及び E 群（G-CSF 10 µg/kg＋plerixafor 240 µg/kg）では、投与後 10～14 時間に最大の増加が認められた。A 群と D 群の最大増加の程度は類似していた。

同様に、アフェレーシスによる細胞採取量の点で、G-CSF＋plerixafor の併用投与は、G-CSF の単独投与に比べて優れていることが明らかになった。AA 群（G-CSF 10 µg/kg＋plerixafor 160 µg/kg）では、18 L のアフェレーシス試料で、CC 群（G-CSF 10 µg/kg）に比べてアフェレーシスにより採取された総 CD34 陽性細胞数が約 3 倍増加した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1003

A 群及び C 群において CFU-GM、BFU-E 及び CFU-GEMM メチルセルロース分析により前駆細胞動員の評価を行った。A 群では、分析対象としたすべての CFU について、C 群と比べて平均でさらなる増加が誘発された。CFU-GM 分析では、A 群の場合、投与後 6 時間でベースラインに比べて平均で約 5 倍の増加が認められたのに対し、C 群では同じ時点で約 2 倍の増加であり、増加の程度がかなり小さかった。また、BFU-E 分析については、A 群の場合、投与後 6 時間でベースラインに比べて平均で約 3 倍の増加が認められたのに対し、C 群では同じ時点で約 2 倍の増加であり、増加の程度が小さかった。CFU-GEMM 分析については、A 群では投与後 6 時間でベースラインに比べて約 3 倍の増加が認められたのに対し、C 群では投与後すべての時点で減少した。

アフェレーシスでの細胞採取量は、AA 群及び CC 群の両方について、すべての CFU に関して大きく上昇した。

すべての治療群で総白血球数がベースラインから増加し、A 群、B 群及び C 群では投与後 6～9 時間に最高値を示した。A 群では投与後 9 時間、D 群及び E 群では投与後 10～12 時間に、白血球数がベースラインに比べて 2 倍の最大増加を示した。

Plerixafor を用いて細胞を動員した場合、SCID 再増殖細胞（SRC）の平均頻度は、G-CSF のみで動員した場合に比べて約 2 倍高くなったと報告された。

安全性の結果：

本治験で投与された 27/31 名（87.1%）で計 100 件の AE が報告された。重症度評価では、このうち 80 件が軽度、20 件が中等度と判定された。死亡、重篤な AE（SAE）、重度の AE、及び治験中止に至った AE は報告されなかった。

全体として、最も多く報告された AE は、注射部位紅斑（21/31 名、67.7%）、骨痛（13/31 名、41.9%）、頭痛（12/31 名、38.7%）、錯感覚（7/31 名、22.6%）及び悪心（6/31 名、19.4%）であった。注射部位紅斑は A 群の被験者で最も多く報告された。骨痛、頭痛及び錯感覚の発現率は A 群、B 群及び C 群で類似していたことから、G-CSF が原因である可能性が示唆された。D 群及び E 群を併せると、錯感覚及び注射部位紅斑が最も多く報告された AE であった。

治験薬との因果関係については、「possibly related」、「probably related」又は「definitely related」と判定された場合に因果関係ありとした。66/100 件（66%）の AE が、因果関係ありと判定された。最も多く報告された AE（因果関係あり）は、注射部位紅斑（16/31 名、51.6%）、頭痛（7/31 名、22.6%）、錯感覚（7/31 名、22.6%）及び悪心（6/31 名、19.4%）であった。注射部位紅斑（8 名：8/9、88.9%）及び悪心（5 名：5/9、55.6%）の発現率は A 群で最も高かった。錯感覚の発現率は D 群及び E 群で最も高かった（6/7、85.7%）。中等度の AE（因果関係あり）は、頭痛（4 名）、骨痛（3 名）、過敏性腸症候群（1 名）であった。D 群の被験者 2 名で報告された骨痛は G-CSF によるものと考えられた。

血液生化学的検査において、アルカリホスファターゼ、AST/SGOT、LD/LDH 及びグルコースに関して、臨床的に意味のある結果が報告された。酵素活性の上昇（中央値）はすべての治療群で類似していた（基準範囲上限の 2 倍未満）。アルカリホスファターゼ及び LD/LDH 活性の上昇は、これらの酵素活性を上昇させることが知られている G-CSF によるものと考えられた。被験者 2 名で報告された低グルコース値は、sample tube 内での白血球による血清グルコース代謝亢進に起因する可能性が高いと考えられた。

被験者 8 名で臨床的に意味のある血小板数減少が報告された。アフェレーシスを受けた被験者 6 名において、この低下はアフェレーシス処置の結果である可能性が高いと考えられた。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1003

結論：

本治験において健康被験者を対象に plerixafor を投与したとき、全般的に安全であり、忍容性は良好であった。報告された AE は主に軽度で、治験薬に関連するものであった。最も多く報告された AE（因果関係あり）は、注射部位紅斑、頭痛、錯感覚及び悪心であった。重度の AE 及び SAE は報告されなかった。

全体として、本治験から末梢血 CD34 陽性細胞動員において、5 日目に G-CSF と plerixafor を併用投与する方法は、いずれかを単独投与する方法に比べて優れていることが立証された。G-CSF 単独投与と比較した G-CSF＋plerixafor 併用投与の優位性は、アフェレーシスによる細胞採取量でも明らかになった。

5 日目に plerixafor 160 μg/kg を単独投与したとき、投与後 6 及び 9 時間に末梢血 CD34 陽性細胞数がベースラインに比べて平均で約 3 倍に増加した。この用量の plerixafor と G-CSF を併用投与したとき、投与後 9 時間に約 4 倍の増加が認められた。より高用量（240 μg/kg）の plerixafor と G-CSF を併用投与した場合も、同様の効果認められ、より遅い時点（投与後 12 時間）で、CD34 陽性細胞数が平均で約 4 倍に増加した。

併用投与の優位性をさらに確認する知見として、アフェレーシスにより回収された CD34 陽性細胞数は、G-CSF 単独投与に比べて、plerixafor 160 μg/kg＋G-CSF 併用投与で約 3 倍に増加した。

前駆細胞動員は CD34 陽性細胞動員と並行していた。CFU-GM、BFU-E 及び CFU-GEMM のそれぞれについて、投与後 6 時間の時点で、plerixafor 160 μg/kg＋G-CSF 併用投与により、平均で約 5 倍、3 倍及び 3 倍の増加が認められた。末梢血 CFU-GM の増加は、末梢血 CD34 陽性細胞数の増加と並行していた。

報告書の日付：2006 年 9 月 26 日
Errata：2007 年 7 月 25 日

2.3.1 安全性の評価

有害事象の要約、AE発現例数及び因果関係ありと判定されたAE発現例数をそれぞれ表 13 、表 14 、及び表 15 に示す。

表 13 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1003 試験）

	Plerixafor	Plerixafor + G			
n (%)	160 µg/kg (N=6)	160 µg/kg (N=9)	240 µg/kg (N=7)	G alone (N=9)	ALL (N=31)
Patients with any AEs	6 (100%)	9 (100%)	6 (85.7%)	6 (66.7%)	27 (87.1%)
Patients with any related AEs	6 (100%)	9 (100%)	6 (85.7%)	0	21 (67.7%)
Patients with any grades ≥3 AEs	0	0	0	0	0
Patients with any grades ≥3 related AEs	0	0	0	0	0
Patients with any serious AEs(SAE)	1 (16.7%)	0	0	0	1 (3.2%)
Patients with any related SAEs	1 (16.7%)	0	0	0	1 (3.2%)
Patients who discontinued study treatment due to AEs	0	0	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0	0
Deaths due to any reason	0	0	0	0	0

AE: Adverse Event
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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_1003_i.rtf (10JUL2015 - 4:26)

表 14 - 器官別大分類及び基本語別： AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1003 試験）

	Plerixafor		Plerixafor + G							
	160 µg/kg (N=6)		160 µg/kg (N=9)		240 µg/kg (N=7)		G alone (N=9)		ALL (N=31)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	6 (100%)	0	9 (100%)	0	6 (85.7%)	0	6 (66.7%)	0	27 (87.1%)	0
神経系障害	3 (50.0%)	0	5 (55.6%)	0	6 (85.7%)	0	2 (22.2%)	0	16 (51.6%)	0
頭痛	3 (50.0%)	0	4 (44.4%)	0	3 (42.9%)	0	2 (22.2%)	0	12 (38.7%)	0
錯感覚	1 (16.7%)	0	0	0	6 (85.7%)	0	0	0	7 (22.6%)	0
浮動性めまい	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	0	0	2 (6.5%)	0
口の錯感覚	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (11.1%)	0	2 (28.6%)	0	1 (11.1%)	0	4 (12.9%)	0
呼吸困難	0	0	1 (11.1%)	0	2 (28.6%)	0	0	0	3 (9.7%)	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (3.2%)	0
胃腸障害	1 (16.7%)	0	5 (55.6%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	7 (22.6%)	0
悪心	0	0	5 (55.6%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	6 (19.4%)	0
腹痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
消化器痛	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
軟便	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
嘔吐	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Plerixafor 160 µg/kg (N=6) All grades	Plerixafor 160 µg/kg (N=6) Grade ≥3	Plerixafor + G 160 µg/kg (N=9) All grades	Plerixafor + G 160 µg/kg (N=9) Grade ≥3	Plerixafor + G 240 µg/kg (N=7) All grades	Plerixafor + G 240 µg/kg (N=7) Grade ≥3	G alone (N=9) All grades	G alone (N=9) Grade ≥3	ALL (N=31) All grades	ALL (N=31) Grade ≥3
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0%)	0	6 (66.7%)	0	5 (71.4%)	0	4 (44.4%)	0	18 (58.1%)	0
骨痛	2 (33.3%)	0	3 (33.3%)	0	4 (57.1%)	0	4 (44.4%)	0	13 (41.9%)	0
胸部不快感	0	0	1 (11.1%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (6.5%)	0
背部痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
関節硬直	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
筋痙攣	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
不規則月経	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
全身障害および投与局所様態	5 (83.3%)	0	8 (88.9%)	0	6 (85.7%)	0	6 (66.7%)	0	25 (80.6%)	0
注射部位紅斑	3 (50.0%)	0	8 (88.9%)	0	5 (71.4%)	0	5 (55.6%)	0	21 (67.7%)	0
注射部位腫脹	1 (16.7%)	0	2 (22.2%)	0	1 (14.3%)	0	1 (11.1%)	0	5 (16.1%)	0
注射部位挫傷	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (11.1%)	0	3 (9.7%)	0
注射部位灼熱感	0	0	0	0	3 (42.9%)	0	0	0	3 (9.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Plerixafor 160 µg/kg (N=6) All grades	Grade ≥3	Plerixafor + G 160 µg/kg (N=9) All grades	Grade ≥3	Plerixafor + G 240 µg/kg (N=7) All grades	Grade ≥3	G alone (N=9) All grades	Grade ≥3	ALL (N=31) All grades	Grade ≥3
注射部位疼痛	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	1 (11.1%)	0	3 (9.7%)	0
無力症	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
注射部位反応	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1003_i.rtf (10JUL2015 - 10:19)

表 15 - 器官別大分類及び基本語別： 因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1003 試験）

	Plerixafor		Plerixafor + G							
	160 µg/kg (N=6)		160 µg/kg (N=9)		240 µg/kg (N=7)		G alone (N=9)		ALL (N=31)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	6 (100%)	0	9 (100%)	0	6 (85.7%)	0	0	0	21 (67.7%)	0
神経系障害	2 (33.3%)	0	4 (44.4%)	0	6 (85.7%)	0	0	0	12 (38.7%)	0
頭痛	2 (33.3%)	0	3 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	0	0	7 (22.6%)	0
錯感覚	1 (16.7%)	0	0	0	6 (85.7%)	0	0	0	7 (22.6%)	0
浮動性めまい	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	0	0	2 (6.5%)	0
口の錯感覚	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0	2 (6.5%)	0
呼吸困難	0	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0	2 (6.5%)	0
胃腸障害	1 (16.7%)	0	5 (55.6%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	7 (22.6%)	0
悪心	0	0	5 (55.6%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	6 (19.4%)	0
腹痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
軟便	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
嘔吐	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Plerixafor 160 µg/kg (N=6) All grades	Plerixafor 160 µg/kg (N=6) Grade ≥3	Plerixafor + G 160 µg/kg (N=9) All grades	Plerixafor + G 160 µg/kg (N=9) Grade ≥3	Plerixafor + G 240 µg/kg (N=7) All grades	Plerixafor + G 240 µg/kg (N=7) Grade ≥3	G alone (N=9) All grades	G alone (N=9) Grade ≥3	ALL (N=31) All grades	ALL (N=31) Grade ≥3
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	0	3 (33.3%)	0	3 (42.9%)	0	0	0	7 (22.6%)	0
骨痛	1 (16.7%)	0	1 (11.1%)	0	2 (28.6%)	0	0	0	4 (12.9%)	0
胸部不快感	0	0	1 (11.1%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (6.5%)	0
背部痛	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
全身障害および投与局所様態	4 (66.7%)	0	8 (88.9%)	0	6 (85.7%)	0	0	0	18 (58.1%)	0
注射部位紅斑	3 (50.0%)	0	8 (88.9%)	0	5 (71.4%)	0	0	0	16 (51.6%)	0
注射部位腫脹	1 (16.7%)	0	2 (22.2%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	4 (12.9%)	0
注射部位灼熱感	0	0	0	0	3 (42.9%)	0	0	0	3 (9.7%)	0
注射部位疼痛	0	0	2 (22.2%)	0	0	0	0	0	2 (6.5%)	0
無力症	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
注射部位挫傷	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0
注射部位反応	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1003_i.rtf (10JUL2015 - 10:17)

2.4　外国人健康被験者における第 1 相試験（AMD3100-1005 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.1-3]

2.4.1　概要

表 16 - 概要（AMD3100-1005 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1005

治験の標題：

Phase I 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

治験責任医師：

David Dale, M.D.

治験実施医療機関：

University of Washington Medical Center, Seattle, Washington, USA

公表文献：

Hubel K, Liles W, Broxmeyer H, Rodger E, Wood B, Cooper S, et al. Leukocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. Supportive Cancer Therapy. 2004;1(3):165-72

治験期間：

最初の被験者の同意日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- 健康被験者における plerixafor 240 µg/kg 単回皮下投与時の安全性、血液学的活性及び前駆細胞に対する効果に関する検討
- Plerixafor 240 µg/kg の皮下投与による動員を行い、アフェレーシスで採取した末梢血幹細胞（PB）数及び定性評価に関する検討
- 健康被験者における plerixafor 320 µg/kg 単回皮下投与時の安全性、白血球（WBC）及び CD34 陽性細胞に対する血液学的効果、並びに薬物動態の検討

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1005

治験方法：

本治験は、健康被験者 10 名における plerixafor（240 及び 320 μg/kg）単回皮下投与時の安全性及び血液学的活性の評価を目的とした単施設、オープンラベル、第 1 相試験であった。

4 名の被験者に対し plerixafor 240 μg/kg を単回皮下投与し、投与後 4 時間にアフェレーシスを 1 回実施した。PB 検体は安全性及び血液学的活性評価のために採取した。さらに、アフェレーシスで得られた検体で CD34 陽性細胞数を評価した。被験者をアフェレーシス完了後 1 時間まで観察し、投与後 24 時間に最終観察を行った。

6 名の被験者に plerixafor 320 μg/kg を単回皮下投与した。一連の血液検体を蛍光活性化細胞選別（FACS）解析、WBC 測定及び PK 解析のために採取した。被験者を投与後 24 時間観察（連続心電図モニタリングを含む）し、投与後 48 時間に最終観察を行った。

被験者数（予定及び解析対象）：

予定：10 名

ランダム化：該当せず

投与：10 名

評価：

薬力学：10 名

安全性：10 名

薬物動態：6 名

診断及び選択基準：

本治験に適格な被験者は、18～55 歳の健康被験者（非喫煙者）であり、スクリーニング時の心電図が正常で、アルコール摂取を控え、心疾患の既往又は心臓症状がなく、輸血歴がないことが必要とされた。

治験治療

被験薬：plerixafor

剤型：注射剤 10 mg/mL、1 mL ガラスアンプル

投与経路：皮下投与（腹部）

用量： 240 μg/kg 又は 320 μg/kg

バッチ番号：31288

対照薬：

本治験において対照薬は使用されなかった。

投与期間：
1 日間（単回投与）

観察期間：
スクリーニング 1～10 日間、投与期 1 日間、投与後の経過観察期間 3 日間

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1005

評価基準：

薬力学：前駆細胞（CD34 陽性細胞）動員、全血球計算（CBC）及び白血球分画。さらに、240 μg/kg 群については、コロニー形成単位（CFU）の動員、前駆細胞の機能性（SCID マウスの生着）及び細胞周期状態についても評価した。

安全性：診察所見、有害事象（AE）、バイタルサイン、注射部位評価、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査及び女性の妊娠検査）。さらに 320 μg/kg 群の被験者については、治験薬投与後 24 時間連続心電図モニタリングを実施した。

薬物動態：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び AUC を含む PK パラメータを WinNonlin ver. 5.0（Pharsight Corp.）によりノンコンパートメント法及びコンパートメント法で算出した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態： PK 用血液検体を投与前、及び投与後 24 時間まで 2 時間間隔で採取した。血漿検体をバリデートされた液体クロマトグラフィー･電気化学検出法により測定した。定量範囲は 5.17 ng/mL～260.32 ng/mL であった。

薬力学： FACS 解析用血液検体を治験薬投与前（ベースライン）、アフェレーシス直前及び完了後に採取した。アフェレーシス産物からも FACS 解析用検体を得た。各検体の白血球及び CD34 陽性白血球の割合（%）及び細胞数を免疫蛍光抗体染色及び FACS（フローサイトメトリー）により測定した。詳細は CSR に記載した。

統計手法：

被験者数が少なかったため、大部分のデータは一覧表に集計するにとどめたが、適宜、一般的な統計手法を用いて、人口統計学的データ及び分析データを要約した。すべての解析には、SAS システム（version 8.02）を用いた。

データ集計の際には、利用可能なすべてのデータを用いて、intent-to-treat の解析手法に従った。したがって、欠測値について、特別な取り扱いの規定は用いなかった。

要約：

人口統計学及び曝露：

本治験には、被験者 10 名が組み入れられ、男性が 7 名（70%）、女性が 3 名（30%）、年齢は 20～54 歳（平均 ± SD：28.0 ± 10.9 歳）であった。人種別内訳は、白人が 6 名（60%）、アジア人が 2 名（20%）、アフリカ系アメリカ人が 1 名（10%）、ヒスパニック系アメリカ人が 1 名（10%）であった。

被験者 4 名に plerixafor 240 μg/kg、被験者 6 名に 320 μg/kg を単回皮下投与した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1005

薬力学の結果：

健康被験者 4 名に plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 4 時間で総末梢血 CD34 陽性細胞数が 11 倍に増加した。Plerixafor 240 µg/kg を投与されたすべての被験者で末梢血 CD34 陽性細胞数が、>20 cells/µL に増加し、アフェレーシスによる細胞採取の達成が予測された。

1 回のアフェレーシスを受けた被験者 4 名中 3 名において 2.0 x 10^6 cells/kg を超える CD34 陽性細胞が採取され、平均総採取細胞数は 3.0 x 10^6 cells/kg であった。

健康被験者 6 名に plerixafor 320 µg/kg を単回皮下投与することにより、末梢血 CD34 陽性細胞数は最大で 12.7 倍に増加し（投与後 8 時間）、このうち 5 名で投与後 8～10 時間の時点で末梢血 CD34 陽性細胞数が 20 cells/µL 以上の最高値に達した。投与後 2 時間間隔で測定した循環 CD34 陽性細胞数の最高値は、投与後 6～14 時間の幅広い範囲にまたがっていた。

CFU 分析の結果から、plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与することにより、機能的造血前駆細胞が動員されることが明らかになった。また、SCID マウス移植分析でも、plerixafor 240 µg/kg 投与群の被験者から回収したアフェレーシス試料中に骨髄再建能をもつ造血細胞の存在が立証された。

健康被験者に plerixafor 240 µg/kg 又は 320 µg/kg を単回皮下投与すると、総白血球数が約 4 倍に増加した。320 µg/kg 群では、投与後 6～12 時間に平均白血球数が最高値に達した。投与後 24 時間の時点でも白血球数はわずかに増加したままであったが、投与後 48 時間の追跡調査時には、ほぼベースラインレベルにまで戻った。

細胞周期分析から、plerixafor 240 µg/kg 投与に反応した S 期の CFU 割合に関する有意な変化は認められないことが明らかになった。

全体として、健康被験者に plerixafor 240 µg/kg 又は 320 µg/kg を単回皮下投与すると、総 CD34 陽性細胞数が約 12 倍増加した。240 µg/kg 群の被験者全例及び 320 µg/kg 群の 1 名を除く被験者全例で、末梢血 CD34 陽性細胞数が 20 cells/µL 以上に達した。

安全性の結果：

健康被験者における plerixafor の 240 µg/kg 又は 320 µg/kg 単回皮下投与は概ね安全であった。本治験に組み入れられた被験者 10 名において 35 件の有害事象（AE）が報告された。治験薬との因果関係については、「possibly related」、「probably related」又は「definitely related」と判定された場合に、因果関係ありとした。すべての AE が因果関係ありと判定され、大部分（26/35 件）の AE が軽度であった。240 µg/kg 群では 4/4 名に 12 件、320 µg/kg 群では 6/6 名に 23 件の AE が認められた。

全体として本治験で報告された主な AE は、注射部位紅斑（7/10 名［240 µg/kg：1/4 名、320 µg/kg：6/6 名］）、錯感覚（7/10 名［240 µg/kg：1/4 名、320 µg/kg：6/6 名］）、胸部不快感（4/10 名［240 µg/kg：0/4 名、320 µg/kg：4/6 名］）、悪心（3/10 名［240 µg/kg：2/4 名、320 µg/kg：1/6 名］）及び下痢（2/10 名［240 µg/kg：2/4 名、320 µg/kg：0/6 名］）であった。

AE の重症度は用量に関連すると考えられ、240 µg/kg 群で報告された AE は、すべて（100%）軽度であったのに対し、320 µg/kg 群では軽度及び中等度がそれぞれ 60.9%（14/23 件）及び 39.1%（9/23 件）であった。すべての AE が一過性で、治療することなく回復した。

死亡、重篤な AE 及び治験中止に至った AE は報告されなかった。

本治験中に実施した診察所見、バイタルサイン、心電図又はその他の安全性評価において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1005

薬物動態の結果：

本治験の薬物濃度測定の実施及び報告には不備があり、PK の結果の信頼性に影響するような範囲及び程度であると判断された。そのため、本治験の PK の結果は、情報提供のみの目的で記載した。

すべての被験者において、血漿中 plerixafor 濃度は投与後 2 時間（最初の試料採取時点）に最高値に達し、その濃度は 539～968 ng/mL の範囲であった。また、AUC_{0-24} は 3350.12～5113.70 ng･h/mL の範囲であった。血漿中 plerixafor 濃度は線形（単一指数関数的）に低下し、$t_{1/2}$（中央値）は 4.58 時間、CL/F（中央値）は 6.35 L/h と算出された。しかしながら、健康被験者を対象とした過去の試験では、血漿中 plerixafor 濃度は投与後 2 時間よりかなり早い時点で最高値に達した後、二指数関数的に低下することが明らかになっており、今回の試験で得られたモデルに依存しない t_{max}、C_{max} 及び AUC 値は実際の値を過小評価している可能性がある。

結論：

健康被験者における plerixafor の 240 µg/kg 又は 320 µg/kg 単回皮下投与は概ね安全であり、忍容性は良好であった。被験者 10 名全例において 1 件以上の AE が認められた。計 35 件の AE が報告され、その大部分が軽度かつ一過性で、治験薬との因果関係ありと判定された。最も多く報告された AE は、注射部位紅斑、錯感覚、胸部快感であり、これらすべてが、320 µg/kg 群の被験者でより高頻度に発現した。連続心電図モニタリング中、胸部不快感に伴って、呼吸困難又は調律異常が認められることはなく、この胸部不快感は錯感覚により惹起された不安反応の一部であるかもれしれない。すべての AE が治療することなく回復した。診察所見、バイタルサイン、心電図又は臨床検査（血液生化学的検査、凝固検査及び尿検査）において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。死亡、重篤な AE 及び治験中止に至った AE は報告されなかった。

Plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与することにより、投与後 4 時間の時点で、総末梢血 CD34 陽性細胞数が 11 倍に増加した。また、plerixafor 320 µg/kg を単回皮下投与することにより、投与後 2 時間間隔で測定した総末梢血 CD34 陽性細胞数は、投与後 8～10 時間の時点で最大 12.7 倍に増加した。本治験及び過去の治験（AMD3100-1002）のいずれにおいても、320 µg/kg 投与群における最大増加率、最大値到達時間及び持続時間が 240 µg/kg 投与群に比べて大幅に大きくなることはなかった。240 µg/kg 投与群の被験者全員及び 320 µg/kg 投与群の 1 名を除く被験者全例で、末梢血 CD34 陽性細胞数が 20 cells/µL 以上に達し、アフェレーシスによる細胞採取の成功が予想された。240 µg/kg 投与群でアフェレーシス 1 回を受けた被験者 4 名中 3 名において、2.0×10^6 cells/µL/kg を超える CD34 陽性細胞が採取され、総採取細胞数平均値は 3.0×10^6 cells/µL/kg であった。これにより、アフェレーシスで移植に十分な CD34 陽性細胞数を採取できることが示唆された。

Plerixafor（240 µg/kg 又は 320 µg/kg）投与により、総白血球数も約 4 倍に増加した。さらに、plerixafor 240 µg/kg 群の被験者から得られたアフェレーシス試料の特性評価から、治験薬投与に反応した機能的造血前駆細胞の動員、及び骨髄再建能をもつ造血細胞の存在が立証されるとともに、S 期の CFU 割合に関する有意な変化は認められないことが明らかになった。

ノンコンパートメントモデル解析法により、血漿中 plerixafor 濃度は投与後 2 時間（t_{max}）に最高値に達し、最高血漿中濃度（C_{max}）中央値は 752 ng/mL であることが明らかになった。また、AUC_{0-24h} 中央値は 4011.16 ng･h/mL、$t_{1/2}$ 中央値は 4.58 時間、CL/F 中央値は 6.35 L/h と算出された。今回の試験のノンコンパートメントモデル解析による AUC、C_{max} 及び t_{max} の推定は正確ではないことが明らかになったが、消失パラメータは、AMD3100-1002 試験で得られたパラメータとよく一致していたことから、plerixafor が用量に比例した動態を示すことが示唆された。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1005

Plerixafor 320 µg/kg を投与しても、これより低用量の 240 µg/kg 投与時と比較して、白血球又は CD34 陽性細胞の収率が改善することはなかったが、薬物動態解析から、曝露量は 320 µg/kg 投与により増加することが示された。さらに、320 µg/kg を投与しても、low responder と high responder 間の変動が抑制されることはなかった。高用量群の被験者で AE の発現率及び重症度が高くなることを考慮すると、この用量が 240 µg/kg に比べて勝る利点はないと考えられる。

結論として、安全性データから、plerixafor 240 µg/kg 又は 320 µg/kg の用量で投与しても安全であり、忍容性は良好であることが立証された。末梢血 CD34 陽性細胞数の増加及びアフェレーシスによる CD34 陽性細胞収率の上昇から、単回投与で移植に十分な細胞を採取できることが示唆された。CD34 陽性細胞の動員において plerixafor 320 µg/kg 投与が 240 µg/kg 投与に比べて優れているということはなかった。320 µg/kg 投与時の PK 解析から、plerixafor が用量に比例した PK を示すことが示唆された。全体として、これらのデータから、移植のための幹細胞動員において、plerixafor が臨床的に有用である可能性が示唆された。

報告書の日付：2006 年 8 月 21 日
Errata：2007 年 8 月 7 日

2.4.2 安全性の評価

有害事象の要約、AE 発現例数及び因果関係ありと判定された AE 発現例数をそれぞれ表 17 、表 18 及び表 19 に示す。

表 17 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1005 試験）

	Plerixafor		
n (%)	240 µg/kg (N=4)	320 µg/kg (N=6)	ALL (N=10)
Patients with any AEs	4 (100%)	6 (100%)	10 (100%)
Patients with any related AEs	4 (100%)	6 (100%)	10 (100%)
Patients with any grades ≥3 AEs	0	0	0
Patients with any grades ≥3 related AEs	0	0	0
Patients with any serious AEs(SAE)	0	0	0
Patients with any related SAEs	0	0	0
Patients who discontinued study treatment due to AEs	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0
Deaths due to any reason	0	0	0

AE: Adverse Event
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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_1005_i.rtf (10JUL2015 - 4:27)

表 18 - 器官別大分類及び基本語別：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1005 試験）

	Plerixafor					
	240 µg/kg (N=4)		320 µg/kg (N=6)		ALL (N=10)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	4 (100%)	0	6 (100%)	0	10 (100%)	0
神経系障害	3 (75.0%)	0	6 (100%)	0	9 (90.0%)	0
錯感覚	1 (25.0%)	0	6 (100%)	0	7 (70.0%)	0
浮動性めまい	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
体位性めまい	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
異常感覚	0	0	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)	0
口周囲異常感覚	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
口の錯感覚	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	4 (66.7%)	0	4 (40.0%)	0
胸部不快感	0	0	4 (66.7%)	0	4 (40.0%)	0
胃腸障害	3 (75.0%)	0	4 (66.7%)	0	7 (70.0%)	0
悪心	2 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0	3 (30.0%)	0
腹部膨満	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (20.0%)	0
下痢	2 (50.0%)	0	0	0	2 (20.0%)	0
排便回数増加	0	0	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)	0
軟便	0	0	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Plerixafor 240 µg/kg (N=4) All grades	 Grade ≥3	 320 µg/kg (N=6) All grades	 Grade ≥3	 ALL (N=10) All grades	 Grade ≥3
全身障害および投与局所様態	1 (25.0%)	0	6 (100%)	0	7 (70.0%)	0
注射部位紅斑	1 (25.0%)	0	6 (100%)	0	7 (70.0%)	0
注射部位浮腫	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (20.0%)	0
注射部位硬結	0	0	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1005_i.rtf (10JUL2015 - 10:22)

表 19 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1005 試験）

	Plerixafor					
	240 µg/kg (N=4)		320 µg/kg (N=6)		ALL (N=10)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	4 (100%)	0	6 (100%)	0	10 (100%)	0
神経系障害	3 (75.0%)	0	6 (100%)	0	9 (90.0%)	0
錯感覚	1 (25.0%)	0	6 (100%)	0	7 (70.0%)	0
浮動性めまい	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
体位性めまい	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
異常感覚	0	0	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)	0
口周囲異常感覚	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
口の錯感覚	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	4 (66.7%)	0	4 (40.0%)	0
胸部不快感	0	0	4 (66.7%)	0	4 (40.0%)	0
胃腸障害	3 (75.0%)	0	4 (66.7%)	0	7 (70.0%)	0
悪心	2 (50.0%)	0	1 (16.7%)	0	3 (30.0%)	0
腹部膨満	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (20.0%)	0
下痢	2 (50.0%)	0	0	0	2 (20.0%)	0
排便回数増加	0	0	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)	0
軟便	0	0	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Plerixafor 240 µg/kg (N=4) All grades	 Grade ≥3	 320 µg/kg (N=6) All grades	 Grade ≥3	 ALL (N=10) All grades	 Grade ≥3
全身障害および投与局所様態	1 (25.0%)	0	6 (100%)	0	7 (70.0%)	0
注射部位紅斑	1 (25.0%)	0	6 (100%)	0	7 (70.0%)	0
注射部位浮腫	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (20.0%)	0
注射部位硬結	0	0	1 (16.7%)	0	1 (10.0%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1005_i.rtf (10JUL2015 - 10:19)

2.5 外国人多発性骨髄腫（MM）患者及び非ホジキン腫（NHL）患者における第 1 相試験（AMD3100-1004 試験、参考資料）

[Module 5.3.4.2-1]

2.5.1 概要

表 20 - 概要（AMD3100-1004 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1004

治験の標題：

Phase 1 Study of the Safety and Effect on Circulating CD34+ Cells of a Single Dose of 160 µg/kg, 240 µg/kg, or 320 µg/kg of AMD3100 Administered By Subcutaneous Injection to Patients with non-Hodgkin's Lymphoma or Multiple Myeloma

治験責任医師：

John DiPersio, MD[*1], Neal Flomenberg, MD[*2], David H. Vesole, MD[*3], Jane Liesveld, MD[4], Daniel Weisdorf, MD[5]

* 5 施設で患者のスクリーニングを実施したが、登録が行われたのは 3 ヵ所（星印で示す）のみであった。

治験実施医療機関：

[*1] Washington University School of Medicine, St Louis, MO.
[*2] Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA.
[*3] Medical School of Wisconsin, Milwaukee, WI.
[4] University of Rochester, Rochester, NY.
[5] University of Minnesota, Minneapolis, MN.

公表文献：

Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, Liesveld J, Weisdorf D, Badel K, et al. Rapid Mobilization of CD34+ Cells Following Administration of the CXCR4 Antagonist AMD3100 to Patients With Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2004;22:1095-1102.

治験期間：

最初の被験者の同意日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 1 相

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1004

目的：

主要目的：

- 非ホジキンリンパ腫（NHL）及び多発性骨髄腫（MM）患者に plerixafor を 160、240 及び 320 μg/kg の用量で単回皮下投与したときの安全性について検討すること。
- NHL 及び MM 患者に plerixafor を 160、240 及び 320 μg/kg の用量で単回皮下投与したときの循環 CD34 陽性細胞増加作用（血液学的効果）について検討すること。
- NOD SCID-Hu（非肥満性、糖尿病、重症免疫不全、ヒト ES 細胞移植マウス）に plerixafor 160、240 又は 320 μg/kg で動員した細胞を移植したときの生着能について評価すること。

副次的目的：

- NHL 及び MM 患者を対象として、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）＋plerixafor 320 μg/kg で細胞を動員することにより、plerixafor 投与 0～11 時間後の末梢血 CD34 陽性細胞数が 2 倍以上増加するかどうか見極めること。
- NHL 及び MM 患者に G-CSF＋plerixafor を用いる動員を行い、5×10^6 個以上の CD34 陽性細胞を移植した場合、多核白血球（PMN）が 12 日目～21 日目までに生着するかどうか見極めること。

治験方法：

本治験は、NHL 及び MM 患者に plerixafor を 160 及び 240 μg/kg の用量で単回皮下投与したときの安全性及び有効性について検討することを目的として計画された第 1 相、多施設、共同オープンラベル試験であった。これに加えて、plerixafor 320 μg/kg を単回皮下投与した後、休薬期間を設け、最大 5 日間の G-CSF と plerixafor 投与による動員療法を実施し、この間に移植用の CD34 陽性細胞を採取した。すべての患者を対象として、末梢血（PB）CD34 陽性細胞数を測定することにより、血液学的効果を評価した。また、plerixafor 単回投与による動員後に末梢血から回収した CD34 陽性細胞の生着能について、マウスモデルを用いて評価した。アフェレーシスにより採取した動員細胞の生着能評価は、G-CSF＋plerixafor 320 μg/kg による動員療法を受けた患者を対象として実施した。これらの患者には、大量化学療法を実施した後、採取した細胞を移植した。

NHL 患者グループ及び MM 患者グループを 2 つのコホート、すなわち、plerixafor 160 μg/kg 及び 240 μg/kg 投与コホートに分割した後、320 μg/kg 投与コホートを追加した。最初にグループ 1／コホート 1 及びグループ 2／コホート 1 それぞれの患者 3 名に投与を行った。これらの患者で本剤の忍容性が良好であることが確認されたら、グループ 1／コホート 2 及びグループ 2／コホート 2 それぞれの患者 3 名に投与することとした。コホート 2 に進む前に、コホート 1 の各グループに最大 3 名の患者を追加することとした。コホート 2 には、最大で各グループ患者 3 名を追加することとした。各コホートへの患者の登録は、各疾患群で独立して行うこととした。一方の疾患群で（plerixafor と関連すると考えられる）用量制限毒性が発現した場合、両群の用量漸増を中止することとした。次に、1 施設で MM 患者 3 名及び NHL 患者 3 名を登録し、plerixafor 320 μg/kg を単回皮下投与した後、休薬期間を設け、G-CSF と plerixafor による動員療法に戻ることとした。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1004

Plerixafor 注射剤投与コホート

		Single Dose (µg/kg)		
Disease	**Group**	**160**	**240**	**320**[1]
NHL	1	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3
MM	2	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3

[1] Patients returned to receive a mobilizing regimen of G-CSF and 320 µg/kg plerixafor injection following single dose.

患者全例に対し、臨床症状の評価及び臨床検査により安全性を観察した。安全性評価項目は、有害事象（AE）、診察所見、バイタルサイン、注射部位評価、併用薬調査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査、女性患者の妊娠検査）であった。

有効性評価項目は、plerixafor 単回投与前、投与後 4 時間及び 6 時間の末梢血 CD34 陽性細胞数及び白血球数であった。また、NOD SCID-Hu マウス移植（SCID マウス移植）分析を用いる機能性評価のため、plerixafor 160 及び 240 µg/kg 投与を受けた患者から CD34 陽性細胞を採取した。Plerixafor 320 µg/kg 投与された患者については、単回投与後 24 時間まで CD34 陽性細胞数の評価を行い、回復のため、7 日間の休薬期間を設けた。4 日間の G-CSF 動員療法後 10～11 時間にアフェレーシスを開始できる時間に plerixafor 320 µg/kg を投与し、翌朝、患者を再来院させ、G-CSF 投与とアフェレーシスを開始することとした。最大 5 日間の plerixafor と G-CSF の連続投与に続いて、アフェレーシスを実施することにより、移植用の CD34 陽性細胞 5×10^6 個以上（最低 2×10^6 個）を採取することを目標とした。末梢血中に動員された CD34 陽性細胞数、アフェレーシスで採取された CD34 陽性細胞数、及び 5×10^6 個以上の CD34 陽性細胞を採取するのに必要であったアフェレーシス回数（セッション数）を評価した。また、主要項目として PMN、副次的項目として血小板（PLT）数が生着するまでの期間を測定することにより、移植の成功について評価した。また、移植 3、6 及び 12 か月後に生着維持に関する患者評価を行った。

被験者数（予定及び解析対象）：

本治験では、最低 18 名、最大 24 名の登録を計画し、21 名の解析を行った。

予定：24 名

ランダム化：該当せず

投与：21 名（MM 患者 10 名、NHL 患者 11 名）

評価：

有効性／薬力学：21 名

安全性：21 名

診断及び選択基準：

本治験の適格被験者は、年齢 18～70 歳で、NHL 又は MM と診断された男性又は女性患者とした。さらに、すべての患者が初期化学療法又は初回サルベージ療法のいずれかを完了し、現在の治療に対する反応が部分寛解と判定され、安全性又は忍容性に影響する可能性のある重大な疾患又は臨床的に重要な臨床検査異常がないことを組入れ条件とした。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1004

治験治療

治験薬：plerixafor

剤型：注射剤 10 mg/mL

投与経路：皮下投与

用量：160、 240 又は 320 µg/kg

バッチ番号：31288

G-CSF（Neupogen®）

剤型：注射剤

投与経路：皮下投与

用量：10 µg/kg

投与期間：

160 µg/kg 及び 240 µg/kg 投与群＝1 日間（単回投与）

320 µg/kg 投与群＝plerixafor 投与：Day 1（単回投与）、G-CSF 投与：Day 8 - Day16（朝投与）、plerixafor 投与：Day 11 - Day 16（アフェレーシスの 10～11 時間前）

観察期間：

Plerixafor 160 µg/kg 及び 240 µg/kg 投与群の患者では、本治験は 3 つの期間、すなわち、スクリーニング期（最大 10 日間）、治療期（1 日間）及び経過観察期（31 日間）から構成されていた。

Plerixafor 320 µg/kg 投与群の患者の場合、plerixafor 単回投与後、7 日間の休薬期間を設け、これに続いて、G-CSF 動員（4 日間）及び治療／アフェレーシス（最大 5 日間）を実施した。また、3、6 及び 12 か月後に追跡調査を実施した。

評価基準：

有効性／薬力学：

全患者：CD34 陽性前駆細胞の動員、白血球数及びその分画、SCID マウス移植。

Plerixafor 320 µg/kg 投与群の患者：アフェレーシスで回収された CD34 陽性細胞数、5×10^6 個以上の CD34 陽性細胞を採取するのに必要であったアフェレーシス回数（セッション数）、PMN 及び PLT 生着に要した期間、並びに移植 3、6 及び 12 か月後の生着維持。

安全性：

AE、診察所見、バイタルサイン、注射部位評価、併用薬、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査及び女性被験者の妊娠検査）。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1004

薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬力学：

蛍光活性化細胞選別（FACS）解析のために 2 本の血液検体を以下の時点で採取した。

- Plerixafor 初回投与直前
- Plerixafor 160 μg/kg 及び 240 μg/kg を投与された患者では、投与後 4 時間及び 6 時間
- Plerixafor 320 μg/kg を投与された患者では、初回投与後 4、6、8、10、12、14、16 及び 24 時間

Plerixafor 320 μg/kg を投与された患者では、以下の時点で動員及びアフェレーシス処置時にも採取した。

- 動員時の各 plerixafor 投与直後
- Plexiafor の各投与後 10～11 時間のアフェレーシス直前

統計手法：

全体として、すべての人口統計学的データ及び分析データについて集計した。カテゴリカルデータは頻度表を用いて要約した。すべてのデータ集計には、SAS システムを使用した。

データ集計の際には、利用可能なすべてのデータを用いて、intent-to-treat の解析方針に従った。したがって、欠測値又は早期に治験を中止した患者の取り扱いについて、特別なデータ取り扱い規定は設けなかった。治験完了時の症例報告書（CRF）データベースの固定前に、統計解析計画書（最終版）を作成することとした。この統計解析計画書には、すべてのデータの導出及び用いた統計解析手法について記載し、ここで解説する内容から逸脱がある場合には、それも含めることとする。なお、MedDRA 有害事象用語集の改訂に伴い、AE を再コード化するため、臨床データベースの固定を 1 回解除した。最終のデータベース固定後に特定された施設問い合わせに対する回答に従って、3 件のアフェレーシス収率は最終出力時にデータベース上のデータの修正を行わずに、ハードコーディングされた。

要約：

人口統計学及び曝露：

本治験には、NHL 及び MM 患者 21 名が参加した。なお、合計で NHL 患者 11 名、MM 患者 10 名が登録され、全体で 15 名（71.4%）が男性、6 名（28.6%）が女性患者であった。患者全体の平均（SD）年齢は 54.9（8.0）歳、範囲は 39～68 歳であった。また、人種構成は白人（18 名、85.7%）及びアフリカ系アメリカ人（3 名、14.3%）であった。

患者 13 名に plerixafor 160 又は 240 μg/kg が投与され、さらに 8 名に 320 μg/kg が投与された。患者 6 名が G-CSF＋plerixafor 320 μg/kg による動員療法に進んだ。NHL 患者の場合、各 plerixafor 用量の患者内訳は、160 μg/kg（3 名）、240 μg/kg（3 名）、320 μg/kg（5 名）であった。また、MM 患者の用量別患者内訳は、160 μg/kg（3 名）、240 μg/kg（4 名）、320 μg/kg（3 名）であった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1004

有効性／薬力学の結果：

すべての用量の plerixafor 投与後に、末梢血 CD34 陽性細胞数がベースラインから 4 倍以上増加した。概して、高用量の plerixafor ほど、末梢血 CD34 陽性細胞数の増加率が高かった。MM 患者の場合、高用量ほど、末梢血 CD34 陽性細胞の絶対数が多くなる顕著な傾向が認められたが、ばらつきが大きかったため、意味のある関係を確立することはできなかった。320 µg/kg 投与群（NHL 及び MM）では、plerixafor 投与後 24 時間にわたり末梢血 CD34 陽性細胞数を測定した。これらの群において、plerixafor 投与後 8～10 時間の時点で増加率が最大になった。

本治験の動員療法・アフェレーシス部分において、320 µg/kg 投与群の MM 患者 3 名がアフェレーシスを受けた。これらの患者 3 名全例において、2 回（2 日）以下のアフェレーシスで目標である 5×10^6 個以上の CD34 陽性細胞が採取された。NHL 患者の収率ははるかに低く、3 名中 2 名が poor mobilizer であった。MM 患者 3 名及び NHL 患者 2 名に対して、plerixafor 投与後に採取した細胞が移植され、15 日以内に多核白血球の生着が明らかになった。SCID マウス移植分析でも、アフェレーシスにより採取した CD34 陽性細胞又は数種の未分化造血前駆細胞数が、G-CSF のみの投与を受けた患者に比べて、plerixafor 投与を受けた患者 4 名で多いことが立証された。

安全性の結果：

本治験において患者に plerixafor を投与したときの忍容性は概ね良好であった。本治験で投与された患者 20/21 名（95.2%）において計 100 件の AE が報告された。AE の重症度は 7/100 件（7.0%）が中等度、2/100 件（2.0%）が重度であり、重篤な AE（SAE）は 6/100 件（6.0%）、致命的な AE が 2/100 件（2.0%）及び死亡 2 名が報告された。最も多く報告された AE は、注射部位紅斑 12/21 名（57.1%）、疲労 7/21 名（33.3%）、及び錯感覚 5/21 名（23.8%）であった。Plerixafor と G-CSF を併用投与された患者 5/21 名（23.8%）において、一般的に G-CSF 投与に伴って発現する骨痛が報告された。問題になると考えられる AE（因果関係あり）は認められなかった。

治験薬との因果関係については、「possibly related」、「probably related」又は「definitely related」と判定された場合に、因果関係ありとした。52/100 件（52.0%）の AE が、因果関係ありと判定された。因果関係ありと判定された AE はすべて軽度であった。Plerixafor との因果関係ありと判定された SAE、致命的な AE 及び死亡は認められなかった。最も多く報告された AE（因果関係あり）は、注射部位紅斑 12/21 名（57.1%）、錯感覚 4/21 名（19.0%）及び鼓腸 3/21 名（14.3%）であった。

Plerixafor と関連ありと判断された白血球数増加（plerixafor の薬理作用）9/21 名、アルカリホスファターゼ増加 1/21 名、及び乳酸脱水素酵素（LD/LDH）増加 1/21 名を除き、臨床的に意味のある臨床検査異常は、疾患又は他の薬剤に関連すると考えられた。また、アルカリホスファターゼ及び LDH 増加、並びに PLT 減少が認められたが、これらは G-CSF 投与及びアフェレーシスに伴ってしばしば認められる。Plerixafor 投与後の白血球数増加は、骨髄から末梢血中への細胞動員から予想された事象であった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1004

結論：

Plerixafor 320 µg/kg と G-CSF の併用投与を含めて、MM 及び NHL 患者に plerixafor を投与したときの安全性及び忍容性は、検討したすべての用量で良好であった。plerixafor の効果として、一般的に末梢血 CD34 陽性細胞数が 4 倍以上増加した。検討した 3 用量の plerixafor と末梢血 CD34 陽性細胞数の増加率との間に明白な関連性は認められなかった。Plerixafor 320 µg/kg 投与群の NHL 及び MM 患者における末梢血 CD34 陽性細胞数の最大増加率（平均値）はそれぞれ、9.3 倍及び 12.3 倍であり、投与後 8～10 時間に認められた。投与後 6 時間の平均増加率は、検討した 6 疾患／用量群で 4.4～9.4 倍の範囲であった。

Plerixafor 320 µg/kg と G-CSF の併用投与を受けた患者において、被験者 6 名でアフェレーシスによる細胞採取が実施され、5 名がこれらの細胞を用いる移植に進んだ。通常、採取した細胞の移植後 12 日以内、遅くとも 15 日後までに、PMN の生着が認められた。最終追跡調査時点まで、生着維持が確認された。また、SCID マウスモデルを用いた前駆細胞機能性試験から、plerixafor 投与後に動員された細胞の生着能が確認された。全体として、本治験から、MM 及び NHL 患者に plerixafor を投与したとき、速やかに CD34 陽性細胞が動員されることが立証された。アフェレーシスにより採取した細胞は、持続的生着能及び骨髄再建能をもつことが明らかになった。これらの所見から、がん患者の自家移植のための幹細胞採取を促進させるため、plerixafor を使用するという治療案が支持された。

報告書の日付：2007 年 6 月 4 日

2.5.2 安全性の評価

有害事象の要約を表 21 及び表 22 に、AE 発現例数を表 23～表 25 に、因果関係ありと判定された AE 発現例数を表 26 ～表 28 に示す。

表 21 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1004 試験）

n (%)	MM (N=10)	NHL (N=11)	ALL (N=21)
Patients with any AEs	10 (100%)	10 (90.9%)	20 (95.2%)
Patients with any related AEs	10 (100%)	8 (72.7%)	18 (85.7%)
Patients with any grades ≥3 AEs	1 (10.0%)	1 (9.1%)	2 (9.5%)
Patients with any grades ≥3 related AEs	0	0	0
Patients with any serious AEs(SAE)	2 (20.0%)	1 (9.1%)	3 (14.3%)
Patients with any related SAEs	0	0	0
Patients who discontinued study treatment due to AEs	0	1 (9.1%)	1 (4.8%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0
Deaths due to any reason	1 (10.0%)	1 (9.1%)	2 (9.5%)

AE: Adverse Event
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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_1004_a_i.rtf (10JUL2015 - 4:26)

表 22 - 用量別の有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1004 試験）

	MM			NHL			ALL		
	Plerixafor								
n (%)	160 µg/kg (N=3)	240 µg/kg (N=4)	320 µg/kg (N=3)	160 µg/kg (N=3)	240 µg/kg (N=3)	320 µg/kg (N=5)	160 µg/kg (N=6)	240 µg/kg (N=7)	320 µg/kg (N=8)
Patients with any AEs	3 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	2 (66.7%)	3 (100%)	5 (100%)	5 (83.3%)	7 (100%)	8 (100%)
Patients with any related AEs	3 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	2 (66.7%)	3 (100%)	3 (60.0%)	5 (83.3%)	7 (100%)	6 (75.0%)
Patients with any grades ≥3 AEs	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)
Patients with any grades ≥3 related AEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with any serious AEs(SAE)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	0	0	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (12.5%)
Patients with any related SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients who discontinued study treatment due to AEs	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (12.5%)
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deaths due to any reason	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)

AE: Adverse Event
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.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_1004_b_i.rtf (10JUL2015 - 4:27)

表 23 - 器官別大分類及び基本語別（MM 患者）：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験）

	MM							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=4)		320 µg/kg (N=3)		All (N=10)	
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	3 (100%)	1 (33.3%)	4 (100%)	0	3 (100%)	0	10 (100%)	1 (10.0%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
菌血症	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (66.7%)	0	2 (20.0%)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
食欲亢進	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
神経系障害	2 (66.7%)	0	2 (50.0%)	0	3 (100%)	0	7 (70.0%)	0
錯感覚	2 (66.7%)	0	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	4 (40.0%)	0
頭痛	0	0	0	0	2 (66.7%)	0	2 (20.0%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
感覚障害	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0

	MM							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=4)		320 µg/kg (N=3)		All (N=10)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
心臓障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
うっ血性心不全	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
血管障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
点状出血	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	2 (20.0%)	0
咳嗽	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
大葉性肺炎	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
胃腸障害	2 (66.7%)	0	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	4 (40.0%)	0
腹部膨満	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	2 (20.0%)	0
鼓腸	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (20.0%)	0
軟便	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (20.0%)	0
腹痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
下痢	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
悪心	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0

	MM							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=4)		320 µg/kg (N=3)		All (N=10)	
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	1 (33.3%)	0	0	0	2 (66.7%)	0	3 (30.0%)	0
背部痛	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (20.0%)	0
骨痛	0	0	0	0	2 (66.7%)	0	2 (20.0%)	0
関節痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
尿路感染	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
全身障害および投与局所様態	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (100%)	0	3 (100%)	0	9 (90.0%)	1 (10.0%)
注射部位紅斑	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	3 (100%)	0	5 (50.0%)	0
疲労	0	0	2 (50.0%)	0	2 (66.7%)	0	4 (40.0%)	0
熱感	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
注射部位出血	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
注射部位発疹	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0

	MM							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=4)		320 µg/kg (N=3)		All (N=10)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
注射部位反応	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
多臓器不全	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
疼痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1004mm_i.rtf (10JUL2015 - 10:20)

表 24 - 器官別大分類及び基本語別（NHL 患者）：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験）

	NHL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=3)		320 µg/kg (N=5)		All (N=11)	
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	2 (66.7%)	0	3 (100%)	0	5 (100%)	1 (20.0%)	10 (90.9%)	1 (9.1%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
精神障害	0	0	0	0	2 (40.0%)	0	2 (18.2%)	0
不安	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
神経系障害	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	3 (60.0%)	0	5 (45.5%)	0
浮動性めまい	1 (33.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	2 (18.2%)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
口の錯感覚	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
感覚消失	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0

	NHL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=3)		320 µg/kg (N=5)		All (N=11)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
眼障害	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (18.2%)	0
眼瞼障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0
霧視	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
血管障害	1 (33.3%)	0	0	0	2 (40.0%)	0	3 (27.3%)	0
潮紅	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
ほてり	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
低血圧	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0
胃腸障害	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	0	2 (40.0%)	0	6 (54.5%)	0
腹痛	1 (33.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	2 (18.2%)	0
腹部不快感	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
下痢	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
心窩部不快感	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
鼓腸	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0
悪心	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
口腔内不快感	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0

	NHL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=3)		320 µg/kg (N=5)		All (N=11)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
黄疸	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
発疹	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	4 (80.0%)	0	4 (36.4%)	0
骨痛	0	0	0	0	3 (60.0%)	0	3 (27.3%)	0
背部痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
全身障害および投与局所様態	2 (66.7%)	0	3 (100%)	0	3 (60.0%)	1 (20.0%)	8 (72.7%)	1 (9.1%)
注射部位紅斑	2 (66.7%)	0	3 (100%)	0	2 (40.0%)	0	7 (63.6%)	0
疲労	0	0	0	0	3 (60.0%)	0	3 (27.3%)	0
疾患進行	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)
疼痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0

	NHL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=3)		320 µg/kg (N=5)		All (N=11)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
カテーテル留置部位水疱	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
カテーテル留置部位分泌物	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1004nhl_i.rtf (10JUL2015 - 10:21)

表 25 - 器官別大分類及び基本語別（全患者）：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験）

	ALL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=6)		240 µg/kg (N=7)		320 µg/kg (N=8)		All (N=21)	
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	5 (83.3%)	1 (16.7%)	7 (100%)	0	8 (100%)	1 (12.5%)	20 (95.2%)	2 (9.5%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.5%)	0
菌血症	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	3 (37.5%)	0	3 (14.3%)	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
食欲亢進	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
精神障害	0	0	0	0	2 (25.0%)	0	2 (9.5%)	0
不安	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
神経系障害	3 (50.0%)	0	3 (42.9%)	0	6 (75.0%)	0	12 (57.1%)	0
錯感覚	2 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	2 (25.0%)	0	5 (23.8%)	0
浮動性めまい	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	3 (14.3%)	0
頭痛	0	0	0	0	2 (25.0%)	0	2 (9.5%)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0

	ALL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=6)		240 µg/kg (N=7)		320 µg/kg (N=8)		All (N=21)	
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	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
感覚障害	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
感覚消失	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
眼障害	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (9.5%)	0
眼瞼障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
霧視	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
心臓障害	1 (16.7%)	0	0	0	1 (12.5%)	0	2 (9.5%)	0
うっ血性心不全	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
血管障害	2 (33.3%)	0	0	0	2 (25.0%)	0	4 (19.0%)	0
潮紅	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
ほてり	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
低血圧	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
点状出血	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (28.6%)	0	0	0	2 (9.5%)	0
咳嗽	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
大葉性肺炎	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0

	ALL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=6)		240 µg/kg (N=7)		320 µg/kg (N=8)		All (N=21)	
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	4 (66.7%)	0	3 (42.9%)	0	3 (37.5%)	0	10 (47.6%)	0
腹痛	2 (33.3%)	0	0	0	1 (12.5%)	0	3 (14.3%)	0
鼓腸	2 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	3 (14.3%)	0
腹部膨満	2 (33.3%)	0	0	0	0	0	2 (9.5%)	0
下痢	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.5%)	0
軟便	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (9.5%)	0
悪心	0	0	2 (28.6%)	0	0	0	2 (9.5%)	0
腹部不快感	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
心窩部不快感	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
口腔内不快感	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
黄疸	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.5%)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
発疹	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	0	0	0	6 (75.0%)	0	7 (33.3%)	0
骨痛	0	0	0	0	5 (62.5%)	0	5 (23.8%)	0
背部痛	1 (16.7%)	0	0	0	2 (25.0%)	0	3 (14.3%)	0

	ALL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=6)		240 µg/kg (N=7)		320 µg/kg (N=8)		All (N=21)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
関節痛	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
尿路感染	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
全身障害および投与局所様態	4 (66.7%)	1 (16.7%)	7 (100%)	0	6 (75.0%)	1 (12.5%)	17 (81.0%)	2 (9.5%)
注射部位紅斑	3 (50.0%)	0	4 (57.1%)	0	5 (62.5%)	0	12 (57.1%)	0
疲労	0	0	2 (28.6%)	0	5 (62.5%)	0	7 (33.3%)	0
疼痛	0	0	0	0	2 (25.0%)	0	2 (9.5%)	0
疾患進行	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
熱感	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
注射部位出血	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
注射部位発疹	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
注射部位反応	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
多臓器不全	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
カテーテル留置部位水疱	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
カテーテル留置部位分泌物	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0

	ALL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=6)		240 µg/kg (N=7)		320 µg/kg (N=8)		All (N=21)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**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そう痒感	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1004_i.rtf (10JUL2015 - 10:21)

表 26 - 器官別大分類及び基本語別（MM 患者）：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験）

	MM							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=4)		320 µg/kg (N=3)		All (N=10)	
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	3 (100%)	0	4 (100%)	0	3 (100%)	0	10 (100%)	0
神経系障害	2 (66.7%)	0	2 (50.0%)	0	2 (66.7%)	0	6 (60.0%)	0
錯感覚	2 (66.7%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	3 (30.0%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
頭痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
感覚障害	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
血管障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
点状出血	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
胃腸障害	2 (66.7%)	0	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	4 (40.0%)	0
腹部膨満	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	2 (20.0%)	0
鼓腸	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (20.0%)	0
軟便	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (20.0%)	0
腹痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
下痢	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
悪心	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0

	MM							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=4)		320 µg/kg (N=3)		All (N=10)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0
全身障害および投与局所様態	1 (33.3%)	0	4 (100%)	0	3 (100%)	0	8 (80.0%)	0
注射部位紅斑	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	3 (100%)	0	5 (50.0%)	0
疲労	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
熱感	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
注射部位発疹	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
注射部位反応	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (10.0%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1004mm_i.rtf (10JUL2015 - 10:17)

表 27 - 器官別大分類及び基本語別（NHL 患者）：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験）

	NHL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=3)		320 µg/kg (N=5)		All (N=11)	
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	2 (66.7%)	0	3 (100%)	0	3 (60.0%)	0	8 (72.7%)	0
神経系障害	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	0	3 (27.3%)	0
浮動性めまい	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
口の錯感覚	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
眼障害	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (18.2%)	0
眼瞼障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0
霧視	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
血管障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	2 (18.2%)	0
潮紅	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)	0
低血圧	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0
胃腸障害	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	0	0	0	4 (36.4%)	0
腹部不快感	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
腹痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0
下痢	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0

	NHL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=3)		240 µg/kg (N=3)		320 µg/kg (N=5)		All (N=11)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
心窩部不快感	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
鼓腸	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0
悪心	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
発疹	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0
全身障害および投与局所様態	2 (66.7%)	0	3 (100%)	0	2 (40.0%)	0	7 (63.6%)	0
注射部位紅斑	2 (66.7%)	0	3 (100%)	0	2 (40.0%)	0	7 (63.6%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1004nhl_i.rtf (10JUL2015 - 10:18)

表 28 - 器官別大分類及び基本語別（全患者）：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1004 試験）

	ALL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=6)		240 µg/kg (N=7)		320 µg/kg (N=8)		All (N=21)	
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	5 (83.3%)	0	7 (100%)	0	6 (75.0%)	0	18 (85.7%)	0
神経系障害	3 (50.0%)	0	3 (42.9%)	0	3 (37.5%)	0	9 (42.9%)	0
錯感覚	2 (33.3%)	0	0	0	2 (25.0%)	0	4 (19.0%)	0
浮動性めまい	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (9.5%)	0
頭痛	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
口の錯感覚	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
感覚障害	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
眼障害	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (9.5%)	0
眼瞼障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
霧視	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
血管障害	2 (33.3%)	0	0	0	1 (12.5%)	0	3 (14.3%)	0
潮紅	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
低血圧	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
点状出血	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
胃腸障害	4 (66.7%)	0	3 (42.9%)	0	1 (12.5%)	0	8 (38.1%)	0
鼓腸	2 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	3 (14.3%)	0

	ALL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=6)		240 µg/kg (N=7)		320 µg/kg (N=8)		All (N=21)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
腹部膨満	2 (33.3%)	0	0	0	0	0	2 (9.5%)	0
腹痛	2 (33.3%)	0	0	0	0	0	2 (9.5%)	0
下痢	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.5%)	0
軟便	1 (16.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (9.5%)	0
悪心	0	0	2 (28.6%)	0	0	0	2 (9.5%)	0
腹部不快感	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
心窩部不快感	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.5%)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.8%)	0
発疹	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
全身障害および投与局所様態	3 (50.0%)	0	7 (100%)	0	5 (62.5%)	0	15 (71.4%)	0
注射部位紅斑	3 (50.0%)	0	4 (57.1%)	0	5 (62.5%)	0	12 (57.1%)	0
疲労	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
熱感	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0

	ALL							
	Plerixafor							
	160 µg/kg (N=6)		240 µg/kg (N=7)		320 µg/kg (N=8)		All (N=21)	
Primary System Organ Class								
Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
注射部位発疹	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
注射部位反応	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1004_i.rtf (10JUL2015 - 10:19)

2.6　腎機能障害患者における臨床薬理試験（AMD3100-1101 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.3-1]

2.6.1　概要

表 29 - 概要（AMD3100-1101 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1101

治験の標題：

A Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Hematological Activity of AMD3100 (240 µg/kg) in Subjects with Renal Impairment

治験責任医師：

本治験は米国内の 3 施設で実施されたが、施設 1 では、被験者の登録はなかった。

施設 1：Dr. R. Lund

施設 2：Dr. C. Sun

施設 3：Dr. N. Lunde

治験実施医療機関：

本治験は米国内の 3 施設で実施されたが、施設 1 では、被験者の登録はなかった。

施設 1：Creighton University Medical Center, Omaha, NE

施設 2：Apex Research, Riverside, CA

施設 3：Prism Research, St. Paul, MN

公表文献：

MacFarland R, Hard M, Scarborough R, Badel K, Calandra G. A pharmacokinetic study of plerixafor in subjects with varing degrees of renal impairment. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:95-101.

治験期間：

最初の被験者の同意日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 1 相

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1101

目的：

主要目的：

Plerixafor 240 µg/kg 皮下投与時の薬物動態（PK）に対する腎機能障害の影響を評価する。

副次目的：

- 循環白血球（WBC）及び CD34 陽性細胞に対する plerixafor 240 µg/kg 皮下投与時の血液学的効果が腎機能障害により影響を受けるかどうか、また、この影響が plerixafor の PK の変化に依存するかどうかを検討する。
- 腎機能障害患者に plerixafor 240 µg/kg を皮下投与したときの安全性を評価する。

治験方法：

本治験は、腎機能障害患者 18 名及び対照となる健康被験者 6 名を登録し、plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与する第 1 相、オープンラベル、多施設共同試験であった。スクリーニング時に採取した 24 時間尿の測定で得られたクレアチニンクリアランス（$CL_{CR\,U}$）に基づいて、被験者を対照群（$CL_{CR\,U}$：>90 mL/min）、軽度腎機能障害群（$CL_{CR\,U}$：51～80 mL/min）、中等度腎機能障害群（$CL_{CR\,U}$：31～50 mL/min）及び重度腎機能障害群（$CL_{CR\,U}$：<31 mL/min、透析を必要としない）の 4 群に層別した。本治験への登録は段階的に実施した。中等度腎機能障害患者群及び対照群を最初に登録した。中等度腎機能障害患者群が完了した時点で、腎機能障害患者における plerixafor の安全性を評価した。グレード 3 又は 4 の有害事象（AE）が認められなかったことから、重度腎機能障害患者群の登録を進めた。重度及び中等度腎機能障害患者群が完了した時点で、中等度腎機能障害患者群及び対照群の PK データを評価した。Plerixafor の PK 評価から、中等度腎機能障害患者と対照被験者との間で統計学的に有意な差が認められた。中等度腎機能障害患者における plerixafor の PK に差が認められたことから、軽度腎機能障害患者群の登録を進めることが決定された。被験者に plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与し、投与後 48 時間観察した。

被験者数（予定及び解析対象）：

本治験には、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者群に各 6 名、対照群（健康被験者）に 6 名の計最大 24 名の被験者を登録する予定であった。全群に被験者が登録され、軽度腎機能障害患者群 5 名、中等度腎機能障害患者群 6 名、重度腎機能障害患者群 6 名及び対照群 6 名の計 23 名の被験者が登録された。安全性の解析では安全性解析対象集団（23 名）を、薬力学（PD、血液学的効果）及び PK 解析では Intent-to-treat（ITT）解析対象集団（23 名）を用いた。

予定：24 名

ランダム化：該当せず

投与：23 名

評価：

薬力学：23 名

安全性：23 名

薬物動態：23 名

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1101

診断及び選択基準：

選択基準：

以下の選択基準すべてを満たす被験者を本治験の参加適格者とした。

- スクリーニング時の何らかの治験手順を受ける前に、同意文書に署名した被験者
- 治験薬投与前 48 時間からアルコールを摂取していない被験者
- 治験期間中、アルコール摂取を控えることに同意した被験者
- 治験期間中、承認された避妊方法を実践することに同意した被験者
- 白血球数：≥ 3.5×10^9/L
- 多核白血球（PMN）数：> 2.5×10^9/L
- 血小板（PLT）数：> 125×10^9/L
- 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）、及び総ビリルビン：基準範囲上限の 2 倍未満
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陰性
- 腎機能障害患者：18～78 歳、対照被験者：35～78 歳
- $CL_{CR\,U}$：腎機能障害患者＝軽度腎機能障害（$CL_{CR\,U}$：51～80 mL/min）、中等度腎機能障害（$CL_{CR\,U}$：31～50 mL/min）及び重度腎機能障害（$CL_{CR\,U}$：<31 mL/min、透析を必要としない）、対照被験者：$CL_{CR\,U}$：>90 mL/min

除外基準：

以下の除外基準のいずれかに該当する被験者は本治験への組入れから除外した。

- Plerixafor 又はその成分に対する既知の過敏症
- 妊娠又は授乳中の女性
- 実際の体重が理想体格指数（BMI）の 175%を超える被験者
- 治験実施計画書の規定を遵守しない恐れが高いと治験責任医師により判断された被験者
- 治験薬投与前 14 日以内に新たな薬剤投与を開始した被験者
- 治験登録前 30 日以内に他の治験薬を投与された被験者
- 治験責任医師により本治験実施に支障を来たす可能性があると判断された、腎機能障害以外の重大な未治療又は新たに診断された疾患
- 臨床的に意義のある調律異常、（心室性不整脈）、又は治験責任医師により被験者を治験から除外する必要があると判断されたその他の伝導異常を伴う心電図異常
- 臨床的に意義のある血小板減少症の既往歴

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1101

- 治験登録前 30 日以内に輸血を受けた被験者
- 選択／除外基準を満たすために、治験薬投与前 30 日以内に治療的介入が必要であった被験者
- 何らかの治療を必要とする活動性の悪性疾患／腫瘍性疾患
- 抗生物質投与を必要とする活動性感染症
- 何らかの透析方法を必要とする腎機能障害
- 腎臓移植歴

治験治療

治験薬：plerixafor

剤型：注射剤 20 mg/mL、1.7 mL/バイアル

投与経路：皮下投与（腹部）

用量： 240 µg/kg

バッチ番号：PD05044

投与期間：

1 日目に plerixafor 240 µg/kg を単回投与した。

観察期間：

評価基準：

薬力学：

検討した薬力学評価項目は plerixafor の血液学的効果であり、末梢血（PB）CD34 陽性細胞数及び白血球数を測定した。

安全性：

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査測定値（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、凝固検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、診察所見及び血清妊娠検査（妊娠可能な女性被験者）であった。

薬物動態：

主な薬物動態評価項目は、最高血漿中濃度（C_{max}）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、投与後 0～24 時間の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、終末消失相に基づく見かけの分布容積（V_z/F）、投与後 0～24 時間の腎クリアランス（CL_{R0-24}）などであった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1101

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態：血漿中 plerixafor 濃度を測定するために血液検体を投与前（投与前 30 分以内）、投与後 15 分及び 30 分（±5 分）、投与後 1、2、4、6、8、10 時間（±15 分）、及び投与後 24 時間（±1 時間）に静脈血を採取した。また、投与後 0～5、5～10 及び 10～24 時間の 3 回に分けて PK 解析のための尿試料を採取した。さらに、2 回目の治験実施計画書改訂後に登録された被験者については投与後 24～48 時間の尿試料も採取した。血液及び尿検体ともにバリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定した。

薬力学：CD34 陽性細胞数（絶対数）及びその割合（%）を投与前（投与前 30 分以内）、投与後 1、2、4、6、8、10 時間（±15 分）、及び投与後 24 時間（±1 時間）に蛍光活性化細胞選別（FACS、フローサイトメトリー）を用いて測定した。

統計手法：

全体として、連続データは記述統計量（平均値、中央値、標準偏差［SD］）を用いて要約した。また、カテゴリカルデータは各カテゴリーに分類される被験者数及び被験者割合を用いて要約した。SAS システムを用いてすべてのデータを集計し、コホート及び全体別にデータを提示する。

変動係数（CV）が 19.8%以下であると仮定した場合、各コホート当たりの被験者数 6 名の 2 群デザインにより、対数変換した C_{max} の最小二乗平均の差を逆対数変換して算出した比（試験／対照）の 90%信頼区間が 0.7～1.43 の範囲外であるという帰無仮説を 80%の検出力で棄却することができると考えられた。同様に、AUC の変動係数が 12.3%以下であると仮定した場合、例数を 6 名とすることにより、逆対数変換して算出した比（試験／対照）の 90%信頼区間が 0.8～1.25 という同等性範囲内であることを 80%の検出力で明らかにすることができると考えられた。

薬力学：

薬力学解析は、plerixafor 投与を受けた全被験者から構成される ITT 解析対象集団を用いて実施した。CD34 陽性細胞数（絶対数及び割合）並びに白血球数（実測値及びベースラインからの変化）について、各時点でコホート及び全体別に集計した。症例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値（min）及び最大値（max）などの記述統計量を提示した。

安全性：

安全性解析は、plerixafor 投与を受けた全被験者から構成される安全性解析対象集団を用いて実施した。臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、凝固検査）、バイタルサイン、診察所見及び血清妊娠検査（妊娠可能な女性被験者）などの安全性評価項目について、コホート及び全体別に集計した。血液生化学的検査、血液学的検査及びバイタルサインは、実測値及びベースラインからの変化量として提示し、時点ごとに集計した。臨床検査値については、ベースラインからの変化量を算出した。1 日目のベースラインから 3 日目までの診察所見の変化（シフト）について、コホート及び全体別に集計した。

治験期間全体を通して AE の追跡調査を行い、器官別大分類別に提示するとともに、発現率、重症度及び治験薬との因果関係別に集計した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1101

薬物動態：

ノンコンパートメントモデル解析を用いて、plerixafor の PK の特性評価を行った。AUC は線形台形法により算出した。C_{max} 及び t_{max} は、実測値より求めた。終末相消失速度定数（K_{el}）は、対数変換した血漿中濃度－時間曲線の終末消失相の直線部分の 0 以外の 4 点以上の観測値（C_{max} を除く）を用いて、最小二乗回帰により推定した。また、変数の用量補正値は総投与量に基づいて計算し、変数の体重補正値は投与日の当該被験者の体重に基づいて計算した。

主要解析変数である用量で補正した AUC_{0-24} 及び C_{max} に関する投与群間の差の検定には、一元配置分散分析を用いた。データは解析の前に対数変換した。腎機能障害の影響については、軽度／対照、中等度／対照及び重度／対照の幾何平均の 90%信頼区間が AUC_{0-24} については 80～125%、C_{max} については 70～143%の範囲内に含まれる場合、腎機能障害は plerixafor の薬物動態に影響しないと見なした。

腎機能と薬物動態パラメータの間の関係について、独立変数として CL_{CR} を、従属変数として薬物動態パラメータ（C_{max}、CL/F、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-10}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、V_z/F、CL_{R0-24} など）を用いる線形回帰分析により評価した。

要約：

人口統計学及び曝露：

本治験には、女性 11 名（48%）、男性 12 名（52%）の計 23 名の被験者が登録され、年齢は 35～73 歳（平均年齢：54.7 歳）であった。被験者 23 名のうち 12 名（52%）が白人、8 名（35%）がアフリカ系アメリカ人、3 名（13%）がヒスパニック系アメリカ人であった。スクリーニング時の 24 時間採尿による $CL_{CR\,U}$ の中央値は、対照群：137.0 mL/min、軽度腎機能障害患者群：71.0 mL/min、中等度腎機能障害患者群：41.0 mL/min、重度腎機能障害患者群：18.0 mL/min であった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1101

薬力学の結果：

薬力学解析結果から、腎機能障害により plerixafor 投与後の CD34 陽性細胞の動員は遅延し、白血球数増加を誘発することが示唆された。対照群では、CD34 陽性細胞数は plerixafor 投与後 8 時間においてベースラインの 13.5 倍に増加した。また、対照群の循環 CD34 陽性細胞数は、投与後 8 時間に最高値に達した後、投与後 24 時間までに著しく減少した。循環 CD34 陽性細胞数は、すべての腎機能障害患者群でも増加したが、試料採取時点から、最高値に達する時点で評価できなかった可能性がある。軽度、中等度及び重度腎機能障害患者群における CD34 陽性細胞数は、投与後 10 時間（軽度腎機能障害患者群：10.4 倍、中等度腎機能障害患者群：8.8 倍）及び 24 時間（重度腎機能障害患者群：9.6 倍）に最高値に達した。

全群において、plerixafor 投与後に白血球数が増加した。対照群の白血球数は、投与後 6 時間に最高値に達し、投与後 24 時間にはベースラインレベル近くにまで低下した。腎機能障害患者群の白血球数も投与後に増加した。投与後 10～24 時間の間の測定は行わなかったため、白血球数の最高値を評価できなかった可能性がある。したがって、腎機能障害患者群において白血球数が最高値に達する時点を見極めることはできなかった。さらに、腎機能障害患者群の白血球数が、投与後 10～24 時間の間も継続して増加したのか、あるいは投与後 24 時間まで減少傾向にあったのかを見極めることはできなかった。また、投与後 24 時間後以降まで延長した経時推移の評価を行わなかったため、24 時間以降、腎機能障害患者群の白血球数が減少したのか、継続して増加したのかは不明である。これらを総合すると、CD34 陽性細胞及び白血球数に関する結果から、腎機能障害が plerixafor の薬力学に影響することが示唆された。

安全性の結果：

本治験中、死亡、重篤な AE（SAE）、AE による投与中止例、又は同意撤回は報告されなかった。すべての AE が重症度評価で軽度から中等度と判定された。発現頻度が高かった器官別大分類（SOC）は、胃腸障害（39%）、神経系障害（35%）、全身障害及び投与局所様態（35%）であった。また、高頻度に発現した AE（基本語）は下痢（26%）、注射部位紅斑（22%）、錯感覚（17%）であった。AE の総発現率に関して腎機能障害の程度に関連した傾向はないと考えられた。

Cockcroft Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス（$CL_{CR\ CG}$；投与後 24 時間におけるベースラインからの平均変化量、対照：8.14 mL/min、軽度：-2.65 mL/min、中等度：-2.70 mL/min、重度：0.22 mL/min）、ヘマトクリット（投与後 48 時間におけるベースラインからの平均変化率、対照：-1.47%、軽度：-0.24%、中等度：-1.72%、重度：-1.05%）、及び血小板数（投与後 24 時間におけるベースラインからの平均変化量、対照：-1.83×10^3/μL、軽度：18.6×10^3/μL、中等度：-7.83×10^3/μL、重度：5.67×10^3/μL）は相対的に一定に維持された。血小板数及びヘマトクリット値に関して、腎機能障害の程度に関連した傾向はないと考えられた。

薬物動態の結果：

すべてのコホートにおいて、plerixafor は速やかに吸収され、投与後約 30 分に最高血漿中濃度に達した。平均 C_{max} は腎機能障害による影響を受けず、559～1270 ng/mL の範囲であった。腎機能低下とともに CL/F は低下し、その結果、曝露量が増加した。対照、軽度、中等度及び重度腎機能障害群における平均 CL/F はそれぞれ、4380、3500、2420 及び 1820 mL/h であった。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（$AUC_{0-\infty}$）の算出において、外挿部分が 20%を超える大きな割合を占めたことから、主要評価項目では AUC_{0-24} に焦点を当てた。AUC_{0-24} は腎機能の低下に伴って増加し、対照、軽度、中等度及び重度腎機能障害群における平均 AUC_{0-24} はそれぞれ、5070、5410、6780 及び 6990 ng•h/mL であった。したがって、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者群の曝露量は、対照群に比べて 21.7%、51.4%及び 69.5%高かったが、C_{max} に同様の変化はみられなかった。腎機能の低下とともに、$t_{1/2}$ も延長し、対照、軽度、中等度及び重度腎機能障害群における $t_{1/2}$ 平均値はそれぞれ、4.9、7.8、12.1 及び 15.8 時間であった。回帰分析から、AUC_{0-24} と CL_{CR} の間に有意な負の相関関係が示唆されたが、C_{max} については、このような相関関係は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-1101

結論：

薬力学の結果から、すべてのコホートにおいて、plerixafor 投与に反応して CD34 陽性細胞数及び白血球数が増加することが明らかになった。対照では、投与後約 8 時間及び約 6 時間に CD34 陽性細胞数及び白血球数が最高値に達したが、腎機能障害では、対照で認められた結果が正確に反映されることはなかった。このことから、腎機能障害は CD34 陽性細胞動員に対する plerixafor の効果を遅延させる可能性があり、plerixafor の薬力学に腎機能障害が影響することが示唆された。

すべてのコホートにおいて、plerixafor は速やかに吸収され、投与後約 30 分に最高血漿中濃度に達した。C_{max} 平均値は腎機能障害による影響を受けず、群全体を通して類似しており、CL_{CR} との間に関連性はみられなかった。対照的に、AUC_{0-24} と CL_{CR} の間には有意な負の相関関係が認められた。腎機能障害の重症度上昇に伴って plerixafor の曝露量が増加した。腎機能が正常な被験者に比べて、軽度、中等度又は重度腎機能障害を有する被験者では、平均 AUC_{0-24} がそれぞれ 21.7%、51.4%及び 69.5%増加した。

本治験中、死亡、重篤な AE、AE による投与中止例、又は同意撤回は報告されなかった。最も多く報告された副作用は、下痢、注射部位紅斑及び錯感覚など、「胃腸障害」、「神経系障害」、「全身障害および投与局所様態」に分類されるものであった。すべての AE が軽度から中等度であった。全般的に、腎機能障害の重症度の点で、有害事象の発現率に何らかの傾向は認められなかった。

結論として、腎機能障害患者、特に重度腎機能障害患者（$CL_{CR\,U}$：<31 mL/min）において plerixafor の全身曝露量が増加した。腎機能障害患者で AE の発現率の上昇は確認されなかったが、用量の減量を考慮してもよいと考えられる。

報告書の日付：2008 年 3 月 31 日

2.6.1 安全性の評価

有害事象の要約、AE 発現例数及び因果関係ありと判定された AE 発現例数をそれぞれ表 30 、表 31 及び表 32に示す。

表 30 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（AMD3100-1101 試験）

		Renal impairment			
n (%)	Normal (N=6)	Mild (N=5)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)	ALL (N=23)
Patients with any AEs	5 (83.3%)	2 (40.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	15 (65.2%)
Patients with any related AEs	5 (83.3%)	2 (40.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	15 (65.2%)
Patients with any grades ≥3 AEs	0	0	0	0	0
Patients with any grades ≥3 related AEs	0	0	0	0	0
Patients with any serious AEs(SAE)	0	0	0	0	0
Patients with any related SAEs	0	0	0	0	0
Patients who discontinued study treatment due to AEs	0	0	0	0	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0	0
Deaths due to any reason	0	0	0	0	0

AE: Adverse Event
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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_1101_i.rtf (10JUL2015 - 4:27)

表 31 - 器官別大分類及び基本語別：AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1101 試験）

	Normal (N=6)		Renal impairment						ALL (N=23)	
			Mild (N=5)		Moderate (N=6)		Severe (N=6)			
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	5 (83.3%)	0	2 (40.0%)	0	4 (66.7%)	0	4 (66.7%)	0	15 (65.2%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
精神障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
不眠症	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
神経系障害	2 (33.3%)	0	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	0	8 (34.8%)	0
錯感覚	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)	0	2 (33.3%)	0	0	0	4 (17.4%)	0
浮動性めまい	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	2 (8.7%)	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
頭痛	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
感覚減退	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
血管障害	2 (33.3%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	4 (17.4%)	0
潮紅	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (13.0%)	0
静脈炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Normal (N=6)		Renal impairment						ALL (N=23)	
			Mild (N=5)		Moderate (N=6)		Severe (N=6)			
	All grades	Grade ≥3	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 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
過換気	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
胃腸障害	3 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	0	9 (39.1%)	0
下痢	2 (33.3%)	0	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	0	0	6 (26.1%)	0
悪心	2 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	3 (13.0%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
嘔吐	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (8.7%)	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (13.0%)	0
筋痙縮	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (13.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Normal (N=6)		Renal impairment						ALL (N=23)	
			Mild (N=5)		Moderate (N=6)		Severe (N=6)			
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
全身障害および投与局所様態	3 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	8 (34.8%)	0
注射部位紅斑	2 (33.3%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	5 (21.7%)	0
注射部位反応	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (13.0%)	0
熱感	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
注射部位発疹	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	2 (8.7%)	0
尿中赤血球陽性	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (4.3%)	0
尿沈渣陽性	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (4.3%)	0
尿検査異常	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (4.3%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (4.3%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1101_i.rtf (10JUL2015 - 10:22)

表 32 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係ありと判定された AE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（AMD3100-1101 試験）

	Normal (N=6)		Renal impairment: Mild (N=5)		Renal impairment: Moderate (N=6)		Renal impairment: Severe (N=6)		ALL (N=23)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	5 (83.3%)	0	2 (40.0%)	0	4 (66.7%)	0	4 (66.7%)	0	15 (65.2%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
神経系障害	1 (16.7%)	0	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	0	7 (30.4%)	0
錯感覚	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)	0	2 (33.3%)	0	0	0	4 (17.4%)	0
浮動性めまい	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	2 (8.7%)	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
感覚減退	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
血管障害	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (13.0%)	0
潮紅	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (13.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
過換気	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Normal (N=6)		Renal impairment						ALL (N=23)	
			Mild (N=5)		Moderate (N=6)		Severe (N=6)			
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
胃腸障害	2 (33.3%)	0	2 (40.0%)	0	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0	7 (30.4%)	0
下痢	1 (16.7%)	0	2 (40.0%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	4 (17.4%)	0
悪心	2 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	3 (13.0%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (8.7%)	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (13.0%)	0
筋痙縮	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (13.0%)	0
全身障害および投与局所様態	3 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	8 (34.8%)	0
注射部位紅斑	2 (33.3%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	5 (21.7%)	0
注射部位反応	1 (16.7%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	3 (13.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Normal (N=6)		Renal impairment						ALL (N=23)	
			Mild (N=5)		Moderate (N=6)		Severe (N=6)			
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
注射部位発疹	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 6.1
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_1101_i.rtf (10JUL2015 - 10:20)

2.7 QT/QTc 評価試験（MOZ00707 試験、評価資料）

[Module 5.3.4.1-2]

2.7.1 概要

表 33 - 概要（MOZ00707 試験）

治験実施計画書の識別コード：MOZ00707

治験の標題：

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

治験責任医師：

[redacted], MD, PhD

治験実施医療機関：

本治験は米国の 1 施設で実施した。

[redacted], USA

公表文献：

なし

治験期間：

最初の被験者の同意日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の完了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

主要目的：

健康男女被験者を対象に plerixafor を治療用量（240 µg/kg）及び治療用量を超える用量（400 µg/kg）で単回皮下投与したときの心室再分極に対する影響を QT/補正した QT 間隔（QT/QTc 間隔）により評価する。

副次目的：

Plerixafor を治療用量（240 µg/kg）及び治療用量を超える用量（400 µg/kg）で単回皮下投与したときの安全性及び薬物動態（PK）を評価する。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00707

治験方法：

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、プラセボ対照及び陽性対照、4-way クロスオーバー試験であった。Plerixafor を治療用量（240 µg/kg）及び治療用量を超える用量（400 µg/kg）で単回皮下投与したときの QT/QTc 間隔の測定により判定される心室再分極の遅延について評価した。

本治験において対象となる主なパラメータは plerixafor の安全性及び PK であった。薬力学（PD）又は心臓電気生理学を連続心臓モニタリングにより評価し、次の心電図評価：Bazett の補正式による QTc（QTcB）間隔、Fridericia の補正式による QTc（QTcF）間隔、個体補正による QTc（QTcI）間隔、心拍数（HR）、QRS 間隔及び PR 間隔を含めた。治験薬投与は、陽性対照としてモキシフロキサシン投与を含めた二重盲下で行った。

本治験は 4-way クロスオーバーデザインによる 4 投与期（第 1 期～第 4 期）で構成された。第 1 期はスクリーニング（Day -29～Day -1）、入院日（Day 0）、投与日（Day 1）及び退院日（Day 2）の 4 つの期間から成り、第 2 期、第 3 期及び第 4 期は入院日（Day 0）、投与日（Day 1）及び退院日（Day 2）の 3 つの期間で構成された。第 4 期の後に最終観察のための来院を行った。次の投与期の投与前に各被験者の血漿中濃度がベースライン（定量限界未満）に戻るように、また、各投与期の間で持越し効果が生じないように、各投与の間で 5～7 日間以上の休薬期間を設けた。各被験者の治験参加期間は、スクリーニング期間（28 日間以内）、入院日（4 日間）、投与日（4 日間）、退院日（4 日間）、休薬期間（21 日以内［5～7 日間を 3 回］）及び最終観察期間（第 4 期後少なくとも 5～7 日間）を含め最長で 68 日間であった。

各投与期の Day 0 に全被験者が治験の評価項目を完了するため、また、Day 1 の投与前 8～12 時間の一晩絶食を保証するために実施医療機関に入院した。第 1 期のみ、Day 0 に全被験者に対し 4 投与期全体に適用される投与順序を順番にランダムに割り付けた。治験薬は、A：モキシフロキサシン 400 mg、B：プラセボ、C：plerixafor 240 µg/kg（治療用量）、D：plerixafor 400 µg/kg（治療用量を超える用量）であった。各投与期の Day 1 で被験者に対し割り付けられた投与順序に従って治験薬（プラセボ、plerixafor 240 µg/kg、又は plerixafor 400 µg/kg）を皮下投与又は経口投与（プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg）し、被験者を投与後 24 時間、連続 12 誘導心電図によりモニターした。心電図の中央測定機関で、投与前（0 時間）、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（Day 2）の各時点において 2 分以内の間隔で測定した 3 回の計測を読み取った。また、安全性 12 誘導心電図を被験者の安全性評価の目的で担当医師がレビューするために投与前（0 時間）、投与後 0.5、1、2、3 及び 24 時間（Day 1 及び Day 2）に測定した。被験者の安全性評価では、すべての心電図測定時点で被験者を検査前少なくとも 5～10 分間及び検査後 5 分間仰臥位で安静にさせた。

PK 解析のための血液検体を各投与期の Day 1 の投与前、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（Day 2）に採取した。Plerixafor を投与された被験者の PK 検体のみを測定した。

各投与期で被験者は Day 2 の退院時まで実施医療機関に滞在した。被験者は少なくとも 5～7 日間の休薬期間の後、来院し、次の投与期に移行した。第 4 期の最後に被験者は最終観察（第 4 期後少なくとも 5～7 日間）のために来院した。治験中止又は何らかの理由で同意を撤回した被験者は治験中止又は同意撤回から 5～7 日後に最終観察のために来院した。

安全性では有害事象（AE）、臨床検査（血液学、血液生化学及び尿検査）、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、HR、体温及び呼吸数）、心電図モニタリング（QTcB、QTcF 及び HR）、診察所見、及び妊娠可能な女性に対する血清妊娠検査について評価した。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00707

被験者数（予定及び解析対象）：

本治験では健康男性及び女性被験者 48 名の組入れを計画した。計 48 名の被験者が組み入れられ、4 つの投与順序の 1 つにランダムに割り付けられた。安全性解析対象集団は 48 名、PK 解析対象集団は 46 名であった。

予定：48 名

ランダム化：48 名

投与：48 名

評価：

薬力学：48 名

安全性：48 名

薬物動態：46 名

診断及び選択基準：

18～45 歳の健康男性及び女性被験者（非喫煙者）、体重：50～100 kg、
診察、バイタルサイン、臨床検査及び心臓に関する評価結果が基準範囲内又は臨床的に問題ない者

治験治療

被験薬：plerixafor

剤型：注射剤 20 mg/mL、1.2 mL/バイアル

投与経路：皮下投与

用量： 240 µg/kg 及び 400 µg/kg

ロット番号：PD06031S1

対照薬：

Plerixafor のプラセボ：

剤型：注射剤（生理食塩水）

投与経路：皮下投与

用量：0 µg/kg

ロット番号：58-330-DK 及び 54-432-DK

モキシフロキサシン（陽性対照）：

剤型：カプセル剤（有色ゼラチンカプセルでカプセル化したモキシフロキサシン錠）

投与経路：経口投与

用量：400 mg

ロット番号：540130W

治験実施計画書の識別コード：MOZ00707

モキシフロキサシンのプラセボ：

剤型：カプセル剤（モキシフロキサシンカプセルと識別不能な、微結晶性セルロースを充填したプラセボカプセル）

投与経路：経口投与

用量：0 mg

ロット番号：033802S1

投与期間：

4-way クロスオーバーデザイン（4 投与期）で、プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg、plerixafor 240 µg/kg（治療用量）及び 400 µg/kg（治療用量を超える用量）を単回皮下投与又は単回経口投与した。

観察期間：

各被験者の治験参加期間：約 68 日間、スクリーニング期：1～28 日間、入院日：Day 0（計 4 日間）、投与日：Day 1（計 4 日間）、退院日：Day 2（計 4 日間）、各投与期の間の休薬期間：少なくとも 5～7 日間、最終観察期間：第 4 期の投与後少なくとも 5～7 日間

評価基準：

薬力学：

心臓電気生理学は連続心臓モニタリングにより評価し、次の心電図の評価：QTcB 間隔、QTcF 間隔、QTcI 間隔、HR、QRS 間隔及び PR 間隔を含めた。

安全性：

安全性解析対象集団は本治験（4 期クロスオーバー試験）において少なくとも 1 回治験薬を投与された全被験者で構成された。安全性評価は、AE、臨床検査、バイタルサイン、心電図モニタリング、診察所見、及び妊娠可能な女性に対する妊娠検査に関して行った。QTc 間隔を算出し、QTcF 間隔及び QTcB 間隔の両方を報告したが、安全性に関する決定は QTcF 間隔のみに基づいて行った。

薬物動態：

PK 解析対象集団には少なくとも 1 用量の実薬（plerixafor）を投与された全被験者で構成された。次の PK パラメータ：時間 0 から最終実測値までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）、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（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、外挿した面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）、見かけの全身クリアランス（CL/F）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、終末相の消失速度定数（λ）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）及び見かけの終末相分布容積（V_z/F）を血漿中 plerixafor 濃度から算出した。

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

薬物動態： 血漿中 plerixafor 濃度を測定するための血液検体を投与前（時間 0）、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（第 2 日）に採取した。血漿中 plerixafor 濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により測定した。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00707

統計手法：

薬力学（心臓電気生理学）：

心臓再分極の主要評価項目は QTcF 間隔とした。線形混合効果モデルを用いて投与と心電図パラメータの関係を明らかにした。各従属変数については Day 1 投与前のベースライン及び時間を一致させたプラセボ投与に対して二重に補正した、いわゆる二重デルタ（ΔΔ）補正を行った。副次評価項目（QT 間隔、QTcB 間隔、QTcI 間隔、QRS 間隔及び PR 間隔）は主要評価項目と同様の方法で解析した。T 波及び U 波の波形については統計学的な解析を行わず、表及び一覧を用いて提示した。線形混合効果モデルを用いて、いくつかの心電図パラメータと plerixafor 濃度との濃度－効果関係を明らかにした。心電図パラメータに対するモキシフロキサシンの効果も提示した。

薬物動態：

Plerixafor 240 µg/kg 及び 400 µg/kg に関して算出したすべての PK パラメータをデーター覧で提示し、投与別に要約した。要約表に示した記述統計量は、例数（n）、平均、標準誤差（SE）、標準偏差（SD）、変動係数（%CV）、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値であった。また、各被験者の血漿中濃度を一覧にした。

安全性：

すべての安全性データを投与別に記述統計量、必要に応じて、ベースラインからの変化により要約した。ベースラインは各投与期の Day 1 投与前の最終の欠測していない計画された評価（例えば、臨床検査）と定義した。有害事象（AE）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA® 第 10.1 版）を用いて器官別大分類及び基本語により分類した。治験治療下で発現した AE（TEAE）、治験中止に至った TEAE 及び重篤な AE（SAE）を重症度別及び治験薬との因果関係別に要約した。

要約：

人口統計学及び曝露：

本治験において計 48 名（男性 23 名［47.9%］及び女性 25 名［52.1%］）の被験者が組み入れられた。42/48 名（87.5%）が白人、5/48 名（10.4%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、及び 1/48 名（2.1%）がアジア人であった。被験者の年齢範囲は 18～44 歳、平均年齢は 30.3 歳であった。

被験者 48 名全例が 4 期クロスオーバー試験で治験薬を少なくとも 1 回投与され、安全性解析対象集団に含まれた。また、少なくとも 1 回実薬（plerixafor）を投与された被験者 46 名を PK 解析対象集団とした。40 名の被験者が 4 投与期（全投与期）を完了し、8 名の被験者が治験を中止した。治験中止理由の内訳は 2 名が AE、1 名が治験薬との関連なしと判断された plerixafor 400 µg/kg 投与後 7 日の心電図所見、2 名が追跡調査未実施、2 名が同意撤回、1 名がプロトコル違反であった。

薬力学の結果：

本治験の結果から、HR に対する影響、房室伝導、PR 間隔及び QRS 間隔により測定される心臓脱分極の徴候は示されなかった。形態学的変化に新たな臨床的に意義のある不均衡は認められなかった。QTcF 間隔を使用した心臓再分極に対する plerixafor の影響及び PK-PD 関係も、何らかの影響の徴候を示さなかった。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00707

安全性の結果：

本治験において plerixafor（240 µg/kg 又は 400 µg/kg）を投与された計 36/46 名（78.3%）の被験者に少なくとも1件のTEAEが認められた。少なくとも1件のTEAEが報告された被験者の割合はplerixafor 400 µg/kg 群で最も高く（32/45 名［71.1%］）、以下、plerixafor 240 µg/kg 群（27/42 名［64.3%］）、モキシフロキサシン 400 mg 群（16/43 名［37.2%］）、プラセボ群（5/43 名［11.6%］）であった。治験薬との因果関係の評価については、「possibly related」、「probably related」又は「definitely related」と判定された場合に、因果関係ありとした。本治験中、definitely related と判定された TEAE はなかった。因果関係ありと判定された TEAE が認められた被験者数は plerixafor 400 µg/kg 群で最も多かった。Plerixafor 400 µg/kg 群において 10%以上の被験者に認められた TEAE は、悪心（31.1%）、腹痛（28.9%）、浮動性めまい（26.7%）、下痢（24.4%）、顔面感覚鈍麻（22.2%）及び嘔吐（15.6%）であった。Plerixafor 240 µg/kg 群において 10%以上の被験者に認められた TEAE は、顔面感覚鈍麻（23.8%）、悪心（23.8%）、浮動性めまい（19.0%）、下痢（14.3%）及び腹痛（11.9%）であった。報告された TEAE の大部分は軽度と判断された。

被験者 5 名に血管迷走神経反応（血管迷走性失神、起立性低血圧、徐脈、失神として定義される）を示唆する症状が認められた。被験者 3 名は治療用量を超える用量（400 µg/kg）で、被験者 2 名は治療用量（240 µg/kg）でこれらの症状が報告された。被験者 [redacted] は起立性低血圧、徐脈、及び失神 2 件を、被験者 [redacted] 及び [redacted] は失神を、被験者 [redacted] 及び [redacted] は血管迷走性失神を発現した。重要なことには、2/3 名が血管迷走神経反応を発現した後も治験を継続し、同様の事象が発現することなくその後の投与を継続したことである。

被験者 [redacted] が plerixafor 240 µg/kg 皮下投与後アレルギー反応の TEAE を発現したことにも注目される。この被験者は救急処置室で治療を行った医師に対し 2 か月間欠的に同様の症状があったことを報告した。この TEAE は中等度であり、possibly related と判定された。被験者は、その後、plerixafor 400 µg/kg を投与されたが、同様の反応の発現はなく治験を完了した。

治験期間中の死亡、SAE、生命を脅かす、又は生活に支障を来す TEAE は認められなかった。治験中止に至った TEAE は、2/48 名（4.2%）に認められ、起立性低血圧 1/48 名（2.1%）及び失神 1/48 名（2.1%）であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定できなかった。

臨床検査、バイタルサイン、安全性 12 誘導心電図において治験責任医師により注目された臨床的に意味のある異常は認められず、投与又は用量に関連した傾向も観察されなかった。

薬物動態の結果：

Plerixafor 240 µg/kg 及び 400 µg/kg 単回皮下投与後それぞれ約 40 分及び 50 分に速やかに最高血漿中濃度に到達した。C_{max} で評価した plerixafor の平均ピーク曝露量は 240 µg/kg 及び 400 µg/kg 投与でそれぞれ 728.86 ng/mL 及び 1296.82 ng/mL であった。$AUC_{0-\infty}$ で評価した plerixafor の平均総曝露量は 240 µg/kg 及び 400 µg/kg 投与でそれぞれ 3806.98 ng·hr/mL 及び 6899.56 ng·hr/mL であった。平均消失半減期（$t_{1/2}$）は 240 µg/kg 及び 400 µg/kg 群ともに約 5 時間であった。Plerixafor の見かけのクリアランス及び分布容積は両投与群で同様であった。また、正式ではない解析に基づくと C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を用量で標準化した値の推定値は 2 用量間で同程度であり、用量に比例した薬物動態であることが示唆された。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00707

結論：

Plerixafor の治療用量及び治療用量を超える用量での QTcF 間隔の時間調整プラセボ補正したベースラインからの平均変化は、それぞれ+0.4 ms 及び+1.8 ms であった。これらのデータは plerixafor の QTc に対する影響を示唆する徴候を示さなかった。適切にデザインされ、妥当な QT/QTc 評価試験（十分な定量感度があり、プラセボ群で QTc 間隔の変動を補正）において plerixafor は HR、PR 間隔、QRS 間隔、又は心電図の形態に影響を与えなかった。綿密な PK-PD 解析を含む多くのデータから plerixafor は心臓再分極に対し影響を与えないことが示された。

Plerixafor は、治療用量及び治療用量を超える用量で単回皮下投与後、速やかに吸収された。平均消失半減期（$t_{1/2}$）は 240 µg/kg 及び 400 µg/kg の両群で約 5 時間であった。Plerixafor の見かけのクリアランス及び分布容積は用量間で同様であった。さらに plerixafor の PK は 2 用量間で用量に比例するものと考えられた。

全般的には、治療用量又は治療用量を超える用量の plerixafor の単回皮下投与は安全であり、忍容性は良好であった。死亡、SAE、生命を脅かす AE、又は生活に支障を来す AE は認められなかった。治験中、definitely related と判定された TEAE はなかった。Plerixafor 400 µg/kg 群において 10%以上の被験者に認められた TEAE は、悪心（31.1%）、腹痛（28.9%）、浮動性めまい（26.7%）、下痢（24.4%）、顔面感覚鈍麻（22.2%）及び嘔吐（15.6%）であった。Plerixafor 240 µg/kg 群において 10%以上の被験者に認められた TEAE は、顔面感覚鈍麻（23.8%）、悪心（23.8%）、浮動性めまい（19.0%）、下痢（14.3%）及び腹痛（11.9%）であった。

計 5 名の健康被験者において血管迷走神経反応を示唆する症状が認められた。3 名が plerixafor 400 µg/kg 群、2 名が plerixafor 240 µg/kg 群であった。すべての観察された事象が失神と関連し、被験者の大部分（3/5 名）は消化管症状（例えば、悪心、嘔吐、下痢、腹痛）を併発した。重要なことは、2/3 名が血管迷走神経反応を発現した後も治験を継続し、同様の事象が発現することなくその後の投与を継続したことである。

本治験（PK-PD 試験）のデザインは頻回の血液検体採取を必要するものであり、すべての血管迷走神経症状は時間的に血液採取と関連していた。血管迷走神経反応は、静脈穿刺（例えば、献血者）及び皮下投与（例えば、予防接種）でも観察される事象であり、推奨用量の plerixafor を皮下投与後観察された血管迷走神経反応の発現頻度が、他の皮下投与で観察され、予想される発現頻度を上回るかどうかは現時点では不明である。

報告書の日付：2008 年 11 月 25 日

2.7.2 安全性の評価

有害事象の要約、TEAE 発現例数及び因果関係ありと判定された TEAE 発現例数をそれぞれ表 34 、表 35及び表 36 に示す。

表 34 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性評価対象集団（MOZ00707 試験）

		Plerixafor			Moxifloxacin
n (%)	Placebo (N=43)	240 µg/kg (N=42)	400 µg/kg (N=45)	Overall Plerixafor (N=46)	400 mg (N=43)
Patients with any AEs	5 (11.6%)	27 (64.3%)	32 (71.1%)	36 (78.3%)	16 (37.2%)
Patients with any related AEs	4 (9.3%)	25 (59.5%)	31 (68.9%)	36 (78.3%)	14 (32.6%)
Patients with any grades ≥3 AEs	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0
Patients with any grades ≥3 related AEs	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)	0
Patients with any serious AEs(SAE)	0	0	0	0	0
Patients with any related SAEs	0	0	0	0	0
Patients who discontinued study treatment due to AEs	0	0	2 (4.4%)	2 (4.3%)	0
Patients with any AE leading to death	0	0	0	0	0
Deaths due to any reason	0	0	0	0	0

AE: Adverse Event
Note: Adverse events are graded using NCI CTC version 3.0,
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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_onco_s_t_0707_i.rtf (10JUL2015 - 4:27)

表 35 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（MOZ00707 試験）

	Placebo (N=43)		Plerixafor 240 µg/kg (N=42)		Plerixafor 400 µg/kg (N=45)		Overall Plerixafor (N=46)		Moxifloxacin 400 mg (N=43)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	5 (11.6%)	0	27 (64.3%)	0	32 (71.1%)	1 (2.2%)	36 (78.3%)	1 (2.2%)	16 (37.2%)	0
感染症および寄生虫症	1 (2.3%)	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	1 (2.3%)	0
鼻咽頭炎	1 (2.3%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
免疫系障害	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
過敏症	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	1 (2.3%)	0
不眠症	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
不安	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.3%)	0
神経系障害	2 (4.7%)	0	13 (31.0%)	0	17 (37.8%)	1 (2.2%)	24 (52.2%)	1 (2.2%)	6 (14.0%)	0
浮動性めまい	1 (2.3%)	0	8 (19.0%)	0	12 (26.7%)	0	18 (39.1%)	0	4 (9.3%)	0
頭痛	1 (2.3%)	0	2 (4.8%)	0	4 (8.9%)	0	5 (10.9%)	0	2 (4.7%)	0
錯感覚	0	0	1 (2.4%)	0	3 (6.7%)	0	4 (8.7%)	0	0	0
失神	0	0	0	0	3 (6.7%)	1 (2.2%)	3 (6.5%)	1 (2.2%)	0	0
傾眠	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0
血管迷走神経性失神	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0

	Placebo (N=43)		Plerixafor 240 µg/kg (N=42)		Plerixafor 400 µg/kg (N=45)		Overall Plerixafor (N=46)		Moxifloxacin 400 mg (N=43)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**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	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	2 (4.7%)	0
耳不快感	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.7%)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	3 (6.7%)	0	3 (6.5%)	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (7.1%)	0	7 (15.6%)	0	10 (21.7%)	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	1 (2.4%)	0	3 (6.7%)	0	4 (8.7%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	2 (4.8%)	0	1 (2.2%)	0	3 (6.5%)	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
咽頭感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
胃腸障害	1 (2.3%)	0	18 (42.9%)	0	25 (55.6%)	0	32 (69.6%)	0	9 (20.9%)	0
悪心	0	0	10 (23.8%)	0	14 (31.1%)	0	18 (39.1%)	0	4 (9.3%)	0
腹痛	0	0	5 (11.9%)	0	13 (28.9%)	0	15 (32.6%)	0	1 (2.3%)	0
下痢	0	0	6 (14.3%)	0	11 (24.4%)	0	13 (28.3%)	0	1 (2.3%)	0
嘔吐	0	0	0	0	7 (15.6%)	0	7 (15.2%)	0	2 (4.7%)	0

	Placebo (N=43)		Plerixafor 240 µg/kg (N=42)		Plerixafor 400 µg/kg (N=45)		Overall Plerixafor (N=46)		Moxifloxacin 400 mg (N=43)	
Primary System Organ Class										
Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
消化不良	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	3 (6.5%)	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
鼓腸	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
レッチング	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	10 (23.8%)	0	10 (22.2%)	0	12 (26.1%)	0	0	0
顔面感覚鈍麻	0	0	10 (23.8%)	0	10 (22.2%)	0	12 (26.1%)	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	3 (6.5%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
筋痛	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (4.7%)	0	5 (11.9%)	0	6 (13.3%)	0	8 (17.4%)	0	1 (2.3%)	0
胸部不快感	2 (4.7%)	0	0	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
熱感	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
注射部位出血	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0

	Placebo (N=43)		Plerixafor 240 µg/kg (N=42)		Plerixafor 400 µg/kg (N=45)		Overall Plerixafor (N=46)		Moxifloxacin 400 mg (N=43)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
注射部位疼痛	1 (2.3%)	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.1 and graded using NCI CTC version 3.0
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_0707_i.rtf (10JUL2015 - 10:28)

表 36 - 器官別大分類及び基本語別：因果関係ありと判定された TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（MOZ00707 試験）

	Placebo (N=43)		Plerixafor 240 µg/kg (N=42)		Plerixafor 400 µg/kg (N=45)		Overall Plerixafor (N=46)		Moxifloxacin 400 mg (N=43)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	4 (9.3%)	0	25 (59.5%)	0	31 (68.9%)	1 (2.2%)	36 (78.3%)	1 (2.2%)	14 (32.6%)	0
免疫系障害	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
過敏症	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	1 (2.3%)	0
不眠症	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
不安	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.3%)	0
神経系障害	2 (4.7%)	0	11 (26.2%)	0	17 (37.8%)	1 (2.2%)	22 (47.8%)	1 (2.2%)	6 (14.0%)	0
浮動性めまい	1 (2.3%)	0	8 (19.0%)	0	12 (26.7%)	0	18 (39.1%)	0	4 (9.3%)	0
頭痛	1 (2.3%)	0	2 (4.8%)	0	3 (6.7%)	0	5 (10.9%)	0	2 (4.7%)	0
錯感覚	0	0	1 (2.4%)	0	3 (6.7%)	0	4 (8.7%)	0	0	0
失神	0	0	0	0	3 (6.7%)	1 (2.2%)	3 (6.5%)	1 (2.2%)	0	0
傾眠	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	2 (4.7%)	0
耳不快感	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.7%)	0

	Placebo (N=43)		Plerixafor 240 µg/kg (N=42)		Plerixafor 400 µg/kg (N=45)		Overall Plerixafor (N=46)		Moxifloxacin 400 mg (N=43)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
心臓障害	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	3 (6.7%)	0	3 (6.5%)	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (4.8%)	0	6 (13.3%)	0	8 (17.4%)	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	1 (2.4%)	0	3 (6.7%)	0	4 (8.7%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
咽頭感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
胃腸障害	1 (2.3%)	0	18 (42.9%)	0	24 (53.3%)	0	32 (69.6%)	0	8 (18.6%)	0
悪心	0	0	10 (23.8%)	0	14 (31.1%)	0	18 (39.1%)	0	4 (9.3%)	0
腹痛	0	0	5 (11.9%)	0	12 (26.7%)	0	15 (32.6%)	0	1 (2.3%)	0
下痢	0	0	6 (14.3%)	0	11 (24.4%)	0	13 (28.3%)	0	1 (2.3%)	0
嘔吐	0	0	0	0	7 (15.6%)	0	7 (15.2%)	0	2 (4.7%)	0
消化不良	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	3 (6.5%)	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
鼓腸	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
レッチング	0	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=43)		Plerixafor 240 µg/kg (N=42)		Plerixafor 400 µg/kg (N=45)		Overall Plerixafor (N=46)		Moxifloxacin 400 mg (N=43)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	0	0	10 (23.8%)	0	10 (22.2%)	0	12 (26.1%)	0	0	0
顔面感覚鈍麻	0	0	10 (23.8%)	0	10 (22.2%)	0	12 (26.1%)	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
筋痛	0	0	0	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (4.7%)	0	5 (11.9%)	0	6 (13.3%)	0	8 (17.4%)	0	0	0
胸部不快感	2 (4.7%)	0	0	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
熱感	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (4.3%)	0	0	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (2.4%)	0	2 (4.4%)	0	2 (4.3%)	0	0	0
注射部位出血	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0
注射部位疼痛	1 (2.3%)	0	1 (2.4%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	0	0	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MEDDRA/J 10.1 and graded using NCI CTC version 3.0
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_0707_i.rtf (10JUL2015 - 10:22)

2.8 日本人多発性骨髄腫患者を対象に末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する plerixafor と G-CSF 併用時の臨床的ベネフィットを評価する第2相オープンラベル比較試験（ACT13710 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-1]

2.8.1 概要

表 37 - 概要（ACT13710 試験）

治験実施計画書の識別コード：ACT13710

治験の標題：

日本人多発性骨髄腫患者を対象に末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する、皮下投与による plerixafor と G-CSF 併用時の臨床的ベネフィットを評価するランダム化、オープンラベル、2 群、並行群間、比較試験

治験責任医師又は治験調整医師：

治験調整医師：該当なし

治験実施医療機関：5 施設（日本）

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2014 年 10 月 14 日

最後の患者の完了日：2015 年 7 月 7 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的：

主要目的：

- Plerixafor 240 μg/kg 及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の併用（G+Plerixafor 群）により動員を行った多発性骨髄腫（MM）患者がアフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞の目標採取数である 6 x 10^6 cells/kg 以上を達成した割合は、G-CSF 単独（G 単独群）により動員を行った MM 患者の割合より大きいことを明らかにする。

副次目的：

- MM 患者を対象に G+Plerixafor 群と G 単独群の安全性を比較検討する。
- アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞の最小目標採取数である 2 x 10^6 cells/kg に到達した患者数について、2 群を比較する。
- CD34 陽性細胞の目標採取数である 6 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの実施日数について、2 群を比較する。

治験実施計画書の識別コード：ACT13710

探索的目的：

- Plerixafor の薬物動態（PK）を評価する（任意：PK 評価への参加に同意した患者を対象に実施する）。

治験方法：

多施設共同、ランダム化（1:1）、オープンラベル、2 群、並行群間、比較試験。

G-CSF 初回投与前 30 日以内に、治験責任医師／分担医師が適格と予想した患者に対して、治験への登録の可否を判断するためにスクリーニング検査を行った。スクリーニング検査後で治験に適格と判定された患者を、実施医療機関と体重を割付因子とする動的割り付け法により、1：1 の割合でランダム化した。

ランダム化されたすべての患者に、4 日間（Day 1～4）毎朝 G-CSF400 μg/m^2/日を皮下投与し、末梢血造血幹細胞の動員を行った。Day 4 の夜、G + plerixafor 群に割り当てられた患者には plerixafor 240 μg/kg を皮下投与し、G 単独群に割り当てられた患者には投与を行わなかった。Day 5 の朝に、すべての患者に G-CSF 400 μg/m^2 を投与し、1 時間（±15 分）後にアフェレーシスを開始した。この時間は G+plerixafor 群では plerixafor 投与後 10～11 時間（±1 時間）に相当した。引き続き、前日と同様に、夜に G+plerixafor 群には plerixafor を投与し、G 単独群には投与を行わず、翌朝にすべての患者に G-CSF の投与及びアフェレーシスを合計で最大 4 回まで又は 6 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返した。

Plerixafor の用量変更は不可とし、また、原則として G-CSF の用量変更も不可とした。ただし、被験者が 5 名登録された時点で、患者の安全性を考慮し、アフェレーシスの開始後（Day 6 以降）、G-CSF 投与量の減量又は G-CSF 投与の一時中断をする必要性に関して臨床的な判断を行えるように改訂を行った（「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ドナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン（JSHCT Monograph Vol.21、日本造血細胞移植学会、日本輸血・細胞治療学会、2010 年 6 月 30 日 改訂第 4 版）」及び「G-CSF の添付文書（日本）」）。

4 日以内のアフェレーシスであれば、6 x 10^6 cells/kg を超える CD34 陽性細胞を採取してもよいこととした。G-CSF 投与量の減量又は G-CSF 投与の一時中断を行った場合においても、Day 5～8 にアフェレーシスを合計で最大 4 回まで又は 6 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返した。5 回目以降の動員及びアフェレーシスは不可とした。

治験責任医師の判断により、採取に失敗した G 単独群の患者（アフェレーシス 2 日以内で採取した総 CD34 陽性細胞数が 0.8 x 10^6 cells/kg 未満の患者又はアフェレーシス 4 日以内で採取した総 CD34 陽性細胞数が 2 x 10^6 cells/kg 未満の患者）は、レスキュー療法に参加するための新たな同意文書へ署名した場合に、7 日間以上（レスキュー療法の G-CSF 初回投与日まで）の G-CSF の休薬期間後にオープンラベルのレスキュー療法へ移行できることとした。レスキュー療法では、さらに 4 日間（レスキュー療法の Day 1～4）の G-CSF 投与後、Day 4 の夜に plerixafor を投与し、翌朝に G-CSF 投与及びアフェレーシスを合計で最大 4 回まで又は 6 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返した。G-CSF 投与量の減量又は G-CSF 投与の一時中断を実施した場合においても、Day 5～8 にアフェレーシスを合計で最大 4 回まで又は 6 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返した。

G+plerixafor 群の患者について、血漿中 plerixafor 濃度を測定するための血液検体を Day 4 の夜の plerixafor 初回投与前（0 時間）、初回投与後 0.5～1 時間及び Day 5 の G-CSF 投与前（plerixafor 投与後 9～10 時間）に採取した（任意）。バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて plerixafor の血漿中濃度を測定した。PK 評価への参加に同意した患者を対象に実施した。

治験実施計画書の識別コード：ACT13710

患者／被験者数：

予定：14 名

ランダム化：14 名。（G+plerixafor 群：7 名、G 単独群：7 名）

投与：14 名

レスキュー療法：1 名（G 単独群）

評価：

有効性：14 名（G+plerixafor 群：7 名、G 単独群：7 名）

安全性：14 名（G+plerixafor 群：7 名、G 単独群：7 名）

薬物動態：4 名

診断及び選択基準：

- 20 歳以上 75 歳以下の患者
- 組織学的又は病理学的に MM と診断された日本人患者
- 初回又は 2 回目の完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）の患者
- 同意文書に日付の記入及び署名を行った患者

治験治療

Plerixafor

- 剤型：バイアル
- 投与経路：皮下投与
- 用量：240 µg/kg/日
- バッチ番号：J3001

G-CSF（フィルグラスチム）

- 剤型：プレフィルドシリンジ／注射液
- 投与経路：皮下投与
- 用量：400 µg/m^2/日
- バッチ番号：該当なし

投与期間：

G-CSF 400 µg/m^2 の 1 日 1 回投与を 4 日間行い、Day 4 に G + plerixafor 群では plerixafor 240 µg/kg の夜投与を行い、G 単独群では投与を行わなかった。翌日（Day 5）、G-CSF400 µg/m^2 の朝投与を行い、アフェレーシスを最大 4 回まで又は 6 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返した。レスキュー療法受ける患者は、（少なくとも 7 日間の休薬期間後）G-CSF 投与をさらに 4 日間実施し、Day 4 の夜に plerixafor の投与を行い、翌朝 G-CSF を投与し、アフェレーシスを最大 4 回まで又は 6 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返した。

治験実施計画書の識別コード：ACT13710

観察期間：

- Day −30～Day −1：スクリーニング来院期間
- Day 1～最長 Day 8：G-CSF 投与期間
- Day 4～最長 Day 7：Plerixafor 投与期間（G+plerixafor 群のみ）
- Day 5～最長 Day 8：アフェレーシス期間
- Day 9 (+3)：投与終了後の観察期間の来院日
- Day 30 (+7)：30 日間の観察期間の来院日、放射線療法又は大量化学療法開始日（又は前日）、又はレスキュー療法における G-CSF 初回投与（又は前日）のいずれか早い日

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

- アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数の目標採取数である 6 x 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 陽性細胞の最小目標採取数である 2 x 10^6 cells/kg に到達した患者の割合
- CD34 陽性細胞数 6 x 10^6 cells/kg の採取に要したアフェレーシスの実施日数
- 2 x 10^6 cells/kg の CD34 陽性細胞数の採取に要したアフェレーシスの実施日数
- 最大 4 回のアフェレーシスで採取した総 CD34 陽性細胞数（cells/kg）
- 以下に示す連続する時点間の静脈血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（増加倍数）
    - 両群における Day 4 の朝から Day 5 の朝の時点
    - G+plerixafor 群における Day 4 の朝から Day 4 の夜、及び Day 4 の夜から Day 5 の朝の時点

安全性：

安全性は有害事象の発現、既往歴／合併症、診察所見、及び臨床検査値のベースラインからの変化量をモニターした。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0 を用いて評価及び報告し、米国国立がん研究所の有害事象共通用語基準（NCI CTCAE）version 4 を用いてグレードを付けた。

薬物動態：血漿中 plerixafor 濃度の要約統計量

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

G+plerixafor 群の患者（任意）について、血漿中 plerixafor 濃度を測定するための血液検体を Day 4 の夜の plerixafor 初回投与前（0 時間）、初回投与後 0.5～1 時間及び Day 5 の G-CSF 投与直前に採取した。バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて plerixafor の血漿中濃度を測定した。PK 評価は、PK 評価への参加に同意した患者を対象に実施した。

治験実施計画書の識別コード：ACT13710

統計手法：

解析対象集団：

- 有効性評価可能集団：
  有効性評価可能集団は、ランダム化され、治験期間中にアフェレーシスによる CD34 陽性細胞の採取が少なくとも 1 回実施された患者と定義した。ただし、G-CSF 投与後でアフェレーシス施行前に早期中止となった無効例もこの解析集団に含めることとした。
- 安全性解析対象集団
  安全性解析対象集団は治験治療期に治験治療が実施された患者と定義し、実際に投与された薬剤に基づき解析した。患者が治験治療期に plerixafor を投与された場合は G + plerixafor 群として取り扱った。
- 再治療集団（Rechallenged population）
  有効性解析の再治療集団は、登録され、レスキュー療法期間にアフェレーシスによる CD34 陽性細胞の採取が少なくとも 1 回実施された再治療患者と定義した。ただし、G-CSF 投与後でアフェレーシス施行前に早期中止となった無効例もこの解析集団に含めることとした。
  安全性解析の再治療集団は、レスキュー療法期間に治験治療を受けた再治療患者と定義した。

有効性：

- 主要評価項目の解析
  各群で治療成功患者の割合を求めた。90%信頼区間（CI）を Clopper-Pearson の方法を用いて示した。当該解析は有効性評価可能集団で実施した。
- 副次評価項目の解析
  4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞を 2×10^6 cells/kg 以上採取できた患者の割合を算出し、その 90%CI を示した。CD34 陽性細胞を 6×10^6 cells/kg 以上を採取するのに要したアフェレーシス日数及び 2×10^6 cells/kg 以上を採取するのに要したアフェレーシス日数を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。最大 4 回のアフェレーシスで採取された CD34 陽性細胞の総数並びに 1 日ごとの CD34 陽性細胞の平均採取数を記述統計量で要約した。各時点の末梢血 CD34 陽性細胞の実測値及び増加倍数は記述統計量で要約した。

安全性：

治験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、発現患者数、発現割合及び重症度（NCI CTCAE v4.0 により分類）について集計した。すべての AE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0 を用いてコード化した。AE の治験治療との因果関係は、治験責任医師／分担医師により「related」又は「not related」で判定され、集計された。臨床検査及びバイタイルサインを含めたその他の安全性評価項目の解析は、記述統計量で要約した。

要約：

集団の特性：

14 名の患者（G + plerixafor 群 7 名、G 単独群 7 名）がランダム化され、G + plerixafor 又は G-CSF が投与された。ランダム化された患者のうち、男性は 8 名（57.1%）、女性は 6 名（42.9%）であった。患者はすべてアジア人であった。患者の平均年齢は 59.5 歳（範囲：38～71）であった。

治験実施計画書の識別コード：ACT13710

有効性の結果：

有効性の主要評価項目であるアフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数の目標採取数 6 x 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、G + plerixafor 群（5/7 名、71.4%）の方が G 単独群（0/7 名）より多かった。G + plerixafor 群の 2 名は、アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 x 10^6 cells/kg 以上を採取することができなかった。当該 2 名のうち、1 名では Day 1 で CD34 陽性細胞を 5 × 10^6 cells/kg 採取できたが、他の 1 名では 2 日間で CD34 陽性細胞を 4.95 × 10^6 cells/kg を採取した。当該 2 名は、AE の発現以外の理由で plerixafor の投与を中止した。

G + plerixafor 群のすべての患者及び G 単独群の 7 名中 6 名（85.7%）は、アフェレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞を 2 × 10^6 cells/kg 採取できた。CD34 陽性細胞を 6 × 10^6 cells/kg 以上採取するのに要した期間は、G + plerixafor 群では 2 日であったが、G 単独群では目標数を採取できた患者はいなかった。G + plerixafor 群において、累積成功確率［95%CI］は Day 1 で 0.143［0.000, 0.402］、Day 2～Day 4 では 0.829［0.524, 1.000］であった。CD34 陽性細胞を 2 × 10^6 cells/kg 採取するのに要した期間は、G + plerixafor 群では 1 日、G 単独群では 2 日であった。

最大 4 回のアフェレーシスで採取した CD34 陽性細胞の総採取数の平均値（SD）は、G + plerixafor 群で 7.55 (2.32) x 10^6 cells/kg、G 単独群で 3.67 (1.25) x 10^6 cells/kg であった。また、1 日あたりの CD34 陽性細胞の採取数の平均値（SD）は、G + plerixafor 群で 4.13 (1.08) x 10^6 cells/kg、G 単独群で 0.92 (0.31) x 10^6 cells/kg であった。Day 4 の朝～Day 5 の朝における末梢血 CD34 陽性細胞の増加倍数の中央値（範囲）は、G + plerixafor 群では 5.01（3.4～8.9）倍及び G 単独群では 1.95（0.6～2.5）倍であった。G + plerixafor 群における末梢血 CD34 陽性細胞の増加倍数の中央値（範囲）は、Day 4 の朝～Day 4 の夜では 1.67（1.1～3.0）倍、Day 4 の夜～Day 5 の朝では 3.32（1.6～6.8）倍であった。

安全性の結果：

10 名の患者（G + plerixafor 群 6 名［85.7%］、G 単独群 4 名［57.1%］）に治験治療下で発現した有害事象（TEAE）が認められた。そのうち、治験治療との因果関係があると判断された TEAE は G + plerixafor 群 6 名全員、G 単独群では 4 名中 2 名に認められた。

TEAE（全グレード）の発現割合は、G + plerixafor 群で 85.7%、G 単独群で 57.1%であった。グレード 4 又はグレード 5 の TEAE は認められず、グレード 3 の TEAE は 3 名 4 件に認められた。治験治療との因果関係があると判断された TEAE は、G + plerixafor 群（85.7%、6/7 名）の方が G 単独群（28.6 %、2/7 名）より多く認められた。、G + plerixafor 群においてよくみられる TEAE は背部痛（71.4%、5/7 名）、頭痛（28.6%、2/7 名）及び下痢（28.6%、2/7 名）であった。重篤な有害事象（SAE）は、G + plerixafor 群では認められなかったが、G 単独群では 1 名の患者に G-CSF との因果関係があると判断された 2 件の SAE（グレード 3 の食欲減退及びグレード 3 の肝機能障害）が認められた。

死亡、妊娠、血管迷走神経に関連する TEAE、全身性アレルギー反応、症候性の過量投与又は有害事象による中止は認められなかった。

結論として、日本人 MM 患者を対象とした本治験の G + plerixafor 群に認められた TEAE は、plerixafor のすでに知られている安全性プロファイルと一致していた。

薬物動態の結果：

本治験において、PK 評価への参加は任意のものであり、plerixafor の血漿中濃度の測定結果は、わずか 4 名のスパースサンプリングによる検体から得られたものであった。4 名の患者に plerixafor を単回皮下投与した後、血漿中濃度は 30～60 分後に最も高く、9～10 時間後には約 1/5 に減少した。患者間の血漿中濃度の変動は低～中程度であった。

治験実施計画書の識別コード：ACT13710

結論：

MM 患者において、自家移植に必要な CD34 陽性細胞の目標採取数を動員した患者の割合は、G + plerixafor 群の方が G 単独群よりも高く、より少ないアフェレーシス日数で目標採取数に達した。また、本治験で確認された plerixafor の安全性プロファイルは、すでに知られているものと一致していた。日本人患者において、特別な安全性の懸念事項は認められなかった。

報告書の日付：2015 年 11 月 5 日

2.8.2 安全性の評価

すべての有害事象を表 38 に、治験治療との因果関係があると判断された有害事象を表 39 に示す。SAE の個別症例の詳述は[Module 5.3.5.1-1 の 15.3.3 項] に示す。

表 38 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（ACT13710 試験）

	G + Plerixafor (N=7)		G (N=7)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	6 (85.7%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)
感染症および寄生虫症	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0
鼻咽頭炎	1 (14.3%)	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (14.3%)	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)
食欲減退	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
高尿酸血症	0	0	1 (14.3%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
精神障害	0	0	1 (14.3%)	0
不眠症	0	0	1 (14.3%)	0
神経系障害	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0
頭痛	2 (28.6%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (14.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=7) All grades	G + Plerixafor (N=7) Grade ≥3	G (N=7) All grades	G (N=7) Grade ≥3
心臓障害	1 (14.3%)	0	0	0
動悸	1 (14.3%)	0	0	0
胃腸障害	4 (57.1%)	0	2 (28.6%)	0
下痢	2 (28.6%)	0	0	0
腹部不快感	1 (14.3%)	0	0	0
腹痛	1 (14.3%)	0	0	0
便秘	0	0	1 (14.3%)	0
嘔吐	0	0	1 (14.3%)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
肝機能異常	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3%)	0	0	0
湿疹	1 (14.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (71.4%)	0	0	0
背部痛	5 (71.4%)	0	0	0
関節痛	1 (14.3%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (14.3%)	0	0	0
四肢痛	1 (14.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (14.3%)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (14.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3%)	0	0	0
口唇損傷	1 (14.3%)	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 version 4.0
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_mm_i.rtf (27AUG2015 - 12:30)

表 39 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（ACT13710 試験）

	G + Plerixafor (N=7)		G (N=7)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	6 (85.7%)	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
高尿酸血症	0	0	1 (14.3%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
神経系障害	2 (28.6%)	0	0	0
頭痛	2 (28.6%)	0	0	0
心臓障害	1 (14.3%)	0	0	0
動悸	1 (14.3%)	0	0	0
胃腸障害	4 (57.1%)	0	0	0
下痢	2 (28.6%)	0	0	0
腹部不快感	1 (14.3%)	0	0	0
腹痛	1 (14.3%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
肝機能異常	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (71.4%)	0	0	0
背部痛	5 (71.4%)	0	0	0
関節痛	1 (14.3%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (14.3%)	0	0	0
四肢痛	1 (14.3%)	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 version 4.0
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_mm_i.rtf (27AUG2015 - 13:26)

2.9 自家移植に適格な外国人多発性骨髄腫患者を対象にG-CSF併用におけるplerixaforの有効性及び安全性を検討した第3相プラセボ対照比較試験（AMD3100-3102試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-2]

2.9.1 概要

表 40 - 概要（AMD3100-3102試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

治験の標題：

CD34陽性細胞の 6 x 10^6 cells/kg以上の動員及び採取について、自家移植に適格な多発性骨髄腫患者を対象にplerixafor（240 µg/kg）及びG-CSF（10 µg/kg）の併用とプラセボ及びG-CSF（10 µg/kg）の併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験

治験責任医師又は治験調整医師：

John DiPersio, MD, PhD, Washington University, St. Louis, MO, USA

治験実施医療機関：40施設（米国38施設、カナダ1施設、ドイツ1施設）

公表文献: DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood. 2009 Jun 4;113(23):5720-6.

治験期間：

最初の患者の組入れ日（ランダム化）：2005年[redacted]月4日

最後の患者の完了日：：2008年1月22日（最終来院日［12か月］）

開発のフェーズ：第3相

目的：

<u>主要目的：</u>

顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）とplerixafor 240 µg/kgの併用（G + plerixafor）で動員を行った多発性骨髄腫（MM）患者は、G-CSFとプラセボの併用（G + placebo）で動員を行ったMM患者に比べて、より多くの患者でアフェレーシス2日以内にCD34陽性細胞数 6 x 10^6 cells/kg以上の採取が達成できることを確認する。

<u>欧州医薬品審査庁（EMEA）指定の有効性の目的：</u>

G + plerixaforで動員を行ったMM患者は、G + placeboで動員を行ったMM患者に比べて、2日以内のアフェレーシスでCD34陽性細胞数 6 x 10^6 cells/kg以上の採取が達成できること、並びに多核白血球（PMN）及び血小板（PLT）の生着が成功することを確認する。

<u>副次目的：</u>

1. MM患者を対象に、G + plerixaforとG + placeboの安全性を比較検討する。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

2. G + plerixafor で動員を行った MM 患者は、G + placebo で動員を行った MM 患者に比べて、4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上の採取が達成できることを確認する。
3. 4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の最小採取数 2×10^6 cells/kg 以上の採取を達成した患者の人数について、G + plerixafor で動員を行った MM 患者と G + placebo で動員を行った MM 患者を比較検討する。
4. CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上の採取を達成するのに必要なアフェレーシスの日数を、G + plerixafor 群と G + placebo 群で比較検討する。
5. PMN と PLT が生着するまでの期間について、G + plerixafor 群と G + placebo 群で比較検討する。
6. 幹細胞移植後 100 日、6 か月及び 12 か月時点の移植細胞の定着性について、G + plerixafor 群と G + placebo 群で比較検討する。

治験方法：

本治験は、自家造血幹細胞移植に適した MM 患者を対象とした、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験である。

本治験では、G + plerixafor を投与された MM 患者は、G + placebo を投与された MM 患者と比べて、2 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上に達成する患者が多いという仮説を立てた。

スクリーニング後、適格患者は、治験実施医療機関、血小板数（動員良好例と動員不良例の判別には動員前血小板数 200×10^9/L が示唆されている［Morris, 2003, Br J Haematol］ため、200×10^9/L 未満と 200×10^9/L 以上で分類する。）、並びに計画された移植の種類（単回移植又はタンデム移植）に基づき層別化し、G + placebo 群又は G + plerixafor 群のいずれかに 1:1 の割合でランダム化された。

ランダム化された患者に G-CSF 10 μg/kg/日を 4 日間皮下投与して動員を行った。4 日目（Day 4）の夜に、割り付けられた治験薬（plerixafor 240 μg/kg 又はプラセボ）を皮下投与した。Day 5 の朝、G-CSF 10 μg/kg を投与し、治験薬投与後約 10～11 時間かつ G-CSF 投与後 60 分以内にアフェレーシスを実施した。以降、夜に治験薬投与、そして翌朝に G-CSF 投与及びアフェレーシスの実施を、最大 4 日まで又は CD34 陽性細胞を 6×10^6 cells/kg 以上採取するまで実施した。タンデム移植が計画されている患者に対しては、アフェレーシス 4 日以内であれば、治験責任医師の判断により CD34 陽性細胞を 6×10^6 cells/kg 以上を採取できるとした。

2 日間アフェレーシスで CD34 陽性細胞を 0.8×10^6 cells/kg 以上採取できなかった患者、4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞を 2×10^6 cells/kg 以上を採取できなかった患者、タンデム移植が計画されていた患者のうち 4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞を 4×10^6 cells/kg 以上採取しなかった患者は、オープンラベルのレスキュー療法を受けることができることとした。これらの患者は 7 日以上の休薬期間の後、4 日間の G-CSF による動員及び G + plerixafor 投与を行い、細胞を採取した。（レスキュー療法を受けるまで治験スタッフ及び患者は盲検下に置かれた。）

最終アフェレーシスの実施後に休薬期間を設け、その後、移植前大量化学療法を行い、採取した CD34 陽性細胞の自家移植を行った（最終アフェレーシスから 5 週間以内）。タンデム移植の場合、1 回目の移植を最終アフェレーシスから 5 週間以内に実施し、2 回目の移植を 1 回目の移植から 6 か月以内に実施することとした。タンデム移植の場合は、採取細胞の 50%以上、又は可能であれば CD34 陽性細胞の 5×10^6 cells/kg 以上を 2 回目の移植に用いることとした。単回移植で採取細胞の一部を保存する場合は、細胞の 50%以上、又は可能であれば CD34 陽性細胞を 5×10^6 cells/kg 以上を単回移植に用いることとした。採取した CD34 陽性細胞のすべてを移植に用いてもよいこととした。移植は治験実施医療機関の標準治療に従い実施された。標準治療の一環として移植後の化学療法が認められている 1 施設に登録された患者を除き、細胞毒性化学療法又は横隔膜より下方の放射線療法を実施しないこととした（本治験では 1 名のみが該当した）。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

移植後 5 日目又は 6 日目に G-CSF（5 μg/kg、1 日 1 回）投与を開始し、好中球数（ANC）が 3 日間 0.5 x 10^9 /L 以上となるまで、又は 1 日間 1.0 x 10^9 /L 以上となるまで投与した。

移植後、PMN が回復するまでは毎日、PLT の生着（直前 7 日間、輸血をせずに血小板数が 20 x 10^9 /L 以上）が認められるまでは週 3 回以上、その後、輸血をせずに 50 x 10^9 /L 以上に達するまでは 3～4 日ごとに、PMN 及び PLT の生着を観察した。移植後 100 日（±1 週間）、6 か月（±1 週間）及び 12 か月（±1 週間）に移植細胞の定着性を評価した。生着不全は重篤な有害事象（SAE）として記録することとした。

タンデム移植を行う場合は 2 回の移植に関するデータを収集し、さらに、2 回の移植の生着を評価した。治験での解析のために、2 回目の移植が 1 回目の移植後 6 か月より後に実施された場合を除き、2 回目の移植を両投与群の比較に用いることとした。2 回目の移植が 1 回目の移植後 6 か月より後に実施された場合は、1 回目の移植のデータを用いた。移植細胞の定着性は 2 回目の移植から評価した（2 回実施されている場合）。

治験を通して、独立した Data Safety Monitoring Board は治験データをレビューし、治験の実施に関連する医学的及び倫理的助言を行った。

患者／被験者数

予定：300 名以上（G + plerixafor 群 150 名、G + placebo 群 150 名）
Protocol Amendment 4 により、さらに 30 名（最大で各群 15 名）までを登録可能とし、移植後に化学療法（cytoreductive chemotherapy）を実施可能とした。

ランダム化：302 名（G + plerixafor 群 148 名、G + placebo 群 154 名）

投与：302 名（G + plerixafor 群 148 名、G + placebo 群 154 名）

302 名のうち、G + placebo 群の 7 名はレスキュー療法に移行した。

Primary Intent-to-Treat（ITT）集団に加えて、G + placebo 群の 1 名が化学療法（cytoreductive chemotherapy）の区分で登録された。

評価：

有効性：

Primary ITT 集団：302 名（G + plerixafor 群 148 名、G + placebo 群 154 名）

Primary Per-Protocol（PP）集団：217 名（G + plerixafor 群 104 名、G + placebo 群 113 名）

レスキュー療法を受けた患者集団：7 名（G + plerixafor 群 0 名、G + placebo 群 7 名）

安全性：

主要安全性解析対象集団：298 名（G + plerixafor 群 147 名、G + placebo 群 151 名）
ただし、G + placebo 群には初回投与で plerixafor が投与された 1 名を含む）

診断及び選択基準：

選択基準に合致し、除外基準に抵触しない患者を本治験に組み入れた。

<u>選択基準：</u>

1. 18 歳～78 歳
2. 初回動員前（時期を問わず）の骨髄生検により MM と確定診断された患者
3. 自家移植に適格と判断された患者

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

4. 初回又は 2 回目の完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）である患者
5. 直近の化学療法サイクルから 4 週間以上が経過している患者（本治験の目的から、サリドマイド、レブラミド、デキサメタゾン及びベルケイド™は事前の化学療法としなかった）
   注：サリドマイド、デキサメタゾン及びベルケイド™は、本治験の目的から時前の化学療法としなかったが、G-CSF の初回投与前 7 日以内に投与されなかった（除外基準参照）
6. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 である患者
7. 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る患者
8. 白血球数 >2.5 × 10^9 /L
9. PMN の絶対数 >1.5 × 10^9 /L
10. 血小板数 >100 × 10^9 /L
11. 血清クレアチニン ≤2.2 mg/dL
12. 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）及び総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2.5 倍未満
13. 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る患者
14. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に陰性である患者
15. 同意文書に署名を行った患者
16. 妊娠可能な患者の場合、適切な避妊法を用いることを承諾した者

除外基準：

1. 治験責任医師の判断により、投与によるリスクが高い合併症を有する患者
2. 自家移植又は同種移植の既往がある患者
3. 骨親和性放射性核種（ホルミウム等）が投与された患者
4. アルキル化剤の併用投与を 3 サイクル以上行った患者
5. G-CSF の初回投与までのカルムスチン（BCNU）未投与期間が 6 週間未満の患者
6. 動員を目的とした G-CSF 初回投与前 3 週間以内に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）又はニューラスタ®を投与された患者
7. 動員を目的とした G-CSF 初回投与前 14 日以内に G-CSF を投与された患者
8. 中枢神経系への浸潤を有する患者
9. 過去に幹細胞の採取又はその試みに失敗している患者
10. 事前化学療法による急性疾患が残っている患者
11. 活動性の脳転移又は骨髄腫髄膜炎を有する患者
12. G-CSF の初回投与前 7 日以内に、サリドマイド、レブラミド®、デキサメタゾン又は同等のステロイド（10 mg／日以上のプレドニゾン等）、又はベルケイド™を投与された患者
13. 抗生物質による治療を要する活動性の感染症を有する患者

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

14. 発熱（38°C/100.4°F を超える）を有する患者
15. 骨盤部の 50%以上への放射線治療を受けた患者
16. 移植後の化学療法又は横隔膜より下方の放射線療法が予定されている患者（標準治療の一環として移植後の化学療法の実施が見込まれる 1 施設では、最大 30 名の患者が登録された可能性がある）
17. 妊娠検査陽性の女性患者
18. 授乳中の女性患者
19. 臨床的に意義のあるリズム障害（心室性不整脈）を伴う心電図異常を有する患者、又は、治験責任医師が治験から除外する必要があると判断したその他の伝導異常を過去 1 年以内に発現した患者
20. 本治験への登録前 4 週間以内に他の治験の治験治療を受けた患者、又は動員期間中に他の治験に登録されている患者
21. アフェレーシス採取物がさらに選択・精製される患者

治験治療

Plerixafor

- 剤型：注射剤（20 mg/mL）
- 投与経路：皮下投与（腹部で、注射部位を変えて投与する）
- 用量：240 μg/kg/日
- バッチ番号：PD05044（1 名）、PD04084（その他全員）

プラセボ（生理食塩水）

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与（腹部で、注射部位を変えて投与する）
- バッチ番号：該当なし

G-CSF（Neupogen®）

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与（腹部で、注射部位を変えて投与する）
- 用量：10 μg/kg/日（タンデム移植の場合は移植後 5～6 日に 5 μg/kg/日を投与）
- バッチ番号：該当なし

投与期間：

G-CSF 10 μg/kg を 1 日 1 回 4 日間投与した後、4 日目の夜に plerixafor 240 μg/kg 又はプラセボを投与し、5 日目の朝に G-CSF 10 μg/kg の投与及びアフェレーシスを実施した。夜に plerixafor 240 μg/kg 又はプラセボの投与、翌朝に G-CSF 10 μg/kg 投与とアフェレーシスの実施を最大 4 日間、又は CD34 陽性細胞数が 6 x 10^6 cells/kg 以上採取されるまで実施した。

レスキュー療法を受けた患者は、7 日間の休薬の後、さらに 4 日間の G-CSF による動員を行い、その後、最長 4 日間まで G+plerixafor 投与とアフェレーシスを実施した。

観察期間：フォローアップ（移植後 100 日、6 か月及び 12 か月）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

アフェレーシス 2 日以内に CD34 陽性細胞数 6 x 10^6 cells/kg 以上を達成した患者の割合

EMEA 指定の複合評価項目はアフェレーシス 2 日以内に CD34 陽性細胞が 6 x 10^6 cells/kg 以上に達し、PMN 及び PLT 生着に成功した患者の割合であった。

副次評価項目：

1. アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞が 6 × 10^6 cells/kg 以上に達した患者の割合
2. アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞の移植可能な最小数 2 × 10^6 cells/kg に達した患者の割合
3. CD34 陽性細胞の目標採取数 6 × 10^6 cells/kg 以上を達成するのに要したアフェレーシス日数
4. PMN 生着までの日数及び PLT 生着までの日数
5. 造血幹細胞移植後 100 日、6 か月及び 12 か月に移植細胞の定着が確認された患者の割合。移植細胞の定着は、以下の 3 項目中 2 項目以上合致した正常な血球数の維持と定義した。
   - フォローアップの来院前の少なくとも 2 週間は、輸血をせずに血小板数が 50,000/μL（50 × 10^9 /L）を超えている。
   - フォローアップの来院前の少なくとも 1 か月は、エリスロポエチン（EPO）の投与又は輸血をせずにヘモグロビン値が 10 g/dL 以上である。
   - フォローアップの来院前の少なくとも 1 週間は、G-CSF を投与せずに好中球数（ANC）が 1,000/μL（1 × 10^9 /L））を超えている。

また、臨床的な標準を考慮した調整された計算法を用いて追加の事後解析を実施した。本解析では上述の定義を用いるだけでなく、より早期の移植細胞の定着を評価するために、後から得られたフォローアップ時の情報も含めた。真の生着不全では患者が回復できる状態ではないことから、後で移植細胞の定着を確認することによって、それ以前のすべての時点で移植細胞が生着したとした。

探索的評価項目：

探索的有効性の評価項目は、各アフェレーシス実施日（初回アフェレーシス実施日［Day 5］の値を主要な推定値とした）における末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数、全生存期間、共変量で調整した PMN 生着までの期間と PLT 生着までの期間の解析、患者の年齢、性別及び民族で分類したサブグループごとの有効性評価項目の解析、移植後 100 日、6 か月及び 12 か月に移植細胞の定着（修正された基準［来院前の少なくとも 2 週間は輸血をせずに血小板数が 20 x 10^9 /L 以上］に基づく）が確認された患者の割合とした。

安全性：

安全性は、有害事象（AE）の発現割合、SAE、並びに既往歴、臨床検査値（生化学検査、白血球分画を含む血液学的検査、尿検査及び凝固検査）、バイタルサインパラメータ、身体所見及び女性患者の血清妊娠検査におけるベースラインからの変化について検討した。移植後 12 か月以内に認められた生着不全（及び骨髄異形成症候群［MDS］のように生着不全の一因となると考えられる状態）は SAE として報告した。生着不全は、（1）移植後 100 日（6 か月、12 か月）に、進行性疾患の再発、腎不全、慢性出血、重症感染

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

症、薬剤誘発性血球減少症、新たな血液学的問題（栄養学的など）のような他に原因が明確でない赤血球、白血球及び血小板（上述の定着の定義に基づく）の 3 系統のうち 2 系統において移植細胞の定着がないこと、及び／又は、（2）移植後 100 日の評価のために追加の基準を適用し、 移植後 100 日のデータが得られず、好中球数（ANC）が移植後 28 日までに 500/μL（0.5 x 10^9/L）を超えない場合は、移植後 100 日の来院時点で移植細胞の定着は認められないと判断した。真の生着不全を確定するために、さらに解析を行った。進行性疾患の再発、腎不全、慢性出血、重症感染症、薬剤誘発性血球減少症、新たな血液学的問題（栄養学的など）のような他の原因による正常な血球数を維持できない患者は、移植細胞が定着しているとみなした。

使用した併用薬を表に示した。

統計手法：

2008 年 3 月 31 日付けの 100 日間フォローアップ総括報告書では、2007 年 4 月 6 日のカットオフ日時点で得られていた移植後 6 か月及び 12 か月の追加データを含め、報告されたすべてのデータを示した。

最終総括報告書には、12 か月フォローアップまでのすべての患者データを示した。100 日間フォローアップ総括報告書で実施した解析以外に、追加の解析は行わなかった。データの変更は、12 か月の移植細胞の定着のフォローアップデータのデータベースへの追加、並びに、追加情報、MedDRA version の変更（version 6.1 から version 10.0）及びいくつかの事象の再コード化に伴う報告された AE に関する軽微な変更であった。

有効性：

ITT 解析は有効性を立証するために用いられ、PP 解析は補足的なものとした。ITT 集団はランダム化されたすべての患者とした。PP 集団は、ITT 集団のうち、治験薬（plerixafor 又はプラセボ）が投与され、アフェレーシスを完了し、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要な逸脱のないすべての患者集団とした。ITT 集団の解析は、患者が別の治療を受けた場合でも、実際のランダム割り付けに基づき実施した。PP 集団のデータは、患者が実際に受けた治療を反映した解析を行った。

有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の一部は、ランダム化された患者の部分集団で構成される ITT 集団で解析した。当該評価項目の部分集団は以下のように定義した。

- CD34 陽性細胞の目標採取数 6 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した日数：治験薬が投与され、アフェレーシスにより 1 日分以上の細胞が採取できた ITT 集団の患者
- PMN 及び PLT が生着するまでの日数：治験薬が投与され、移植を受けた ITT 集団の患者
- 最後の移植後 100 日、6 か月及び 12 か月において移植細胞の定着が確認できた患者の割合：治験薬が投与され、移植を受けた ITT 集団の患者
- 末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数：治験薬が投与され、Day 4～Day 8 の CD34 陽性細胞のデータが得られた ITT 集団の患者（一連の測定日の一部でデータが得られなかった場合でも、データが報告されたすべての日［Day 4、Day 5、Dat 6、Day 7 及び Day 8］の増加倍数を算出した）

有効性データの解析は、Primary ITT 集団とレスキュー療法を受けた患者集団とを別に実施した。

主要有効性評価項目（治療成功）については、各患者の CD34 陽性細胞数を、最初の 2 日間のアフェレーシスで採取した 1 日量を合計して算出した。有効性評価項目は、治験実施医療機関からの白血球数データを用いて、中央検査室により確定された CD34 陽性細胞の割合を用いて算出した。中央検査室の値がない場合、対応する治験実施医療機関の検査室の値を用いた。G + plerixafor 群の 12 名及び G + placebo 群の 13 名は、治験中の CD34 陽性細胞の中央検査室データが各患者 1 件ずつなかった。目標細胞数に達した患者の割合及び達しなかった患者の割合における投与群間差は、ベースラインの血小板数を層別因子にしたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定を用いて解析した。また、治験実施医療機関を層別因子にしたコク

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

ラン・マンテル・ヘンツェル検定を用いて補助的な解析を実施した。その他の補助的な解析として、連続修正なしのピアソンのカイニ乗検定を用いた。

EMEA 指定の複合評価項目と、副次評価項目としたアフェレーシス 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、アフェレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数の最小採取数 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者及びフォローアップで移植細胞が定着している患者の割合は同様に解析した。副次評価項目の動員到達までに要した期間及び生着（PMN、PLT）までの期間については、ベースラインの血小板数を層別因子にした層別ログランク検定を用いて、治療効果の検定を行った。補助的な解析として、治験実施医療機関を層別因子にした層別ログランク検定を行った。また、投与群ごとに推定した生存率をカプラン・マイヤー曲線を用いて推定した。移植された CD34 陽性細胞数は生着までの期間に影響を及ぼす可能性があるため、移植された CD34 陽性細胞数の項を含めたモデルを用いて Cox 比例ハザードモデルによる解析も行った。

移植細胞の定着はフォローアップの来院前に少なくとも 2 週間は輸血をせずに血小板数が 20×10^9/L～50×10^9/L に維持されていることと定義し、移植細胞が定着した患者数について探索的な解析を実施した。また、plerixafor の動員能力を直接的に評価するため、探索的解析として末梢血中 CD34 陽性細胞の増加倍数を算出した。全生存期間（ランダム化実施日から死亡日までの期間と定義）も探索的解析として患者ごとに算出した。有効性評価項目の探索的解析は、患者の年齢、性別及び民族で分類したサブグループごとに実施した。

安全性：

安全性解析は、動員期間及び投与／アフェレーシス期間中に、G-CSF 又は治験薬（plerixafor 又はプラセボ）が投与されたすべての患者を対象として実施した。

患者に対する治療及び介入は試験期間中の時期（Period）により異なっていた。また、安全性解析対象集団の被験者数は各時期にわたって変化したため、治験の一部の期間では AE などのデータの分母が異なっていた。したがって、本情報を踏まえ、有害事象のデータは治験期間全体と以下の 5 つの時期で要約した。

- Period 1：G-CSF の動員及び投与／アフェレーシスから初回化学療法開始前日まで
- Period 2:化学療法開始日から 1 回目の移植後に PMN 又は PLT の良好な生着が認められた最初の日（いずれかの生着の遅い方）まで
- Period 3：PMN 又は PLT の生着がみられた最初の日から、タンデム移植を受ける患者は化学療法開始前日又は単回移植を受ける患者のフォローアップ期間まで
- Period 4：2 回目の化学療法開始日から、2 回目の移植後に PMN 又は PLT の良好な生着が認められて最初の日（いずれかの生着の遅い方）
- Period 5：PMN 又は PLT の生着が認められた最初の日と 2 回目の移植のフォローアップ期

化学療法を受けたが、移植後に生着が認められたなかった患者については、化学療法開始日を起点とした期間で有害事象を分類した。

安全性の結果は、主要安全性解析対象集団とレスキュー療法を受けた患者集団のデータセット別々にて示した。レスキュー療法を受けた患者は、レスキュー療法を行うまでは安全性の主要解析対象集団に含め、レスキュー療法を受けた後はレスキュー療法を受けた患者集団に含めた。

すべての安全性データは投与群ごとに一覧表に示した。さらに、AE、SAE、臨床検査値、バイタルサイン、治験薬投与の遵守及び併用薬は、要約表で示した。

すべての AE を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 10.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。すべての AE の発現割合のほか、重症度別 AE の発現割合、世界保健機関（WHO）のグ

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

レード 3 及び 4 の事象、SAE、治験治療との因果関係、並びに因果関係が認められた AE を重症度別に要約した。因果関係は、「definitely related」、「probably related」、「possibly related」、「probably not related」、「not related」の区分で判定され、「definitely related」、「probably related」、「possibly related」並びに不明及び欠測は因果関係ありとして、「probably not related」及び「not related」は因果関係なしとして取り扱った。また、投与中止に至った AE 又は死亡時点で持続していた AE を一覧表に示した。

臨床検査の測定値及びベースラインからの変化（「最終アフェレーシスの 24 時間後」－「ベースライン」）は、投与群ごとに記述的に要約した。ベースラインから最終アフェレーシスの 24 時間後までの臨床検査値について、基準値によりカテゴリー化（低値、正常、高値）したシフトテーブルを投与群ごとに示した。WHO のグレード 3 及び 4 の臨床検査に関する毒性の発現率を要約した。

バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化を、各評価時点（Day 4、Day 5、Day 6 及び Day 7）ごとに記述的に示した。併用薬は WHO Drug dictionary（2005, 3rd Quarter）によりコード化した上で要約し、投与群ごとに一覧表に示した。

要約：

集団の特性及び人口統計学的特性：

Primary ITT 集団では、両群の人口統計学的特性及びベースライン特性は類似していた。両群とも平均年齢は約 58 歳であった。患者の大部分は男性で（各群約 70%）、各群の約 80%は白人であった。タンデム移植は、G + plerixafor 群の 48.3%、G + placebo 群の 43.5%で計画された。登録時の病期は、ステージ I の患者は G + plerixafor 群 18.9%及び G + placebo 群 12.3%、ステージ II は G + plerixafor 群 16.9%及び G + placebo 群 27.3%、ステージ III が G + plerixafor 群 56.1%及び G +placebo 群 53.9%であった。ステージ IV の患者はいずれの群にもいなかった。

有効性の結果：

<u>動員及びアフェレーシスに関する評価項目</u>

Primary ITT 集団における主要有効性評価項目について、アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6 x 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群と比べて有意に高かった（G + plerixafor 群 71.6%及び G + placebo 群 34.4%、推定される治療効果 37.2%、$p < 0.001$）。また、同様に、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 6 x 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 群と比べて有意に高かった（G + plerixafor 群 75.7%及び G + placebo 群 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 x 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、G + plerixafor 群 95.3%及び G + placebo 群 88.3%で、推定される治療効果 7.0%、$p = 0.031$ であった。

EMEA 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 x 10^6 cells/kg 以上に到達し、かつ PMN 及び PLT の良好な生着がみられた患者は、G + plerixafor 群が G + placebo 群と比べて有意に多かった（G + plerixafor 群 70.3%及び G + placebo 群 34.4%、推定される治療効果 35.9%、$p < 0.001$）。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

Endpoint	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 148	G + Placebo N = 154	Treatment Effect[a] or $\theta_{M:P}$[b]	95% CI	p-value
Patients Achieving Target Transplantable CD34+ Cell Dose in 2 or Fewer Days of Apheresis, n (%)					
≥ 6 x 10^6 CD34+ cells/kg	**106/148 (71.6)**	**53/154 (34.4)**	**37.2[a]**	**26.8, 47.6[c]**	**< 0.001[d]**
Patients Achieving Target Transplantable CD34+ Cell Dose in 4 or Fewer Days of Apheresis, n (%)					
≥ 6 x 10^6 CD34+ cells/kg	112/148 (75.7)	79/154 (51.3)	24.4[a]	13.9, 34.9[c]	< 0.001[d]
≥ 2 x 10^6 CD34+ cells/kg	141/148 (95.3)	136/154 (88.3)	7.0[a]	0.8, 13.1[c]	0.031[d]
Patients Achieving Target Transplantable CD34+ Cell Dose in 2 or Fewer Days of Apheresis and Having Successful PMN and PLT Engraftment, n (%)					
≥ 6 x 10^6 CD34+ cells/kg	104/148 (70.3)[e]	53/154 (34.4)	35.9[a]	25.3, 46.4[f]	< 0.001[d]

Note: bold type denotes primary efficacy endpoint.
Note: CD34+ cell counts from the central laboratory were used. (Local laboratory data were used if central laboratory data were missing).
CI = confidence interval; PLT = platelet; PMN = polymorphonuclear cell.
[a] Treatment effect = treatment group difference in proportions.
[b] $\theta_{M:P}$ = plerixafor:placebo hazard ratio.
[c] 95% CI of Δ (% plerixafor minus % placebo for patients achieving CD34+ cell target).
[d] Cochran-Mantel- Haenszel test blocked by baseline PLT count (< 200,000/dL, ≥ 200,00/dL)
[e] Patients meeting the target cell number but not meeting EMEA endpoint: G + plerixafor, 1 withdrawal and 1 death prior to engraftment.
[f] 95% CI of Δ (% plerixafor minus % placebo for patients achieving CD34+ cell target) and meeting engraftment criteria.

CD34 陽性細胞数 6 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した期間は、G + plerixafor 群が有意に短かった（p < 0.001）。CD34 陽性細胞 6 x 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の中央値は、G + plerixafor 群が 1.0 日であったのに対し、G + placebo 群は 4.0 日であった。

循環末梢血中の CD34 陽性細胞数については、初回アフェレーシスの前日から初回アフェレーシス実施直前までの 24 時間（すなわち、Day 4 の朝の G-CSF 投与前から Day 5 の朝の G-CSF 投与前まで）に、G + plerixafor 群では末梢血 CD34 陽性細胞が 6.4 倍増加し、G + placebo 群では 2.4 倍増加した（p < 0.001）。上述の 24 時間に plerixafor 又はプラセボの初回投与を行った（アフェレーシスの 10～11 時間前）。Day 5 における平均細胞数は G + plerixafor 群は G + placebo 群より有意に多かった。

移植及び生着の転帰

治験のレスキュー療法に登録されなかった患者について、移植を受けた患者は、G + plerixafor 群で 95.9%（142/148 名）であり、G + placebo 群で 88.3%（136/154 名）であった。Primary ITT 集団（レスキュー療法を受けた患者を除く）のうち、56 名はタンデム移植を受けた。その内訳は G + plerixafor 群 21.6%（32/148 名）、G + placebo 群 15.6%（24/154 名）であった（単回移植が計画されていた患者の一部は疾患の残存のためタンデム移植を受け、また、タンデム移植が計画されていた患者の一部は単回移植のみ受けていた）。G + plerixafor 群の 3 名及び G + placebo 群の 4 名は、中央検査室の測定で細胞数が 2 x 10^6 cells/kg に達していなかったが移植を受けた。また、G + placebo 群の 13 名及び G + plerixafor 群の 1 名は、治験期間中に採取した細胞と治験期間外に実施した追加の動員で採取した細胞をプールして移植を受けた（これらの患者はタンデム移植を受けなかった）。

移植後の転帰は、両群で類似していた。G + plerixafor 群の 99.3%及び G + placebo 群の 100%に PMN の良好な生着が認めらた。各群の約 99%に PLT の良好な生着が認められた。各群の生着までの期間の中央値は、PMN の生着が 11 日、PLT の生着が 18 日であった。G + plerixafor 群の移植細胞が定着した患者の割合は、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）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

であった。G + placebo 群の移植細胞が定着した患者の割合は、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。いずれの評価時点においても、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。生着不全を確定するためのすべての基準（臨床検査値及び臨床情報）によると、いずれの投与群でも生着不全例の報告はなかった。全生存率は G + plerixafor 群で 95.3%、G+placebo 群で 96.1%であった。

共変量で調整した解析（治療、ベースラインの血小板数、治験実施医療機関及び移植された CD34 陽性細胞の数）では、PMN 及び PLT 生着までの期間について、両群間に統計学的有意差は認められなかった。サブグループ解析では年齢又は性別による有効性評価項目への影響はないと考えられた。

Primary PP 集団における有効性の結果は、Primary ITT 集団と類似していた。

レスキュー療法に移行した患者の有効性の結果

G + placebo 群の 7 名は、十分な数の CD34 陽性細胞を採取できなかったため、レスキュー療法に移行した。G + plerixafor 群でレスキュー療法に移行した患者はいなかった。レスキュー療法中、7 名全員においてアフェレーシス 4 日以内に 2 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞が採取され、そのうち 2 名はアフェレーシス 2 日以内に 6 X 10^6 cells/kg 以上に到達し、3 名はアフェレーシス 4 日以内に 6 x 10^6 cells/kg 以上に到達した。レスキュー療法に移行した 7 名のうち、6 名では当初タンデム移植が計画されており、そのうち 4 名（レスキュー療法を受けた7名中5名）は、レスキュー療法においてアフェレーシス4日以内に4 x 10^6 cells/kg 以上に到達し、タンデム移植に必要な CD34 陽性細胞の最小数を上回った。レスキュー療法に移行した患者全員が移植を受け、7 名中 4 名はタンデム移植を受けた。すべてのレスキュー療法を受けた患者は PMN 及び PLT の生着を達成し、本治験を完了した。移植後 100 日、6 か月及び 12 か月の時点で、レスキュー療法を受けた患者の移植細胞の生着が持続している割合は 7 名中 7 名であった。

安全性の結果：

主要安全性解析対象集団では、治験期間中において、G + plerixafor 群の 96.6%及び G + placebo 群の 96.0%の患者に 1 件以上の AE が認められた。動員及び投与／アフェレーシス期間（Period 1。治験治療との因果関係又は重症度にかかわらず、発現したすべての AE を記録した）において、G + plerixafor 群では 95.2%（140/147 名）の患者に 1 件以上の AE が認められ、64.6%（95/147 名）の患者に治験治療との因果関係があると判断された（「possibly」、「probably」、「definitely related」）AE が 1 件以上認められた。G + placebo 群では、Period 1 で 92.7%（140/151 名）の患者に AE が認められ、44.4%（67/151 名）の患者に治験治療との因果関係があると判断された AE が認められた。

Period 1 で認められた AE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった（G + plerixafor 群 92.5%、G + placebo 群 92.7%）。Period 1 においてよくみられた AE（いずれかの投与群で 5%以上発現した事象、G + plerixafor 群での発現割合が高い順に示す）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、末梢性浮腫、疼痛、口の錯感覚、不眠症、不安、便秘、鼓腸、低マグネシウム血症、感覚鈍麻、発熱、四肢痛、筋骨格系胸痛及び筋痙縮であった。

悪心、下痢及び注射部位の局所反応は G-CSF による動員及び／又はアフェレーシスの潜在的リスクとして知られている。しかし、period 1 におけるこれらの事象の発現割合は G + plerixafor 群の方が G + placebo 群に比べて高く、両群間の差が最も大きかったのは、悪心（G + plerixafor 群 34.7%対 G + placebo 群 27.2%）、下痢（32.0%対 19.2%）及び注射部位紅斑（21.8%対 3.3%）であった。また、錯感覚、頭痛、骨痛、低カリウム血症、食欲不振、一過性の自然治癒性低血圧及び血小板減少症も G-CSF による動員及び／又はアフェレーシスで潜在的な副作用であり、本治験において予測できる事象であった。本治験の動員及び投与／アフェレーシス期間中におけるこれらの事象の発現割合は、G + placebo 群が G + plerixafor 群に比べて高かった。

Period 1 において治験責任医師により治験治療との因果関係があると判断された主な AE（いずれかの群で

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

5%以上に発現した事象、G + plerixafor 群での発現割合が高い順に示す）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。これらの因果関係がある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。

Period 1 の後の AE の記録は治験実施計画書により限定され、グレード 3 とグレード 4 の AE 及び SAE は生着まで、SAE は更に生着以降も記録することとした。6 か月以降は生着不全のみを SAE として報告することとし、その他の SAE は報告しないこととした。初回化学療法から 1 回目の移植後の生着までの期間（Period 2）では G + plerixafor 群 45.8%（65/142 名）及び G + placebp 群 39.7%（54/136 名）の患者に 1 件以上の AE が認められた。初回の生着から 2 回目の化学療法又はフォローアップまでの期間（Period 3）では、G + plerixafor 群 16.3%（23/141 名）及び G + placebo 群 14.0%（19/136 名）の患者に 1 件以上の AE が認められた。2 回目の化学療法から 2 回目の移植後の生着までの期間（Period 4）では、G + plerixafor 群 40.6%（13/32 名）及び G + placebo 群 16.7%（4/24 名）の患者に 1 件以上の AE が認められた。2 回目の移植後の生着からフォローアップまでの期間（Period 5）では、G + plerixafor 群 12.5%（4/32 名）及び G + placebo 群 4.2%（1/24 名）の患者に 1 件以上の AE が認められた。治験治療との因果関係があると判断された事象のほとんどは Period 1 に発現していた。Period 2 では 1 名及び Period 3 では 1 名に、治験治療との因果関係があると判断された AE が認められた。

Period 2 及び Period 4 は、化学療法から、それぞれ 1 回目又は 2 回目の移植後の生着までの期間とした。AE の発現割合は、Period 2 では両群で類似していたが、Period 4 では G + plerixafor 群が 41%（13/32 名）と G + Placebo 群の 17%（4/24 名）に比べて高かった。主な AE（発現割合 5%以上）は、Period 2 では粘膜の炎症、発熱性好中球減少症、悪心及び嘔吐であり、Period 4 では粘膜の炎症、発熱性好中球減少症、悪心、嘔吐、好中球減少症及び発熱であった。Period 4 の G + plerixafor 群に多くみられた事象は、粘膜の炎症、発熱性好中球減少症、悪心及び嘔吐であった。これらの AE は大量化学療法の副作用として知られているものと一致していた。

Period 3 及び Period 5 は、生着から、それぞれ 1 回目又は及び 2 回目の移植後のフォローアップまでの期間とした。主な AE は、Period 3 では発熱、深部静脈血栓症、腹痛、脱水及び真菌性肺炎であり、Period 5 では発熱であった。3 事象以外はすべて SAE であった。これらの事象は MM 患者における移植後の事象として予想されるものであった。

治験期間中に、G + plerixafor 群 38.8%（57/147 名）及び G + placebo 群 31.8%（48/151 名）の患者に 1 件以上の SAE が認められた。Period 1 では、G + plerixafor 群 2.7%（4/147 名）及び G + placebo 群 4.0%（6/151 名）の患者に SAE が認められた。ほとんどの SAE（転帰が死亡であった SAE を含む）は Period 1 の後、すなわち、治験薬（plerixafor 又はプラセボ）投与の終了後に発現した。Period 2 及び Period 3 における SAE 発現割合は両群で同程度であり、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）であった。しかし、Period 4 及び Period 5 で認められた SAE 発現割合は群間で差が認められ、Period 4 では G + plerixafor 群 21.9%（7/32 名）に対し G + placebo 群 8.3%（2/24 名）であり、Period 5 では G + plerixafor 群 12.5%（4/32 名）に対し G + placebo 群 4.2%（1/24 名）であった。治験期間を通して、ほぼすべての SAE は重症度が高度（グレード 3）と判定された。治験治療との因果関係があると判断された SAE は認められなかった。

本治験における感染症の相対的な発現率の解析は、AE の二重カウントのような因子を調整して行われた。本治験を通して、感染症に関連する事象の発現割合に G + plerixafor 群と G + placebo 群間に小さな差が認められた。しかし、全体としてはこれらの差は小さく、一方の群の発現割合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。

投与中止に至った AE は 3 名に認められた。その内訳は、G + plerixafor 群に 1 名（下痢及び疲労）及び G+placebo 群の 2 名（脾腫、悪心、腹痛及び嘔吐）であった（注：患者は治験に参加したまま治験薬の投与を中止できた）。これらの中止はすべて投与／アフェレーシス期間に認められ、いずれの患者も少なく

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

とも移植までは治験を継続し、2 名は治験を完了した。

G + plerixafor 群の 3 名は AE により治験を中止した。そのうち、2 名は疾患の増悪、他の 1 名は G-CSF による動員開始前に発現した併発疾患（心疾患）によるものであった。

治験期間中に、13 名の死亡が認められた。その内訳は G + plerixafor 群 7 名及び G + placebo 群 6 名であった。死亡数、死亡時期又は死因について、両群間に注目すべき差は認められなかった。死因は、8 名が疾患の増悪）、2 名が敗血症性ショック、2 名が不明、並びに 1 名が真菌性肺炎であった。死亡し患者のほとんど（12/13 名）は移植後に死亡しており、他の 1 名（G + placebo 群）は移植前の疾患の増悪により死亡した。いずれの死亡もレスキュー療法を受けた患者集団ではなく、1 名のみがタンデム移植を受けていた。

臨床検査結果の解析は、実測値及びベースラインから最終アフェレーシスの 24 時間後の平均変化量、並びにベースラインから最終アフェレーシスの 24 時間後のシフト（正常範囲との比較）で示した。血液学的検査では、ベースラインにおける白血球数及び好中球数の平均値は両群間で同程度であり、また予測どおり、24 時間時点では両群とも平均値の増加が認められた。24 時間時点の平均値及びベースラインからの増加は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて大きかった。ベースラインからのシフトに関しては、各群の患者の多くは、ベースラインの白血球数及び好中球数は正常であり、24 時間時点では高値へシフトしていた。リン及びカリウムが低値へシフトした患者数は G + plerixafor 群の方が多かった。しかし、Period 1 において、AE として報告された低リン酸血症は 1 名（G + placebo 群）のみであり、AE として報告された低カリウム血症は G + plerixafor 群の方が少なかった。本治験における発現率の差が、薬剤によるものかどうか、あるいは標準治療（すなわち、アフェレーシス実施後の電解質補充療法）の違いを示しているのかどうかは明確ではない。最終アフェレーシスから 24 時間の時点でのグレード 3 及びグレード 4 の臨床検査に関する事象を一覧表に示した。最も多く認められたグレード 3 及びグレード 4 の事象は血小板数の変化であり、G + placebo 群が G + plerixafor 群に比べて多かった。

ベースラインのバイタルサインは両群間で類似しており、いずれの群においてもベースラインからの平均変化量に臨床的な意味のある変化は認められず、また、特筆すべき群間差も認められなかった。

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一貫していた。治験期間中、患者のほぼ全員に 1 件以上の AE が認められ、AE の種類は主要安全性解析対象集団でみられたものとおおむね類似していた。これらの患者に臨床検査及びバイタルサインについて注目すべき所見は認められなかった。

結論：

本治験では、MM 患者に G-CSF による動員を行い、次に治験薬（G + plerixafor 240 µg/kg 又は G + placebo）の投与及びアフェレーシスを実施した。その後、両群に対し、移植前の大量化学療法及び自家移植を行った。有効性及び安全性データの詳細な評価に基づき、以下の結論が支持される。

- 移植に必要な CD34 陽性細胞の目標数（6 x 10^6 cells/kg 以上）が動員された MM 患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて有意に高かった。
- 移植に必要な CD34 陽性細胞の十分な数（2 x 10^6 cells/kg 以上）が動員された MM 患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて有意に高かった。
- 移植に必要な CD34 陽性細胞の目標数又は十分な数（6 x 10^6 cells/kg 以上）が動員され、PMN 及び PLT の良好な生着がみられた MM 患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて有意に高かった。
- 移植に必要な CD34 陽性細胞の目標数採取に要したアフェレーシス期間は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて有意に短かった。
- PMN 及び PLT 生着までの期間及び移植細胞の定着率は、G + plerixafor 群と G + placebo 群は同程度で

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102

あった。生着不全を確定するための基準（臨床検査値及び臨床情報）に基づく生着不全例は、いずれの投与群でも認められられなかった。

- 末梢血 CD34 陽性細胞数の平均値は、初回アフェレーシスの前日から初回アフェレーシス直前まで（Day 4 の朝の G-CSF 投与前から Day 5 の朝の G-CSF 投与まで）の 24 時間に、G + plerixafor 群は 6 倍を超えて増加し、G + placebo 群では約 2 倍増加した。同期間中に plerixafor 又はプラセボの初回投与を行った（アフェレーシスの 10～11 時間前）。
- G+plerixafor によるレスキュー療法（初回動員の失敗後）を受けた患者全員に、G + plerixafo 投与による CD34 陽性細胞の十分な数（2 x 10^6 cells/kg 以上）の良好な動員が認められ、その後の生着、定着及び生存率は Primary ITT 集団と同程度であった。
- G + plerixafor 群の AE プロファイルは、G + plerixafor 群で発現割合が高かった胃腸に対する影響（主に下痢と悪心）及び注射部位の局所反応を除き、G + placebo 群と類似していた。これらの AE のほとんどが軽度又は中等度であった。
- 本治験において、治験治療との因果関係があると判断された SAE は認められなかった。G + plerixafor 投与後に報告された死亡数及び SAE の発現割合は、G + placebo 投与と同程度であった。両群において、SAE の多くは大量化学療法の開始後に発現しており、死亡の多くは移植後に認められた。
- 本治験を通して、感染症に関連する事象の発現割合に G + plerixafor 群と G + placebo 群間に小さな差が認められた。しかし、全体としてはこれらの差は小さく、一方の群の発現割合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。
- 臨床検査値及びバイタルサインへの影響は、G + plerixafor 群と G + placebo 群で同程度であった。

本治験では、G + placebo に比べて G + plerixafor は、自家移植に必要な CD34 陽性細胞の目標数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期間は有意に短かった。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 の生着が早期かつ持続的であった。

胃腸関連の事象及び注射部位反応の発現割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて高かった。しかし、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。

報告書の日付：2008 年 3 月 31 日

2.9.2 安全性の評価

すべての有害事象を表 41 、表 42 、表 43 、表 44 、表 45 に、治験治療との因果関係がありと判断された有害事象を表 46 、表 47 、表 48 、表 49 、表 50 に示す。

死亡及びその他の SAE の個別症例の詳述は[Module 5.3.5.1-2 の 14.3.3 項] に示す。

表 41 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1）

	G + Plerixafor (N=147)		G + Placebo (N=151)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	140 (95.2%)	11 (7.5%)	140 (92.7%)	11 (7.3%)
感染症および寄生虫症	13 (8.8%)	0	11 (7.3%)	1 (0.7%)
上気道感染	3 (2.0%)	0	4 (2.6%)	0
鼻咽頭炎	2 (1.4%)	0	0	0
気管支肺炎	1 (0.7%)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.7%)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.7%)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.7%)	0	0	0
真菌性肺炎	1 (0.7%)	0	0	0
鼻炎	1 (0.7%)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7%)	0	0	0
足部白癬	1 (0.7%)	0	0	0
菌血症	0	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位感染	0	0	1 (0.7%)	0
エンテロバクター性菌血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
気道感染	0	0	1 (0.7%)	0
手白癬	0	0	1 (0.7%)	0
歯膿瘍	0	0	1 (0.7%)	0
尿路感染	0	0	2 (1.3%)	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 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
骨の悪性新生物	1 (0.7%)	0	0	0
前立腺癌	1 (0.7%)	0	0	0
黒子	0	0	1 (0.7%)	0
血液およびリンパ系障害	4 (2.7%)	2 (1.4%)	8 (5.3%)	3 (2.0%)
貧血	2 (1.4%)	0	4 (2.6%)	0
血小板減少症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)
リンパ節症	1 (0.7%)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
脾腫	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
代謝および栄養障害	39 (26.5%)	0	47 (31.1%)	4 (2.6%)
低カリウム血症	19 (12.9%)	0	29 (19.2%)	4 (2.6%)
低マグネシウム血症	9 (6.1%)	0	16 (10.6%)	2 (1.3%)
食欲不振	6 (4.1%)	0	6 (4.0%)	0
食欲減退	6 (4.1%)	0	5 (3.3%)	0
低カルシウム血症	6 (4.1%)	0	6 (4.0%)	0
低ナトリウム血症	1 (0.7%)	0	0	0
テタニー	1 (0.7%)	0	0	0
脱水	0	0	1 (0.7%)	0
高尿酸血症	0	0	3 (2.0%)	0
低リン酸血症	0	0	1 (0.7%)	0
精神障害	22 (15.0%)	0	18 (11.9%)	0
不眠症	10 (6.8%)	0	11 (7.3%)	0
不安	9 (6.1%)	0	6 (4.0%)	0
落ち着きのなさ	2 (1.4%)	0	0	0
予期不安	1 (0.7%)	0	0	0
錯乱状態	1 (0.7%)	0	0	0
うつ病	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
異常な夢	0	0	1 (0.7%)	0
激越	0	0	1 (0.7%)	0
感情的苦悩	0	0	1 (0.7%)	0
神経系障害	69 (46.9%)	2 (1.4%)	75 (49.7%)	3 (2.0%)
錯感覚	33 (22.4%)	0	34 (22.5%)	0
頭痛	30 (20.4%)	1 (0.7%)	35 (23.2%)	3 (2.0%)
浮動性めまい	17 (11.6%)	0	10 (6.6%)	0
感覚鈍麻	8 (5.4%)	1 (0.7%)	7 (4.6%)	0
味覚異常	7 (4.8%)	0	2 (1.3%)	0
振戦	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	0
下肢静止不能症候群	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
平衡障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
灼熱感	1 (0.7%)	0	0	0
協調運動異常	1 (0.7%)	0	0	0
不全片麻痺	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.7%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
感覚障害	1 (0.7%)	0	0	0
ジスキネジー	0	0	1 (0.7%)	0
嗜眠	0	0	1 (0.7%)	0
筋痙直	0	0	1 (0.7%)	0
末梢性ニューロパシー	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.7%)	0
傾眠	0	0	1 (0.7%)	0
眼障害	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
霧視	3 (2.0%)	0	0	0
眼充血	1 (0.7%)	0	0	0
眼刺激	0	0	1 (0.7%)	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.7%)	0
耳および迷路障害	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
難聴	1 (0.7%)	0	0	0
耳鳴	1 (0.7%)	0	0	0
耳痛	0	0	2 (1.3%)	0
心臓障害	7 (4.8%)	1 (0.7%)	13 (8.6%)	0
動悸	2 (1.4%)	0	4 (2.6%)	0
頻脈	2 (1.4%)	0	4 (2.6%)	0
心房細動	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.7%)	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
心室性期外収縮	1 (0.7%)	0	0	0
狭心症	0	0	1 (0.7%)	0
不整脈	0	0	1 (0.7%)	0
期外収縮	0	0	1 (0.7%)	0
心筋虚血	0	0	1 (0.7%)	0
上室性頻脈	0	0	1 (0.7%)	0
血管障害	10 (6.8%)	1 (0.7%)	12 (7.9%)	0
潮紅	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
ほてり	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
高血圧	2 (1.4%)	0	5 (3.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
低血圧	2 (1.4%)	0	5 (3.3%)	0
深部静脈血栓症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
起立性低血圧	1 (0.7%)	0	0	0
頚静脈血栓症	0	0	1 (0.7%)	0
蒼白	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (10.9%)	0	21 (13.9%)	0
呼吸困難	3 (2.0%)	0	4 (2.6%)	0
咽喉頭疼痛	3 (2.0%)	0	6 (4.0%)	0
労作性呼吸困難	2 (1.4%)	0	4 (2.6%)	0
副鼻腔うっ血	2 (1.4%)	0	0	0
咳嗽	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
鼻閉	1 (0.7%)	0	0	0
鼻粘膜障害	1 (0.7%)	0	0	0
後鼻漏	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
湿性咳嗽	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
鼻漏	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
低音性連続性ラ音	1 (0.7%)	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	0	3 (2.0%)	0
気胸	0	0	1 (0.7%)	0
喘鳴	0	0	1 (0.7%)	0
胃腸障害	96 (65.3%)	2 (1.4%)	81 (53.6%)	0
悪心	51 (34.7%)	2 (1.4%)	41 (27.2%)	0
下痢	47 (32.0%)	0	29 (19.2%)	0
嘔吐	17 (11.6%)	1 (0.7%)	10 (6.6%)	0
口の錯感覚	11 (7.5%)	0	13 (8.6%)	0
便秘	9 (6.1%)	0	5 (3.3%)	0
鼓腸	9 (6.1%)	0	4 (2.6%)	0
口内乾燥	6 (4.1%)	0	6 (4.0%)	0
排便回数増加	6 (4.1%)	0	5 (3.3%)	0
腹部膨満	3 (2.0%)	0	5 (3.3%)	0
腹痛	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	0
口の感覚鈍麻	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
口内炎	3 (2.0%)	0	0	0
消化不良	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
嚥下障害	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
胃不快感	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
歯不快感	1 (0.7%)	0	0	0
おくび	1 (0.7%)	0	0	0
変色便	1 (0.7%)	0	0	0
限局性腹腔内液貯留	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
レッチング	1 (0.7%)	0	0	0
舌血腫	1 (0.7%)	0	0	0
歯痛	1 (0.7%)	0	0	0
腹部腫瘤	0	0	1 (0.7%)	0
上腹部痛	0	0	4 (2.6%)	0
十二指腸胃逆流	0	0	1 (0.7%)	0
胃炎	0	0	1 (0.7%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.7%)	0
痔核	0	0	1 (0.7%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.7%)	0
口腔内軟組織障害	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	33 (22.4%)	0	21 (13.9%)	0
顔面感覚鈍麻	5 (3.4%)	0	0	0
多汗症	4 (2.7%)	0	5 (3.3%)	0
寝汗	4 (2.7%)	0	2 (1.3%)	0
そう痒症	4 (2.7%)	0	2 (1.3%)	0
皮膚刺激	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
紅斑	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
発疹	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
冷汗	2 (1.4%)	0	0	0
斑状出血	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
日光性角化症	1 (0.7%)	0	0	0
脱毛症	1 (0.7%)	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚乾燥	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
湿疹	1 (0.7%)	0	0	0
雀卵斑	1 (0.7%)	0	0	0
結節性紅斑	0	0	1 (0.7%)	0
嵌入爪	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
全身性皮疹	0	0	1 (0.7%)	0
瘢痕	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚病変	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	96 (65.3%)	2 (1.4%)	100 (66.2%)	2 (1.3%)
骨痛	54 (36.7%)	2 (1.4%)	65 (43.0%)	1 (0.7%)
背部痛	23 (15.6%)	0	34 (22.5%)	1 (0.7%)
関節痛	16 (10.9%)	0	17 (11.3%)	0
筋骨格系胸痛	8 (5.4%)	0	5 (3.3%)	0
四肢痛	8 (5.4%)	0	11 (7.3%)	0
筋骨格痛	7 (4.8%)	0	5 (3.3%)	0
筋痙縮	5 (3.4%)	0	8 (5.3%)	0
頚部痛	5 (3.4%)	0	0	0
筋骨格硬直	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
筋痛	2 (1.4%)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.7%)	0	0	0
筋障害	1 (0.7%)	0	0	0
筋攣縮	1 (0.7%)	0	0	0
筋力低下	1 (0.7%)	0	0	0
顎痛	1 (0.7%)	0	0	0
側腹部痛	0	0	1 (0.7%)	0
顎障害	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.7%)	0
腎および尿路障害	4 (2.7%)	0	3 (2.0%)	0
頻尿	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
夜間頻尿	1 (0.7%)	0	0	0
蛋白尿	1 (0.7%)	0	0	0
血尿	0	0	2 (1.3%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	2 (1.3%)	0
骨盤痛	0	0	1 (0.7%)	0
膣痛	0	0	1 (0.7%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
心房中隔欠損症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
全身障害および投与局所様態	105 (71.4%)	0	87 (57.6%)	0
疲労	40 (27.2%)	0	41 (27.2%)	0
注射部位紅斑	32 (21.8%)	0	5 (3.3%)	0
カテーテル留置部位疼痛	14 (9.5%)	0	19 (12.6%)	0
末梢性浮腫	12 (8.2%)	0	10 (6.6%)	0
疼痛	11 (7.5%)	0	11 (7.3%)	0
発熱	8 (5.4%)	0	11 (7.3%)	0
カテーテル留置部位関連反応	7 (4.8%)	0	4 (2.6%)	0
カテーテル留置部位出血	6 (4.1%)	0	6 (4.0%)	0
無力症	5 (3.4%)	0	3 (2.0%)	0
注射部位そう痒感	5 (3.4%)	0	1 (0.7%)	0
倦怠感	5 (3.4%)	0	1 (0.7%)	0
悪寒	4 (2.7%)	0	4 (2.6%)	0
注射部位出血	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
胸部不快感	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
インフルエンザ様疾患	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位内出血	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
注射部位刺激感	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	0
注射部位疼痛	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位血腫	2 (1.4%)	0	0	0
胸痛	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
冷感	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
注射部位発疹	2 (1.4%)	0	0	0
カテーテル合併症	1 (0.7%)	0	5 (3.3%)	0
カテーテル留置部位分泌物	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.7%)	0	4 (2.6%)	0
カテーテル留置部位炎症	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
注入部位腫瘤	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位分泌物	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位硬結	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位知覚異常	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位腫脹	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
易刺激性	1 (0.7%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
非心臓性胸痛	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位浮腫	0	0	1 (0.7%)	0
不快感	0	0	1 (0.7%)	0
異常感	0	0	1 (0.7%)	0
熱感	0	0	1 (0.7%)	0
歩行障害	0	0	1 (0.7%)	0
注入部位血栓	0	0	1 (0.7%)	0
粘膜の炎症	0	0	1 (0.7%)	0
末梢冷感	0	0	1 (0.7%)	0
圧痕浮腫	0	0	1 (0.7%)	0
圧迫感	0	0	1 (0.7%)	0
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (0.7%)	0
臨床検査	17 (11.6%)	1 (0.7%)	23 (15.2%)	1 (0.7%)
血中尿酸増加	6 (4.1%)	0	6 (4.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	0
血中カリウム減少	2 (1.4%)	1 (0.7%)	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	1 (0.7%)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
体温上昇	1 (0.7%)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7%)	0	0	0
心雑音	1 (0.7%)	0	0	0
心拍数不整	1 (0.7%)	0	4 (2.6%)	0
リンパ節触知	1 (0.7%)	0	0	0
体重減少	1 (0.7%)	0	0	0
体重増加	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.7%)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (0.7%)	0
血圧上昇	0	0	1 (0.7%)	0
培養陽性	0	0	1 (0.7%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.7%)	0
心拍数増加	0	0	1 (0.7%)	0
酸素飽和度低下	0	0	2 (1.3%)	0
血小板数減少	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
傷害、中毒および処置合併症	15 (10.2%)	1 (0.7%)	11 (7.3%)	0
クエン酸毒性	6 (4.1%)	0	4 (2.6%)	0
挫傷	4 (2.7%)	0	5 (3.3%)	0
節足動物咬傷	1 (0.7%)	0	0	0
処置による高血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
処置による悪心	1 (0.7%)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
歯牙損傷	1 (0.7%)	0	0	0
処置後不快感	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚裂傷	0	0	1 (0.7%)	0
歯牙破折	0	0	1 (0.7%)	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 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3102_1_i.rtf (27AUG2015 - 13:02)

表 42 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 2）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=142) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=136) 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%)
カテーテル菌血症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	2 (1.5%)
中心静脈カテーテル感染	1 (0.7%)	0	0	0
クロストリジウム感染	1 (0.7%)	0	2 (1.5%)	1 (0.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.5%)	0
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%)

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
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
乳房感染	0	0	1 (0.7%)	0
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
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
食欲不振	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
不眠症	2 (1.4%)	0	0	0
精神状態変化	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
神経系障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
痙攣	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
末梢性ニューロパシー	1 (0.7%)	0	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
咽喉頭疼痛	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%)
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%)

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
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
盲腸炎	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
限局性蕁麻疹	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%)
全身障害および投与局所様態	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
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

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=142) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=136) All grades	 Grade ≥3
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 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3102_2_i.rtf (27AUG2015 - 13:03)

表 43 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 3）

	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
乳癌	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
多発性骨髄腫	1 (0.7%)	0	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

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
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
食欲不振	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
気分変動	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
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
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
腹部絞扼性ヘルニア	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
十二指腸炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃炎	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

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
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
全身障害および投与局所様態	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
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
四肢損傷	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%)
治療薬毒性	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 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3102_3_i.rtf (27AUG2015 - 13:03)

表 44 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 4）

	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%)
カテーテル関連感染	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

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=32) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=24) All grades	 Grade ≥3
全身障害および投与局所様態	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 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3102_4_i.rtf (27AUG2015 - 13:04)

表 45 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 5）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=32) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=24) 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%)
全身障害および投与局所様態	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 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3102_5_i.rtf (27AUG2015 - 13:04)

表 46 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 1）

	G + Plerixafor (N=147)		G + Placebo (N=151)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	95 (64.6%)	2 (1.4%)	67 (44.4%)	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	5 (3.4%)	0	6 (4.0%)	0
食欲減退	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
食欲不振	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
低カリウム血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
低マグネシウム血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
低ナトリウム血症	1 (0.7%)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	2 (1.3%)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (0.7%)	0
精神障害	5 (3.4%)	0	1 (0.7%)	0
不眠症	3 (2.0%)	0	0	0
予期不安	1 (0.7%)	0	0	0
不安	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
神経系障害	27 (18.4%)	0	27 (17.9%)	1 (0.7%)
錯感覚	11 (7.5%)	0	11 (7.3%)	0
頭痛	8 (5.4%)	0	13 (8.6%)	1 (0.7%)
浮動性めまい	5 (3.4%)	0	5 (3.3%)	0
感覚鈍麻	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
味覚異常	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
振戦	2 (1.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.7%)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (0.7%)	0
眼刺激	0	0	1 (0.7%)	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	2 (1.4%)	0	6 (4.0%)	0
動悸	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
頻脈	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
狭心症	0	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
血管障害	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
ほてり	2 (1.4%)	0	0	0
低血圧	0	0	2 (1.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.7%)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸困難	0	0	1 (0.7%)	0
胃腸障害	55 (37.4%)	1 (0.7%)	27 (17.9%)	0
下痢	27 (18.4%)	0	8 (5.3%)	0
悪心	24 (16.3%)	1 (0.7%)	11 (7.3%)	0
嘔吐	8 (5.4%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	0
鼓腸	6 (4.1%)	0	2 (1.3%)	0
口の錯感覚	5 (3.4%)	0	6 (4.0%)	0
排便回数増加	4 (2.7%)	0	0	0
腹痛	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
便秘	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
口内乾燥	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
口の感覚鈍麻	2 (1.4%)	0	0	0
胃不快感	2 (1.4%)	0	0	0
消化不良	1 (0.7%)	0	0	0
限局性腹腔内液貯留	1 (0.7%)	0	0	0
レッチング	1 (0.7%)	0	0	0
口内炎	1 (0.7%)	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (0.7%)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (6.1%)	0	2 (1.3%)	0
多汗症	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
冷汗	1 (0.7%)	0	0	0
斑状出血	1 (0.7%)	0	0	0
紅斑	1 (0.7%)	0	0	0
顔面感覚鈍麻	1 (0.7%)	0	0	0
寝汗	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
そう痒症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
発疹	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	23 (15.6%)	0	25 (16.6%)	0
骨痛	14 (9.5%)	0	12 (7.9%)	0
背部痛	4 (2.7%)	0	6 (4.0%)	0
四肢痛	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
関節痛	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
筋痙縮	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
筋骨格痛	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7%)	0	0	0
筋痛	1 (0.7%)	0	0	0
頚部痛	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	2 (1.3%)	0
腎および尿路障害	1 (0.7%)	0	0	0
頻尿	1 (0.7%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	56 (38.1%)	0	20 (13.2%)	0
注射部位紅斑	30 (20.4%)	0	5 (3.3%)	0
疲労	12 (8.2%)	0	5 (3.3%)	0
悪寒	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位そう痒感	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位刺激感	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	0
倦怠感	3 (2.0%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.4%)	0	0	0
注射部位疼痛	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位発疹	2 (1.4%)	0	0	0
発熱	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
無力症	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7%)	0	0	0
胸部不快感	1 (0.7%)	0	0	0
胸痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位硬結	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位知覚異常	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.7%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	G + Plerixafor (N=147) All grades	 Grade ≥3	G + Placebo (N=151) All grades	 Grade ≥3
注射部位腫脹	1 (0.7%)	0	0	0
易刺激性	1 (0.7%)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.7%)	0	0	0
冷感	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位内出血	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位出血	0	0	1 (0.7%)	0
疼痛	0	0	3 (2.0%)	0
末梢冷感	0	0	1 (0.7%)	0
臨床検査	4 (2.7%)	0	7 (4.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
血中尿酸増加	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	2 (1.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
処置による高血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
処置による悪心	1 (0.7%)	0	0	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3102_1_i.rtf (27AUG2015 - 13:41)

表 47 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 2）

	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 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3102_2_i.rtf (27AUG2015 - 13:41)

表 48 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 3）

	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
全身障害および投与局所様態	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 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3102_3_i.rtf (27AUG2015 - 13:42)

表 49 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 4）

No data

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3102_5_i.rtf (27AUG2015 - 13:43)

表 50 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3102 試験 Period 5）

No data

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3102_5_i.rtf (27AUG2015 - 13:43)

2.10　自家移植に適格な外国人多発性骨髄腫患者を対象とした長期フォローアップ試験（AMD3100-3102-LTF 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-3]

2.10.1 概要

表 51 - 概要（AMD3100-3102-LTF 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102-LTF
治験の標題： CD34 陽性細胞の 6 x 10^6 cells/kg 以上の動員及び採取について、自家移植に適格な多発性骨髄腫患者を対象に plerixafor（240 µg/kg）及び G-CSF（10 µg/kg）の併用とプラセボ及び G-CSF（10 µg/kg）の併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験の長期フォローアップ試験
治験責任医師又は治験調整医師： John DiPersio, MD, PhD, Washington University School of Medicine, USA
治験実施医療機関：32 施設（米国 31 施設、ドイツ 1 施設）
公表文献：該当なし
治験期間： 最初の患者の組入れ日（同意取得）：2006 年 6 月 12 日 最後の患者の完了日：2011 年 7 月 29 日
開発のフェーズ：第 3 相フォローアップ
目的： 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の初回投与後 5 年間の全生存期間（率）（OS）、無増悪生存期間（率）（PFS）及び再発率を評価する。
治験方法： 本治験は、主となる AMD3100-3102 試験（CD34 陽性細胞 6 x 10^6 cells/kg 以上の動員及び採取について、自家移植に適格な多発性骨髄腫［MM］患者を対象に plerixafor［240 µg/kg］及び G-CSF［10 µg/kg］の併用とプラセボ及び G-CSF［10 µg/kg］の併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験）の 5 年間の長期フォローアップ試験であった。本治験では治験薬投与は行われなかった。 本治験の目的は、AMD3100-3102 試験（以下、「3102 試験」という）に参加したすべての患者の生存及び疾患の転帰に関する情報を得ることであった。本治験の対象集団は、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とした。また、当該集団には幹細胞の採取に失敗し、レスキュー療法（オープンラベルでの plerixafor 投与）を受けた患者も含めた。 AMD3100-3102-LTF 試験（以下、「3102-LTF 試験」という）に登録後、6 か月ごとに、治験実施医療機関において又は電話を介して患者をフォローアップし、各調査時に疾患の悪化、再発及び／又は死亡について、発現の有無及び発現日を記録した。3102-LTF 試験に登録しなかった患者の情報は、可能であれば、3102 試験の記録及び 3102-LTF 試験の登録票から確認した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102-LTF

OS、PFS 及び再発率の中間概要を提供している 2 回の年次更新は、最後の患者の治験薬初回投与から 3 年後及び 4 年後に得られたフォローアップデータに基づき作成された。

患者／被験者数：

3102 試験に登録された 294 名の患者のうち、163 名と連絡をとり、3102-LTF 試験に登録された。3102 試験には参加したが 3102-LTF 試験に登録しなかった患者からは、3102 試験中に収集されたデータ及び／又は 3102-LTF 試験の登録票の情報に限定されたデータを得た。

予定：該当なし

ランダム化：該当なし

投与：該当なし

評価：

有効性：394 名

安全性：該当なし

診断及び選択基準：

選択基準：

3102 試験において同意文書に署名し、治験薬（プラセボ又は plerixafor）を 1 回以上投与されたすべての患者

除外基準：該当なし

治験治療：該当なし

投与期間：該当なし

観察期間： 3102 試験の治験薬初回投与から 5 年間

評価基準：

有効性：

本治験の有効性評価項目は OS、PFS 及び再発率であった。有効性の解析は、3102 試験で投与されたすべての患者について、これらの評価項目に基づき実施した。これらの転帰に関するデータは、3102 試験、3102-LTF 試験の登録票及び 3102-LTF 試験から収集した。さらに、3102 試験における大量化学療法による最良の反応は、3102-LTF 試験の Disease History CRF に記録した。

安全性：

本治験中に治験薬は投与されなかったので、安全性のモニタリング（疾患の悪化及び死亡は本治験の有効性パラメータであった）は行わなかった。

3102 試験で動員のために行った G-CSF 及び治験薬（プラセボ又は plerixafor）投与の曝露量は、本報告書で投与群別に要約した。

統計手法：

検出力及び症例数：

本治験の結果は事実上、単に観察に基づいたものであり、特定のサンプルサイズは設定しなかった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102-LTF

解析対象集団：

- 最大の解析対象集団
  3102 試験の患者は、G-CSF + placebo 又は G-CSF + plerixafor にランダム化された。最大の解析対象集団（FAS）は、レスキュー療法の有無又は移植後化学療法の有無は問わず、3102 試験でプラセボ又は plerixafor を 1 回以上投与されたすべての患者とした。FAS の患者は 3102 試験での plerixafor 曝露に応じて 2 群のうちの 1 つの群に割り付けられた。Plerixafor を投与されずプラセボのみを投与された患者は「プラセボ」群に割り付けられ、プラセボの初回曝露をアウトカム分析の基準日とした。プラセボ曝露の有無にかかわらず、plerixafor を投与された患者は「plerixafor」群とし、plerixafor の初回曝露をアウトカム分析の基準日とした。
  レスキュー療法を受けた患者はすべて FAS に含め、全員が plerixafor を曝露された（3102 試験中又はレスキュー期間中、あるいは両方）ため、「plerixafor」群に割り付けた。
- FAS non-cyto-reductive population
  当該集団は主要解析対象集団と考えられ、治験薬（プラセボ又は plerixafor）を 1 回以上投与され、移植後化学療法を受けなかったすべての患者を含めた。

有効性：

本治験の主要有効性評価項目は OS 及び PFS であった。患者は、3102 試験の治験薬初回投与から最大 5 年間のフォローアップ期間における生存及び疾患の状態について観察された。生存に関する情報は、3102 試験、3102-LTF 試験及び 3102-LTF 試験の登録票から収集し、疾患の状態の関する情報は 3102-LTF 試験及び 3102-LTF 試験の登録票から収集した。生存が確認された患者又は疾患の悪化／再発のない患者、あるいは原因となる事象の発現日が不明の患者は、疾患の悪化／再発の報告がなく生存が記録された最後の日付で打ち切りを行った。したがって、登録患者は 3102-LTF 試験で報告された最後の日付で打ち切られるが、一方、非登録患者は 3102 試験又は 3102-LTF 試験の登録票の最後の日付で打ち切られている。これらの評価項目（OS 及び PFS）は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。観察された事象数及び打ち切られた事象数を要約した。

副次解析は､3102試験の治験薬初回投与から最大5年間のフォローアップ期間における総再発率及び3102試験の大量化学療法の最良の反応について行った。

総再発率及び最良の効果は投与群別に要約した。要約は、3102-LTF 試験に参加した患者に限定した。

安全性：

本治験では治験薬が投与されなかったため、曝露量についてのみ安全性解析を行った。

FAS non-cyto-reductive group は安全性解析に利用された。3102 試験の動員中の G-CSF 及び治験薬（プラセボ又は plerixafor）の曝露量を投与群別に集計した。レスキュー療法を受けた患者については、3102 試験期間中及びレスキュー療法中の G-CSF 及び plerixafor の総曝露を含め、プラセボの曝露は含めなかった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102-LTF

要約：

集団の特性：

主要解析対象集団294名のうち、142名がプラセボ投与患者で、152名がplerixafor投与患者であった（152 名中 7 名は、3102 試験ではプラセボ投与としてランダム化されたが、オープンラベルのレスキュー療法中に plerixafor を投与された）。

- 294 名中 163 名（55%）の患者（プラセボ群 72 名、plerixafor 群 91 名）と連絡をとり、3102-LTF 試験に登録した。
- 294 名中 131 名（45%）の患者は 3102-LTF 試験に登録しなかった。

登録票には患者が 3102-LTF 試験に登録しなかった理由を記録した（患者の死亡、3102 試験後追跡不能又は参加拒否）。全体として、3102-LTF 試験に登録しなかった理由は plerixafor 群及びプラセボ群で同様であった。

- 3102試験中及び試験後に40名（14%）の患者（プラセボ群20名、plerixafor群20名）が死亡し、3102-LTF試験に登録されなかった。これらの患者については OS 及び PFS 解析のための完全な生存に関する情報が得られたが、疾患の再発／悪化は患者ごとには記録されなかった。
- 294 名中の他の 91 名（31%）の患者（プラセボ群 35%［50/142 名］、plerixafor 群 27%［41/152 名］）は、以下の理由により 3102-LTF 試験に登録されなかった。
    - 45 名（プラセボ群 25 名、plerixafor 群 20 名）は 3102 試験中又は試験後に追跡不能となった。
    - 27 名（プラセボ群 14 名、plerixafor 群 13 名）は治験実施医療期間が参加を拒否した。
    - 18 名（プラセボ群 10 名、plerixafor 群 8 名）は参加を拒否した。
    - 1 名（プラセボ群）の不参加の理由は不明であった。

以上のことから、主要解析対象集団の 294 名のすべての患者のフォローアップを完了した。

有効性の結果：

3102 試験の 294 名の患者に関する生存及び疾患の進行に関するデータは、様々な情報源から収集し、主要評価項目（OS 及び OS）の解析に用いた。

- OS の解析において、OS の中央値はプラセボ群及び plerixafor 群共に達成されなかった。12、24、36、48 並びに 60 か月時点におけるプラセボ群及び plerixafor 群の全生存率は、それぞれ 0.96 及び 0.95、0.87 及び 0.87、0.77 及び 0.77、0.67 及び 0.70、並びに 0.64 及び 0.64 と推定された。5 年にわたる OSの評価では、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（Log rank検定：p = 0.936、Wilcoxon検定：p = 0.970）。
- PFS の解析において、PFS 中央値はプラセボ群（34 か月）及び plerixafor 群（26 か月）共に達成された。12、24、36、48 並びに 60 か月時点におけるプラセボ群及び plerixafor 群の無増悪生存率は、それぞれ 0.88 及び 0.83、0.63 及び 0.57、0.46 及び 0.38、0.34 及び 0.24、並びに 0.30 及び 0.17 と推定された。Plerixafor を投与された患者がプラセボ投与患者より無増悪生存期間が短いという統計学的に有意な傾向は見られなかった（Log rank 検定： p = 0.061、Wilcoxon 検定： p = 0.138）。
- Triple endpoint（死亡、疾患の悪化／再発又は MM の治療で用いられる代替療法の導入［維持療法など］と定義）の中央値は、プラセボ群及び plerixafor 群共に 20 か月で達成された。12、24、36、48 並びに 60 か月時点のプラセボ群及び plerixafor 群の Triple endpoint はそれぞれ 0.64（両群）、0.43

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3102-LTF

及び 0.42、0.28 及び 0.27、0.19 及び 0.16、並びに 0.14 及び 0.11 と推定された。Triple endpoint について、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（Log rank 検定： p = 0.752、Wilcoxon 検定： p = 0.944）。

再発率及び 3102 試験における治験治療による最良の効果は副次評価項目であった。

- 全再発率は PFS と一致しており、plerixafor 群（60%）がプラセボ群（42%）より高かった。本評価項目のデータ収集については潜在的限界があるため、全再発率の解析は 3102 試験での実際の再発率を正確には示していない可能性がある。
- 3102 試験における治験治療の最良の効果（限られた患者数から収集）は、プラセボ群及び plerixafor 群で類似しており、完全寛解が最も多く認められた。

安全性の結果：

本治験中に治験薬が投与されないことから、疾患の悪化又は死亡（本治験の有効性パラメータ）を除く安全性モニタリングは実施しなかった。

3102 試験における動員中の G-CSF 及び治験薬（プラセボ又は plerixafor）の曝露量は投与群別に要約した。G-CSF による動員については、プラセボ群、非レスキュー療法の plerixafor 群及びレスキュー療法の plerixafor 群における G-CSF 投与回数の平均値はそれぞれ 7.1 回、5.8 回及び 13.4 回であった。また、G-CSF の 1 日用量の平均値はそれぞれ 9.9 µg/kg、10.0 µg/kg 及び 9.9 µg/kg であった。治験薬（plerixafor 又はプラセボ）については、プラセボ群、非レスキュー療法の plerixafor 群及びレスキュー療法の plerixafor 群における治験薬投与回数の平均値はそれぞれ 3.1 回、1.9 回及び 2.6 回であった。また、治験薬の 1 日用量の平均値はそれぞれ 240.1 µg/kg、240.4 µg/kg 及び 240.6 µg/kg であった。アフェレーシス日数の平均値は、プラセボ群で 3.2 日、非レスキュー療法の plerixafor 群で 1.9 日、レスキュー療法の plerixafor 群で 5.6 日であった。

全体として、G-CSF 及び治験薬の 1 日用量の平均値は 3 群で類似していた。G-CSF 投与回数、治験薬投与回数及びアフェレーシス日数の平均値及び中央値は、移植に必要な細胞数に達するためにより多くの日数が必要であったため、プラセボ群が非レスキュー療法の plerixafor 群よりも高かった。レスキュー療法の plerixafor 群では、2 つの動員を行っているため、G-CSF 投与回数の平均値及びアフェレーシス日数の平均値ともに他の 2 群に比べて高かった。

結論：

本治験は、臨床転帰における有意差をプラセボ群と plerixafor 群間で評価するためにデザインされており、3102 試験での plerixafor 投与がプラセボ投与群と比べて 5 年全生存期間に影響するかどうかについては示されなかった。

PFS で見られた統計学的に有意ではない差は、一部の患者でフォローアップ期間中に維持治療法を実施したことに伴う疾患進行の抑制等の交絡因子によるものと考えられた。

報告書の日付： 2012 年 6 月 11 日

2.11 日本人非ホジキンリンパ腫患者を対象に末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対するplerixafor と G-CSF 併用時の臨床的ベネフィットを評価する第 2 相オープンラベル比較試験（ACT12781 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-4]

2.11.1 概要

表 52 - 概要（ACT12781 試験）

治験実施計画書の識別コード：ACT12781

治験の標題：

日本人非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象に末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する、皮下投与による plerixafor と G-CSF 併用時の臨床的ベネフィットを評価するランダム化、オープンラベル、2 群、並行群間、比較試験

治験責任医師又は治験調整医師：

治験調整医師：該当なし

治験実施医療機関：15 施設（日本）

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2014 年 11 月 25 日

最後の患者の完了日：2016 年 3 月 28 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的：

主要目的

Plerixafor 240 μg/kg 及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の併用（G + plerixafor 群）により動員を行った非ホジキンリンパ腫（NHL）患者がアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞の目標採取数である 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、G-CSF 単独（G 単独群）により動員を行った NHL 患者の割合より大きいことを明らかにする。

副次目的

- NHL 患者を対象に、G + plerixafor 群と G 単独群の安全性を比較検討する。
- アフェレーシス 4 日以内ので CD34 陽性細胞の最小目標採取数である 2 x 10^6 cells/kg に到達した患者数について、2 群を比較する。
- CD34 陽性細胞の目標採取数である 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシスの実施日数について、2 群を比較する。

治験実施計画書の識別コード：ACT12781

探索的目的

- Plerixafor の薬物動態（PK）を評価する（任意：PK 評価への参加に同意した患者を対象に実施する）。

治験方法：

本治験は、自家造血幹細胞移植に適格な NHL 患者患者を対象に、多施設共同、ランダム化（1：1）、オープンラベル、2 群、並行群間の比較試験であった。

G-CSF 初回投与前 30 日以内に、治験責任医師／分担医師が適格と予想した患者に対して、治験への登録の可否を判断するためにスクリーニング検査を行った。スクリーニング検査後、治験に適格と判定された患者を、実施医療機関と体重を割付因子とする動的割付法によって、1：1 の割合でランダム化した。

ランダム化された患者に、4 日間（Day 1～4）毎朝 G-CSF 400 μg/m^2 を皮下投与し、末梢血造血幹細胞の動員を行った。Day 4 の夜、G + plerixafor 群に割り当てられた患者には plerixafor 240 μg/kg を皮下投与し、G 単独群に割り当てられた患者には投与を行わなかった。Day 5 の朝に、患者に G-CSF 400 μg/m^2 を投与し、1 時間（±15 分）後、かつ、G + plerixafor 群は plerixafor 投与 10～11 時間（±1 時間）後にアフェレーシスを開始した。引き続き、前日と同様に、夜に G + plerixafor 群には plerixafor を投与し、G 単独群には投与を行わず、翌朝に G-CSF の投与及びアフェレーシスを合計で最大 4 回まで又は 5 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返した。

治験責任医師の判断により、採取に失敗した G 単独群の患者（アフェレーシスを 2 日間実施後に、採取した総 CD34 陽性細胞数が 0.8 x 10^6 cells/kg 未満の患者、又は 4 日間のアフェレーシスで採取した総 CD34 陽性細胞数が 2 x 10^6 cells/kg 未満の患者）に対しては、レスキュー療法に参加するための新たな同意文書へ署名した場合に、G-CSF の 7 日間（レスキュー療法の初回 G-CSF 投与日まで）以上の休薬後にオープンラベルのレスキュー療法へ移行した。

血漿中 plerixafor 濃度を測定するために、PK 評価に加わった G + plerixafor 群の患者から Day 4 の夜の plerixafor 初回投与前（0 時間）、初回投与後 0.5～1 時間、Day 5 の G-CSF 投与前に血液検体を採取した。

患者／被験者数：

予定：30 名

ランダム化：32 名（G + plerixafor 群：16 名、G 単独群：16 名）

投与：32 名（G + plerixafor 群：16 名、G 単独群：16 名）

評価：

有効性：32 名（G + plerixafor 群：16 名、G 単独群：16 名）

安全性：32 名（G + plerixafor 群：16 名、G 単独群：16 名）

薬物動態：8 名（G + plerixafor 群：8 名）

診断及び選択基準：

- 20 歳以上 75 歳以下の患者
- 組織学的又は病理学的に NHL と診断された日本人患者
- 初回又は 2 回目の完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）の患者
- 同意文書に日付の記入及び署名を行った患者

治験実施計画書の識別コード：ACT12781

治験治療

Plerixafor

- 剤型：バイアル
- 投与経路：皮下投与
- 用量：240 µg/kg/日
- バッチ番号：J3001、J4001

G-CSF（フィルグラスチム）

- 剤型：プレフィルドシリンジ／注射液
- 投与経路：皮下投与
- 用量：400 µg/m^2/日
- バッチ番号：該当なし

投与期間：

ランダム化されたすべての患者に、4 日間（Day 1～4）毎朝 G-CSF 400 µg/m^2 を皮下投与し、末梢血造血幹細胞の動員を行った。Day 4 の夜、G + plerixafor 群に割り当てられた患者には plerixafor 240 µg/kg を皮下投与し、G 単独群に割り当てられた患者には投与を行わなかった。Day 5 の朝に、すべての患者に G-CSF 400 µg/m^2 を投与し、1 時間（±15 分）後（かつ、G + plerixafor 群は plerixafor 投与 9～12 時間後）にアフェレーシスを開始した。引き続き、前日と同様に、夜に G + plerixafor 群には plerixafor を投与し、G 単独群には投与を行わず、翌朝にすべての患者に G-CSF の投与及びアフェレーシスを合計で最大 4 回まで又は 5 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返した。

観察期間：

68 日間（最大）

- Day -30～Day -1：スクリーニング来院期間
- Day 1～最長 Day 8：G-CSF 投与期間
- Day 4～最長 Day 7：Plerixafor 投与期間（G + plerixafor 群のみ）
- Day 5～最長 Day 8：アフェレーシス期間
- Day 9（+3）：投与終了後の観察期間の来院日
- Day 30（+7）：30 日フォローアップ来院日、放射線療法又は大量化学療法開始日（又は前日）、レスキュー療法における G-CSF 初回投与日（又は前日）のいずれか早い日

評価基準：

有効性：

<u>主要評価項目</u>

- アフェレーシス 4 日間以内で CD34 陽性細胞数が 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合

<u>副次評価項目</u>

- アフェレーシス 4 日間以内で CD34 陽性細胞の最小目標採取数である 2 x 10^6 cells/kg に到達した患者の割合

治験実施計画書の識別コード：ACT12781

- CD34 陽性細胞数 5 x 10^6cells/kg の採取に要したアフェレーシスの実施日数
- 2 x 10^6 cells/kg の CD34 陽性細胞数の採取に要したアフェレーシスの実施日数
- 最大 4 回のアフェレーシスで採取した総 CD34 陽性細胞数（cells/kg）
- 以下に示す連続する時点間の静脈血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の相対的な増加（増加倍数）

  －両群における Day 4 の朝から Day 5 の朝の時点

  －G + plerixafor 群における Day 4 の朝から Day 4 の夜、及び Day 4 の夜から Day 5 の朝の時点

安全性：

安全性は、同意取得からフォローアップ終了までの期間中の有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、凝固検査、尿検査）、バイタルサイン、身体的検査、心電図により評価した。

薬物動態：

血漿中 plerixafor 濃度の要約統計量

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

G + plerixafor 群の患者（任意）について、血漿中 plerixafor 濃度を測定するための血液検体を Day 4 の夜の plerixafor 初回投与前（0 時間）、初回投与後 0.5～1 時間及び Day 5 の G-CSF 投与直前に採取した。バリデートされた液体クロマトグラフィー･タンデム質量分析法を用いて plerixaforの血漿中濃度を測定した。PK 評価は、PK 評価への参加に同意した患者を対象に実施した。

統計手法：

試験期間をデータ収集のタイミングに基づき 2 つの期に分けた。初回治療期は同意取得から、30 日フォローアップ来院日まで、放射線療法又は大量化学療法実施日（又は前日）まで、若しくはレスキュー療法における G-CSF 初回投与（レスキュー療法に移行した患者のみ）のいずれか早い日までとした。レスキュー療法期は、レスキュー療法に移行するための同意取得後の G-CSF 初回投与から、30 日フォローアップ来院日まで、若しくは放射線療法又は大量化学療法実施の前日までのいずれか早い日までとした。

解析対象集団

- 有効性評価可能集団：
  有効性評価可能集団は、ランダム化され、初回治療期中にアフェレーシスによる CD34 陽性細胞の採取が少なくとも 1 回実施された患者と定義した。ただし、G-CSF 投与後でアフェレーシス施行前に早期中止となった無効例もこの解析集団に含めた。
- 安全性解析対象集団：
  安全性解析対象集団は、初期治療期中に治験薬／治験薬以外の薬剤（NIMP）（投与量を問わない）が実際に投与された患者と定義し､実際に投与された薬剤に基づき解析した｡患者が初回治療期で plerixafor を投与された場合 G + plerixafor 群として扱われた。
- 再治療集団（Re-challenged population）：
  有効性解析の再治療集団は、登録され、レスキュー療法期間にアフェレーシスによる CD34 陽性細胞の採取が少なくとも 1 回実施された患者と定義した。ただし、アフェレーシス施行前に早期中止となった無効例もこの解析集団に含めた。
  安全性解析の再治療集団は、レスキュー療法期間に治験薬／治験薬以外の薬剤（NIMP）（投与量を問わない）が実際に投与された再治療患者と定義した。
  レスキュー療法期間に得られたデータの解析は再治療集団で実施した。

治験実施計画書の識別コード：ACT12781

主要解析

有効性の主要評価項目の解析は、群ごとに治療成功割合を計算し、その 90%信頼区間（CI）を Clopper-Pearson 法を使って示した。当該解析には有効性評価可能集団を用いて行った。

副次評価項目の解析

アフェレーシス 4 日間以内で CD34 陽性細胞の最小目標採取数である 2 x 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合として定義する最小成功割合とその 90%CI を群ごとに示した。CD34 陽性細胞数 5 x 10^6cells/kg の採取に要したアフェレーシスの実施日数は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。最大 4 回のアフェレーシスで採取した総 CD34 陽性細胞数、並びに CD34 陽性細胞の日ごとの平均採取数は記述統計を用いて要約した。各時点における末梢血 CD34 陽性細胞のデータ及び相対的な増加（増加倍率）は記述統計を用いて要約した。

安全性解析に関しては、Treatment-emergent Adverse Event（TEAE）を発現頻度、重症度（米国国立がん研究所の有害事象共通用語基準［NCI CTCAE］version 4.03）について要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 用語を用いてコード化した。AE の治験治療との因果関係は、治験責任医師／分担医師により「related」又は「not related」で判定され、集計された。臨床検査やバイタルサインを含むその他の安全性評価は記述統計を用いて要約した。

要約：

集団の特性：

日本人 32 名の患者がランダム化され、1 回以上の治験治療（G-CSF のみ又は G-CSF と plerixafor の併用）を受けた。G + plerixafor 群の 3 名及び G 単独群の 5 名は初回治療期を完了しなかった。G + plerixafor の 1 名及び G 単独群の 2 名は AE により治験治療を中止した。G 単独群のうちの 5 名は、動員に失敗（アフェレーシスを 2 日間実施後に採取した総 CD34 陽性細胞数が 0.8 x 10^6 cells/kg 未満、又はアフェレーシス 4 日間で採取した総 CD34 陽性細胞数が 2 x 10^6 cells/kg 未満）し、レスキュー療法に移行した（再治療集団）。

G + plerixafor 群と G 単独群の間に大きな差は認めらなかった。平均年齢は、G + plerixafor 群で 56.2 歳、G 単独群で 57.5 歳であった。両群共、男性患者の方が女性患者より多かった。

ベースライン時の疾患のステージは、多くの患者が III 又は IV であった。すべての患者が完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）であった。最初の診断からランダム化までの期間（平均値）は、G + plerixafor 群で 24.21 か月、G 単独群で 10.84 か月であった。

有効性の結果：

主要評価項目、すなわち、アフェレーシス 4 日間以内に CD34 陽性細胞を 5 x 10^6 cells/kg 以上採取した患者の割合は、G + plerixafor 群では 16 名中 9 名（56.3%、90% CI：33.34% to 77.33%）、G 単独群では 16 名中 1 名（6.3%、90% CI：0.32% to 26.40%）であった（群間差：50.0% [90%CI: 23.04 to 76.96]、オッズ比：13 [90% CI: 3.02 to 88.33]）。

アフェレーシス 4 日間以内に CD34 陽性細胞を 2 x 10^6 cells/kg 以上採取した患者の割合は、G + plerixafor 群では 16 名中 15 名（93.8%、90% CI : 73.60% to 99.68%）、G 単独群では 16 名中 5 名（31.3%、90% CI：13.21% to 54.83%）であった。

G + plerixafor 群において、CD34 陽性細胞を 5 x 10^6 cells/kg 以上の採取に要したアフェレーシスの実施日数（中央値）は、3.5 日であり、累積成功確率と 95%CI は、Day 1 では 0.125（0.000 to 0.287）、Day 2 では 0.250（0.038 to 0.462）、Day 3 では 0.500（0.255 to 0.745）、Day 4 では 0.600（0.337 to 0.863）であった。G 単独群では、Day 2 に 1 名のみが CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上を採取できた。

治験実施計画書の識別コード：ACT12781

安全性の結果：

G + plerixafor 群の Plerixafor の平均累積投与量は 762.74 µg/kg、平均投与回数は 3.2 回であった。G-CSF の曝露量に関しては、両群とも類似していた。

安全性解析対象集団において、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 TEAE が認められた。また、G + plerixafor 群の 75.0 %（12/16 名）及び G 単独群の 68.8%（11/16）には治験治療との因果関係があると判断された TEAE が認められた。

G + plerixafor 群の 25.0%（4/16 名）及び G 単独群の 18.8%（3/16 名）には、1 件以上のグレード 3 以上の TEAE が認められた。また、G + plerixafor 群の 6.3%（1/16）及び G 単独群の 6.3%（1/16 名）には、治験治療との因果関係があると判断されたグレード 3 以上の TEAE が認められた。

G + plerixafor 群において、2 名以上に認められた TEAE（全グレード）は、背部痛（9/16 名、56.3%）、血小板数減少（4/16 名、25.0%）、頭痛、下痢及び悪心（各 3/16 名、18.8%）、並びに関節痛（2/16 名、12.5%）であった。G 単独群に比べて G + plerixafor 群で 2 名以上多く認められた頭痛、下痢、悪心、関節痛及び血小板数減少は、plerixafor 投与による TEAE と推測される。

背部痛は、両群に同程度認められた（G + plerixafor 群に 9 名、G 単独群に 8 名）。これらの事象は治験治療との因果関係があると判断された。G + plerixafor 群に認められた 1 事象は、G-CSF と plerixafor を投与している期間に発現していることから、G-CSF と plerixafor の両方との因果関係があると判断された。その他の背部痛は、G-CSF による動員中に発現しており、plerixafor との因果関係はないと判断された。

特定の臨床検査パラメータにおいては、両群間に意味のある違いは認められなかった。しかし、好中球数（中央値）については、G 単独群に比べて G + plerixafor 群の方がわずかに多く増加していた。電解質異常（全グレード）の発現は両群で類似していた。グレード 3 又はグレード 4 の電解質異常は投与後の追跡期間中に回復した。

グレード 3 以上の TEAE で最も多く認められたのは血小板数減少（G + plerixafor 群 3 名、G 単独群 1 名）であった。血液学的因子に関する両群間の差は臨床的に意味のある差とは考えにくい。

血圧及び心拍数に関して、初回治療期中に 1 つ以上の PCSA を有する患者数は少なく、両群で差はなかった。

G + plerixafor 群の 1 名（血小板数減少）及び G 単独群の 2 名（低酸素症及び疲労）は TEAE により早期に試験治療を中止した。

試験期間中、死亡は認められなかった。

G + plerixafor 群において TESAE は認められなかった。

薬物動態の結果：

8 名の患者に plerixafor を単回皮下投与したところ、血漿中濃度は 0.5～1 時間で最大となり、9～10 時間で最大平均濃度の約 1/6 に低下した。患者間の血漿中濃度のばらつきは低～中程度であった。

結論：

自家移植のために必要な CD34 陽性細胞の目標数を動員することが可能な NHL 患者の割合は、G 単独群に比べて G + plerixafor 群の方が高く、アフェレーシス日数は少なかった。

日本人を対象とした本治験における G + plerixafor 群の安全性プロファイルは、plerixafor の安全性プロファイルとしてすでに知られているのものと一致していた。日本人 NHL 患者に対して、安全性に関する特異的な懸念は認められなかった。

報告書の日付：2016 年 7 月 21 日

2.11.2 安全性の評価

すべての有害事象を表 53 に、治験治療との因果関係がありと判断された有害事象を表 54 に示す。

試験期間中、死亡は認められなかった。その他の SAE の個別症例の詳述は[Module 5.3.5.1-4 の 15.3.3 項] に示す。

表 53 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（ACT12781 試験）

	ACT12781			
	G + Plerixafor (N=16)		G (N=16)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	13 (81.3%)	4 (25.0%)	12 (75.0%)	3 (18.8%)
感染症および寄生虫症	1 (6.3%)	0	3 (18.8%)	0
麦粒腫	0	0	1 (6.3%)	0
喉頭炎	0	0	1 (6.3%)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (6.3%)	0
中耳炎	0	0	1 (6.3%)	0
爪囲炎	1 (6.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	0
高尿酸血症	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (6.3%)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (6.3%)	0
神経系障害	3 (18.8%)	0	0	0
頭痛	3 (18.8%)	0	0	0
血管障害	2 (12.5%)	0	0	0
潮紅	1 (6.3%)	0	0	0
ほてり	1 (6.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
低酸素症	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
胃腸障害	5 (31.3%)	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
下痢	3 (18.8%)	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
悪心	3 (18.8%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (6.3%)	0	0	0
門脈ガス血症	1 (6.3%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ACT12781 G + Plerixafor (N=16) All grades	 Grade ≥3	 G (N=16) All grades	 Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0
水疱	1 (6.3%)	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (6.3%)	0
皮膚剥脱	1 (6.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (56.3%)	0	9 (56.3%)	0
背部痛	9 (56.3%)	0	8 (50.0%)	0
関節痛	2 (12.5%)	0	0	0
骨痛	0	0	1 (6.3%)	0
関節周囲炎	0	0	1 (6.3%)	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
疲労	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
発熱	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
カテーテル留置部位内出血	1 (6.3%)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	0	0	1 (6.3%)	0
疾患進行	0	0	1 (6.3%)	0
注射部位内出血	1 (6.3%)	0	0	0
注射部位そう痒感	1 (6.3%)	0	0	0
穿刺部位疼痛	1 (6.3%)	0	0	0
臨床検査	5 (31.3%)	4 (25.0%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
血小板数減少	4 (25.0%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
ヘモグロビン減少	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3%)	0	0	0
アフェレーシス関連合併症	1 (6.3%)	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 version 4.0
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_nhl.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_nhl_i.rtf (10JUN2016 - 2:44)

表 54 -治験治療との因果関係があると判断された有害事象－安全性解析対象集団（ACT12781 試験）

	ACT12781			
	G + Plerixafor (N=16)		G (N=16)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	12 (75.0%)	1 (6.3%)	11 (68.8%)	1 (6.3%)
代謝および栄養障害	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	0
高尿酸血症	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (6.3%)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (6.3%)	0
神経系障害	2 (12.5%)	0	0	0
頭痛	2 (12.5%)	0	0	0
血管障害	2 (12.5%)	0	0	0
潮紅	1 (6.3%)	0	0	0
ほてり	1 (6.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
低酸素症	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
胃腸障害	5 (31.3%)	0	0	0
下痢	3 (18.8%)	0	0	0
悪心	3 (18.8%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (6.3%)	0	0	0
門脈ガス血症	1 (6.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (56.3%)	0	9 (56.3%)	0
背部痛	9 (56.3%)	0	8 (50.0%)	0
関節痛	2 (12.5%)	0	0	0
骨痛	0	0	1 (6.3%)	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
疲労	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
注射部位そう痒感	1 (6.3%)	0	0	0
発熱	1 (6.3%)	0	0	0

	ACT12781			
	G + Plerixafor (N=16)		G (N=16)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
臨床検査	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
血小板数減少	1 (6.3%)	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 version 4.0

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_nhl.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_nhl_i.rtf (10JUN2016 - 2:45)

2.12 自家移植に適格な外国人非ホジキンリンパ腫患者を対象にplerixaforとG-CSFの併用投与、並びにプラセボと G-CSF の併用投与に対する有効性及び安全性の比較検討（AMD3100-3101 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-5]

2.12.1 概要

表 55 - 概要（AMD3100-3101 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

治験の標題：

CD34 陽性細胞の 5 x 10^6 cells/kg 以上の動員及び採取について、自家移植に適格な非ホジキンリンパ腫患者を対象に plerixafor（240 μg/kg）及び G-CSF（10 μg/kg）の併用とプラセボ及び G-CSF（10 μg/kg）の併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験

治験責任医師又は治験調整医師：

治験調整医師：Brian Bolwell, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA

治験実施医療機関：32 施設（米国 31 施設、カナダ 1 施設）

公表文献：DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, et al. Phase III Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Plerixafor Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor Compared With Placebo Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Autologous Stem-Cell Mobilization and Transplantation for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2009 OCTOBER 1; 27(28): 4767-73

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2005 年 1 月 18 日

最後の患者の完了日：2007 年 12 月 20 日（最終来院日）

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

主要目的：

顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）と plerixafor 240 μg/kg の併用（G+plerixafor）で動員を行った非ホジキンリンパ腫（NHL）患者は、G-CSF とプラセボの併用（G+placebo）で動員を行った NHL 患者に比べて、より多くの患者でアフェレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上の採取が達成できることを確認する。

欧州医薬品審査庁（EMEA）指定の有効性の目的：

G + plerixafor で動員を行った NHL 患者は、G + placebo で動員を行った NHL 患者に比べて、4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞数 2 x 10^6 cells/kg 以上の採取が達成できること、並びに多核白血球（PMN）及び血小板（PLT）の生着が成功することを確認する。また、CD34 陽性細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上の採取の達成並びに PMN 及び PLT 生着が成功することも確認する。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

副次目的：

1. NHL 患者を対象に、G+plerixafor と G+placebo の安全性を比較検討する。
2. 4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の最小採取量 2 × 10^6 cells/kg の採取を達成した患者の人数について、G + plerixafor で動員を行った NHL 患者と G + placebo で動員を行った NHL 患者を比較検討する。
3. CD34 陽性細胞数 5 × 10^6 cells/kg 以上の採取を達成するのに必要なアフェレーシスの日数について、G + plerixafor 群と G + placebo 群で比較検討する。
4. PMN と PLT が生着するまでの期間について、G + plerixafor 群と G + placebo 群で比較検討する。
5. 幹細胞移植後 100 日、6 か月及び 12 か月時点の移植細胞の定着性について、G + plerixafor 群と G + placebo 群で比較検討する。

治験方法：

本治験は、自家造血幹細胞移植に適した NHL 患者を対象とした、第 3 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験である。本治験では、G + plerixafor を投与された NHL 患者の方が、G + placebo を投与された NHL 患者と比べて、4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上に達成する患者が多いという仮説を立てた。

スクリーニング後、適格患者は、治験実施医療機関に基づき層別化し（他に層別化は行わなかった）、G + placebo 群又は G + plerixafor 群のいずれかに 1:1 の割合でランダム化された。ランダム化された患者に G-CSF 10 μg/kg/日を 4 日間、皮下投与し動員を行った。4 日目（Day 4）の夜に、割り付けられた治験薬（plerixafor 240 μg/kg 又はプラセボ）を皮下投与した。Day 5 の朝、G-CSF 10 μg/kg を投与し、治験薬投与後約 10～11 時間（G-CSF 投与後 60 分以内）にアフェレーシスを実施した。以降、夜に治験薬投与、そして、翌朝に G-CSF 投与及びアフェレーシスの実施を最大 4 日まで又は CD34 陽性細胞を 5 x10^6 cells/kg 以上採取するまで実施した。

2 日間のアフェレーシスで CD34 陽性細胞を 0.8 x 10^6 cells/kg 以上を採取できなかった患者、又は 4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞を 2 x 10^6 cells/kg 以上を採取できなかった患者は、オープンラベルのレスキュー療法を受けることができることとした。これらの患者は 7 日以上の休薬期間の後、4 日間の G-CSF による動員及び G + plerixafor 投与を行い、細胞を採取した。（レスキュー療法を受けるまで治験スタッフ及び患者は盲検下に置かれた。）

最終アフェレーシスの実施後に休薬期間を設け、その後、移植前大量化学療法を行い、採取した CD34 陽性細胞の自家移植を行った（最終アフェレーシスから 5 週間以内）。移植のための CD34 陽性細胞の最小目標細胞数は 2 x 10^6 cells/kg とした（治験責任医師の判断により、より少ない細胞数の移植も可能とした）。移植は治験実施医療機関の標準治療に従い実施された。移植後少なくとも 90 日間は最後の化学療法の実施後にリツキサンを使用しないこととしたが、特定の施設においては、最大で 40 名（各群 20 名）に対しアフェレーシスの前後にリツキサンの使用を認めた（リツキサンは本治験中に 1 施設で使用された）。

移植後 5 日目又は 6 日目に G-CSF（5 μg/kg、1 日 1 回）投与を開始し、好中球数（ANC）が 3 日間で 0.5 x 10^9 /L 以上となるまで、又は 1 日で 1.0 x 10^9 /L 以上となるまで投与した。移植後、PMN が回復するまでは毎日、PLT の生着（直前 7 日間、輸血をせずに 20 x 10^9 /L 以上）が認められるまでは週 3 回以上、そして、輸血をせずに 50 x 10^9 /L 以上に達するまでは 3～4 日ごとに、PMN 及び PLT の生着を観察した。移植後 100 日（±1 週間）、6 か月（±1 週間）及び 12 か月（±1 週間）に移植細胞の定着性を評価した。移植後 12 か月以内に認められた生着不全は重篤な有害事象（SAE）として記録することとした。

治験を通して、独立した Data Safety Monitoring Board は治験データをレビューし、治験の実施に関連する

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

医学的及び倫理的助言を行った。

患者数：

予定：300 名以上（G + plerixafor 群 150 名、G + placebo 群 150 名）
Protocol Amendment 1 により、アフェレーシスの前後にリツキサンの投与が許可された患者について、最大 40 名（各群最大 20 名）を登録可能とした。

ランダム化：298 名（G + plerixafor 群 150 名、G + placebo 群 148 名）

投与：298 名（Primary ITT 解析対象集団：G + plerixafor 群 150 名、G + placebo 群 148 名）

298 名のうち、62 名（G + plerixafor 群 10 名、G + placebo 群 52 名）がレスキュー療法に移行した。

Primary ITT 集団に加えて、1 施設 13 名（G + plerixafor 群にランダム化された 6 名、G + placebo 群にランダム化された 7 名）が治験中にリツキサンを投与された。

評価：

有効性：

Primary ITT 集団：298 名（G + plerixafor 群 150 名、G + placebo 群 148 名）

Primary PP 集団：230 名（G + plerixafor 群 119 名、G + placebo 群 111 名）

安全性：

主要安全性解析対象集団：295 名（G + plerixafor 群 150[a] 名、G + placebo 群 145[a, b] 名）

[a] G-CSF は投与されたが、plerixafor が投与されなかった 3 名（患者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）及びプラセボが投与されなかった 3 名（患者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）を含む。

[b] G + placebo 群の 3 名（患者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）は、動員の際の G-CSF 及び治験薬（plerixafor 又はプラセボ）が投与されなかったため、安全性解析から除外した。

診断及び選択基準：

選択基準に合致し、除外基準に抵触しない患者を本治験に組み入れた。

<u>選択基準</u>

1. 18 歳～78 歳の患者
2. 初回動員前の生検により NHL と確定診断された患者（すべてのタイプの慢性リンパ性白血病を除く）
3. 自家移植に適格と判断された患者
4. 初回又は 2 回目の完全寛解又は部分寛解である患者
5. 直近の化学療法サイクルから 4 週間以上が経過している患者（リツキサンは本治験の目的から化学療法としなかったが、特定の施設において各群 20 名まではアフェレーシスの前後の一定の時期に投与しても良いこととした）
6. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 である患者
7. 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る患者
8. 白血球数 > 2.5×10^9 /L

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

9. PMN の絶対数 > 1.5 × 10^9 /L
10. 血小板数 > 100 × 10^9 /L
11. 血清クレアチニン ≤ 2.2 mg/dL
12. 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）及び総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2.5 倍未満
13. 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る患者
14. ヒト免疫不全ウイルスに陰性である患者
15. 同意文書に署名した患者
16. 妊娠可能な女性患者の場合、適切な避妊法を用いることを承諾した患者

除外基準

1. 治験責任医師の判断により、投与によるリスクが高い合併症を有する患者
2. 過去に造血幹細胞の採取又はその試みに失敗している患者
3. G-CSF の初回投与までの 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitroso-urea（カルムスチン、BCNU）未投与期間が 6 週間未満の患者
4. 中枢神経系への浸潤を有する患者
5. 活動性の脳転移又はがん性髄膜炎を有する患者
6. 骨髄への浸潤が 20%を超える患者
7. 骨盤部への放射線治療を受けた患者
8. 移植後の化学療法又は横隔膜より下方の放射線治療が予定されている患者
9. 動員を目的とした G-CSF 初回投与前 3 週間以内に顆粒球／マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）又は Neulasta®を投与された患者
10. 動員を目的とした G-CSF 初回投与前 14 日以内に G-CSF を投与された患者
11. 過去にゼヴァリン®又は Bexxar®による放射免疫療法を受けた患者
12. 抗生物質による治療を要する活動性の感染症を有する患者
13. 発熱（38°C／100.4°F を超える）を有する患者
14. 妊娠検査陽性の女性患者
15. 授乳中の女性患者
16. 臨床的に意義のあるリズム障害（心室性不整脈）を伴う心電図異常を有する患者、又は、治験責任医師が治験から除外する必要があると判断したその他の伝導異常を過去 1 年以内に発現した患者
17. 本治験への登録前 4 週間以内に他の治験の治験治療を受けたか、又は動員期間中に他の治験に登録されている患者
18. アフェレーシス採取物がさらに選択・精製される患者
19. 自家移植又は同種移植の既往がある患者

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

治験治療

Plerixafor

- 剤型：注射剤（バイアル、20 mg/mL）
- 投与経路：皮下注射（腹部で、注射部位を変えて投与する）
- 用量：240 µg/kg/日
- バッチ番号：PD04084、PD05044

プラセボ（生理食塩水）

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与
- バッチ番号：不明

G-CSF（Neupogen®）

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与（腹部で、注射部位を変えて投与する）
- 用量：10 µg/kg/日
- バッチ番号：該当なし

投与期間：

G-CSF 10 μg/kg を 1 日 1 回 4 日間投与した後、4 日目の夜に plerixafor 240 μg/kg 又はプラセボを投与し、5 日目の朝に G-CSF 10 μg/kg の投与及びアフェレーシスを実施した。夜に plerixafor 240 μg/kg 又はプラセボの投与、翌朝に G-CSF 10 μg/kg 投与とアフェレーシスの実施を最大 4 日間、又は CD34 陽性細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上が採取されるまで実施した。レスキュー療法を受けた患者は、7 日間の休薬の後、さらに 4 日間の G-CSF による動員を行い、その後、最長 4 日間まで G + plerixafor 240 μg/kg 投与とアフェレーシスを実施した。

評価基準：

有効性：

主要評価項目

アフェレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上の動員を達成した患者の割合

EMEA 指定の複合評価項目は、アフェレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞が 2 x 10^6 cells/kg 以上に達し、かつ PMN 及び PLT 生着に成功した患者の割合であった。また、アフェレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞が 5 x 10^6 cells/kg 以上に達し、PMN 及び PLT 生着に成功した患者の割合も評価した。

副次評価項目

1. アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞の移植可能な最小数 2 × 10^6 cells/kg に達した患者の割合
2. CD34 陽性細胞の目標採取量 5 × 10^6 cells/kg 以上を達成するのに要したアフェレーシス日数
3. PMN 生着までの日数及び PLT 生着までの日数
4. 造血幹細胞移植後 100 日、6 か月及び 12 か月に移植細胞の定着が確認された患者の割合。移植細胞

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

の定着は、以下の 3 項目中 2 項目以上に合致した正常な血球数の維持と定義した。

- フォローアップの来院前の少なくとも 2 週間は、輸血をせずに血小板数が 50,000/μL（50 × 10^9 /L）を超えている。
- フォローアップの来院前の少なくとも 1 か月は、エリスロポエチン（EPO）の投与又は輸血をせずにヘモグロビン値が 10 g/dL 以上である。
- フォローアップの来院前の少なくとも 1 週間は、G-CSF を投与せずに好中球数が 1,000/μL（1 × 10^9 /L）を超えている。

また、臨床的な標準を考慮した調整された計算法を用いて追加の事後解析を実施した。本解析では上述の定義を用いるだけでなく、より早期の移植細胞の定着を評価するために、後から得られたフォローアップ時の情報も含めた。真の生着不全は患者が回復できる状態ではないことから、後の移植細胞の定着を確認することによって、それ以前のすべての時点で移植細胞が生着したとした。

探索的評価項目：

探索的有効性の評価項目は、各アフェレーシス実施日（初回アフェレーシス実施日［Day 5］の値を主要な推定値とした）における末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数、全生存、共変量で調整した PMN 生着までの期間及び PLT 生着までの期間の解析、患者の年齢別、性別及び民族別に分類したサブグループごとの有効性評価項目の解析、移植後 100 日、6 か月及び 12 か月時点に移植細胞の定着（修正された基準［来院前の少なくとも 2 週間は輸血をせずに血小板数が 20 x 10^9 /L 以上］に基づく）が確認された患者の割合とした。

安全性：

安全性は、有害事象（AE）の発現率、既往歴、身体所見、女性患者の血清妊娠検査、並びに臨床検査値（生化学検査、白血球分画を含む血液学的検査、尿検査及び凝固検査）及びバイタルサインパラメータのベースラインからの変化により検討した。（胸部 X 線及び ECG は本治験参加の適格性を判断するスクリーニング時のみ実施した。）移植後 12 か月以内に認められた生着不全（及び骨髄異形成症候群［MDS］のように生着不全の一因となると考えられる状態）は SAE として報告した。生着不全は、（1）移植後 100 日（6 か月、12 か月）に赤血球、白血球及び血小板（上述の定着の定義に基づく）の 3 系統のうち 2 系統において移植細胞の定着がないこと、及び／又は、（2）移植後 100 日の評価のために追加の基準を適用し、移植後 100 日のデータが得られず、好中球数が移植後 28 日までに 500/μL（0.5 x 10^9/L）を超えない場合は、移植後 100 日の来院時点で移植細胞の定着は認められないと判断した。（その後の時点で収集されたデータの使用については、移植細胞の定着に関する上述の定義も参照のこと。）

なお、使用した併用薬を表に示した。

統計手法：

2008 年 4 月 1 日付の 100 日間中間総括報告書には、2007 年 4 月 6 日のカットオフ日の時点までに得られた、カットオフ日時点の移植後 3 か月、6 か月及び 12 か月の追加データを含め、報告されたすべてのデータを示した。

本最終総括報告書には、12 か月フォローアップまでのすべての患者の全データを示した。100 日間中間総括報告書で実施した解析以外に追加の解析は行わなかった。データの変更は、12 か月の移植細胞の定着に関するフォローアップデータのデータベースへの追加、並びに、AE に関する追加情報の入手、MedDRA version を 6.1 から 10.0 への変更及びいくつかの事象の再コードなどの軽微な変更であった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

有効性：

ITT 解析は有効性を立証するために用いられ、Per protocol（PP）解析は補足的なものとした。ITT 集団はランダム化されたすべての患者（後述の例外を除く）とした。PP 集団は、ITT 集団のうち、治験薬（plerixafor 又はプラセボ）が投与され、アフェレーシスを完了し、有効性評価に大きな影響を及ぼすような治験実施計画書からの重要な逸脱のないすべての患者集団とした。ITT 集団の解析は、患者が別の治療を受けた場合でも、実際のランダム割り付けに基づき実施した。PP 集団のデータは、患者が実際に受けた治療を反映した解析を行った。

有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の一部については、ランダム化された患者の部分集団を ITT 集団とした。当該評価項目の部分集団は以下のように定義した。

- CD34 陽性細胞の目標採取数 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した日数：治験薬が投与され、アフェレーシスにより 1 日分以上の細胞が採取できた ITT 集団の患者
- PMN 及び PLT が生着するまでの日数：治験薬が投与され、移植を受けた ITT 集団の患者
- 最後の移植後 100 日、6 か月及び 12 か月において移植細胞が定着している患者の割合：治験薬が投与され、移植を受けた ITT 集団の患者
- 末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数：治験薬が投与され、Day 4～Day 8 の CD34 陽性細胞のデータが得られた ITT 集団の患者（一連の測定日のうち一部でデータが得られなかった場合でも、データが報告されたすべての日［Day 5、Day 6、Day 7 及び Day 8］の増加倍数を算出した）

有効性データの解析は、Primary ITT 集団（すなわち、リツキサンを投与しなかった患者）、リツキサンを投与された患者集団、及び（レスキュー療法移行後に）レスキュー療法を受けた患者集団に分けて実施した。移植期にリツキサンのみを投与された患者は、アフェレーシス中に測定された評価項目について Primary ITT データセットに含めた。

主要有効性評価項目（治療成功）については、各患者の CD34 陽性細胞数を、4 日間にわたるアフェレーシスで採取した 1 日量を合計して算出した。有効性評価項目は、治験実施医療機関からの白血球数データを用いて、中央検査室により確定された CD34 陽性細胞の割合を用いて算出した。中央検査室の値がない場合、対応する治験実施医療機関の検査室の値を用いた。G + plerixafor 群の 6 名及び G + placebo 群の 15 名は、中央検査室における治験中の CD34 陽性細胞データが各患者 1 件ずつ欠測していた。目標細胞数に達した患者の割合及び達しなかった患者の割合における投与群間差は、連続修正なしのピアソンのカイ二乗検定を用いて解析した。また、治験実施医療機関を層別因子にしたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定を用いて補助的な解析を実施した。

EMEA 特有の複合評価項目、並びに、副次評価項目としたアフェレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数の最小採取数 2 x 10^6 cells/kg 以上に到達した患者及びフォローアップで移植細胞が定着している患者の割合は、同様に解析した。副次評価項目である目標とする動員到達までに要した期間及び生着（PMN、PLT）までの期間については、ログランク検定統計量を用いて治療効果の検定を行った。補助的な解析は、治療と治験実施医療機関を固定効果に含む、Cox 比例ハザードモデルを用いて実施した。また、カプラン・マイヤー曲線を投与群ごとに推定した。移植された CD34 陽性細胞数は生着までの期間に影響を及ぼす可能性があるため、治療を固定効果、移植された CD34 陽性細胞数の項を含めたモデルを用いて Cox 比例ハザードモデルによる解析も行った。

来院前に少なくとも 2 週間は輸血をせずに血小板数が 20 x 10^9/L～50 x 10^9 /L に維持されていることと定義した移植細胞が定着している患者数について探索的な解析を実施した。また、plerixafor の動員能力を直接的に評価するため、探索的解析として末梢血中 CD34 陽性細胞の増加倍数を算出した。全生存期間（ランダム化実施日から死亡日までと定義）も探索的解析として患者ごとに算出した。有効性評価項目の探索的解析は、患者の年齢別、性別及び民族別で分類したサブグループごとに実施した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

安全性：

安全性解析は、動員期間中に G-CSF を 1 回以上投与されたすべての患者を対象として実施した。患者に対する治療及び介入は試験期間中の時期（Period）により異なっていた。また、安全性解析対象集団の被験者数は各時期にわたって変化したため、治験の一部の期間では有害事象などのデータの分母が異なっていた。したがって、本情報を踏まえ、有害事象のデータは治験期間全体と以下の 3 つの時期について要約した。

Period 1：G-CSF の動員及び投与／アフェレーシスから初回化学療法開始前日まで

Period 2：化学療法開始日から移植後に PMN 又は PLT の良好な生着が認められた最初の日（いずれかの生着の遅い方）まで

Period 3：PMN 又は PLT の生着がみられた最初の日からフォローアップ期間まで

化学療法を受けたが、移植後に生着が認められたなかった患者については、化学療法開始日を起点とした期間で有害事象を分類した。

安全性の結果は、主要安全性解析対象集団（すなわち、レスキュー療法及びリツキサン投与がなかった患者集団）、リツキサン投与患者集団、レスキュー療法を受けた患者集団、並びにレスキュー療法及びリツキサン投与があった患者集団に分けて示した。数人の患者はこれらの要約の複数に含まれた。例えば、レスキュー療法を受けた患者は、レスキュー療法を行うまでは主要安全性解析対象集団に含め、レスキュー療法を受けた後はレスキュー療法を受けた患者集団に含めた。

すべての安全性データは投与群ごとに一覧表に示した。さらに、AE、SAE、臨床検査値、バイタルサイン、治験薬投与の遵守及び併用薬を要約表で示した。

すべての AE を MedDRA version 10.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した。すべての AE の発現率のほか、重症度別 AE の発現率、世界保健機関（WHO）のグレード 3 及び 4 の事象、SAE、治験治療との因果関係、並びに重症度別の因果関係が認められた AE を要約した。因果関係は、「definitely related」、「probably related」、「possibly related」、「probably not related」、「not related」の区分で判定され、「definitely related」、「probably related」及び「possibly related」は因果関係ありとして、「probably not related」及び「not related」は因果関係なしとして取り扱った。また、投与中止に至った AE 又は死亡時点で持続していた AE を一覧表に示した。

臨床検査の測定値及びベースラインからの変化（「最終アフェレーシスの 24 時間後」－「ベースライン」）は、投与群ごとに記述的に要約した。ベースラインから最終アフェレーシスの 24 時間後までの臨床検査値について、基準値によりカテゴリー化（低値、正常、高値）したシフトテーブルを投与群ごとに示した。WHO のグレード 3 及び 4 の臨床検査毒性の発現率を報告した。

バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化を、各評価時点（Day 4、Day 5、Day 6 及び Day 7）ごとに記述的に示した。併用薬は WHO Drug dictionary（2005, 3rd Quarter）によりコード化した上で要約し、投与群ごとに一覧表に示した。

要約：

集団の特性：

Primary ITT 集団では、両投与群の人口統計学的特性及びベースライン特性は類似していた。患者の多くは男性（各群、約 67%）で、ほとんどは白人（各群、90%以上）であった。平均年齢は G + plerixafor 群 55.1 歳、G + placebo 群 57.5 歳であった。登録時の病期は両群間で異なっていた。ステージ I、II、III 及び IV の患者の割合は、G + plerixafor 群ではそれぞれ 2%（3/150 名）、11%（16/150 名）、21%（32/150 名）及び 48%（72/150 名）、G + placebo 群ではそれぞれ 6%（9/148 名）、19%（28/148 名）、23%（34/148 名）及び 35%（52/148 名）であった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

有効性の結果：

動員及びアフェレーシスに関する評価項目

Primary ITT 集団における主要有効性評価項目について、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群と比べて有意に高かった（G + plerixafor 群 59.3%及び G + placebo 群 19.6%、推定される治療効果 39.7%、p < 0.001）。また、同様にアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2 x 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 群と比べて有意に高かった（G + plerixafor 群 86.7%及び G + placebo 群 47.3%、推定される治療効果 39.4%、p < 0.001）。

EMEA 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 x 10^6 cells/kg 以上に到達し、かつ PMN 及び PLT の良好な生着がみられた患者は、G + plerixafor 群が G + placebo 群と比べ有意に多かった（G + plerixafor 群 84.0%、G + placebo 群 43.2%、推定される治療効果 40.8%、p < 0.001）。また、同様にアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達し、かつ PMN 及び PLT の良好な生着がみられた患者の割合についても、G + plerixafor 群が G + placebo 群と比べ有意に多かった（G + plerixafor 群 57.3%、G + placebo 群 18.9%、定される治療効果 38.4%、p < 0.001）。

Patients Achieving Target Number of CD34+ cells/kg in 4 or Fewer Days of Apheresis (U.S. Endpoints) and Patients Achieving Target Number of CD34+ cells/kg in 4 or Fewer Days of Apheresis and Achieving Successful Engraftment (EMEA Endpoints)
Primary Intent-to-Treat Population

Endpoint	G + Plerixafor 240 µg/kg N = 150	G + Placebo N = 148	Treatment Effect or $\theta_{M:P}$[b]	95% CI	p-value
Patients Achieving Target Transplantable CD34+ Cell Dose in 4 or Fewer Days of Apheresis, n (%)					
≥ 5 x 10^6 CD34+ cells/kg	**89/150 (59.3)**	**29/148 (19.6)**	**39.7[a]**	**29.6, 49.9[c]**	**< 0.001[d]**
≥ 2 x 10^6 CD34+ cells/kg	130/150 (86.7)	70/148 (47.3)	39.4[a]	29.7, 49.1[c]	< 0.001[d]
Patients Achieving Target Transplantable CD34+ Cell Dose in 4 or Fewer Days of Apheresis and Having Successful PMN and PLT Engraftment, n (%)					
≥ 2 x 10^6 CD34+ cells/kg	126/150 (84.0)[e]	64/148 (43.2)[e]	40.8[a]	30.9, 50.7[f]	< 0.001[d]
≥ 5 x 10^6 CD34+ cells/kg	86/150 (57.3)[g]	28/148 (18.9)[g]	38.4[a]	28.3, 48.5[f]	< 0.001[d]

Note: bold type denotes primary efficacy endpoint.
Note: CD34+ cell counts from the central laboratory were used. (Local laboratory data were used if central laboratory data were missing).
CI = confidence interval; PLT = platelet; PMN = polymorphonuclear cell.
[a] Treatment effect = treatment group difference in proportions.
[b] $\theta_{M:P}$ = plerixafor:placebo hazard ratio.
[c] 95% CI of Δ (% plerixafor minus % placebo for patients achieving CD34+ cell target).
[d] Pearson chi-square test.
[e] Patients meeting target cell number (≥ 2 x 10^6 CD34+ cells/kg) but not meeting EMEA endpoint: G + plerixafor = 1 withdrew from study prior to transplant, 2 died before PLT engraftment, and 1 had very delayed PLT engraftment; G + placebo = 5 withdrew from study prior to transplant, and 1 died before PLT engraftment.
[f] 95% CI of Δ (% plerixafor minus % placebo for patients achieving CD34+ cell target) and meeting engraftment criteria.
[g] Patients meeting target cell number (≥ 5 x 10^6 CD34+ cells/kg) but not meeting EMEA endpoint: G + plerixafor = 2 died before PLT engraftment, and 1 had very delayed PLT engraftment; G + placebo = 1 died before PLT engraftment.

CD34 陽性細胞の目標細胞数に到達するのに要した期間は、G + plerixafor 群が有意に短かった（p < 0.001）。G + plerixafor 群では、CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要したアフェレーシス日数の中

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

央値は 3 日であった。G + placebo 群では、4 日間のアフェレーシスで目標細胞数に到達した患者は 50%未満であったことからアフェレーシス日数の中央値は推測できなかった。

循環末梢血中の CD34 陽性細胞数については、初回アフェレーシスの前日から初回アフェレーシス実施直前までの 24 時間（すなわち、Day 4 の朝の G-CSF 投与前から Day 5 の朝の G-CSF 投与前まで）に、G + plerixafor 群では末梢血 CD34 陽性細胞が 6.1 倍増加し、G + placebo 群では 1.9 倍増加した（$p < 0.001$）。上述の 24 時間に plerixafor 又はプラセボの初回投与を行った（アフェレーシスの 10～11 時間前）。Day 5（アフェレーシス初日）における循環末梢血中 CD34 陽性細胞数の平均細胞数は G + plerixafor 群が G + placebo 群より有意に多かった。初回投与後 10～11 時間の循環末梢血中 CD34 陽性細胞数について特別に解析を行ったところ、CD34 陽性細胞数が 10 cells/μL 未満、15 cells/μL 未満及び 20 cells/μL 未満であった患者の割合は、G + plerixafor 群ではそれぞれ 10.1%（13/129 名）、20.9%（27/129 名）及び 27.9%（36/129 名）であり、一方、G + placebo 群ではそれぞれ 42.6%（52/122 名）、54.9%（67/122 名）及び 61.5%（75/122 名）であった。

<u>移植及び生着の転帰</u>

十分な CD34 陽性細胞数が採取され、移植へ進むことができた患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群と比べて高かった。G + plerixafor 群の 90.0%（135/150 名）が移植を受けたのに比べ、G + placebo 群では 55.4%（82/148 名）が移植を受けた。G + placebo 群の 1 名は 2 x 10^6 cells/kg 未満（すなわち、1.9 x 10^6 cells/kg）の移植を受け、13 名（G + plerixafor 群 4 名、G + placebo 群 9 名）は、本治験中に採取した細胞に、治験治療以外の動員レジメンで採取しプールしていた細胞を合わせて移植を受けた。移植を受けた後、両群の患者は同様の転帰を示した。各群で移植を受けた患者の 100%が PMN の生着に成功し、98%が PLT の生着に成功した。生着までの期間の中央値は、両群とも PMN 生着が 10 日、PLT 生着が 20 日であった。G + plerixafor 群の患者の移植細胞定着率は G + placebo 群での定着率と同程度であった。生着不全の可能性を示す兆候をできる限り広くとらえるために行った臨床検査データのみを用いた解析においては、移植後の定着を示している患者の割合は、G + plerixafor 群では 100 日時点で 94.8%（128/135 名）、6 か月時点で 97.6%（120/123 名）及び 12 か月時点で 98.2%（110/112 名）であった。G + placebo 群で定着している患者の割合は 100 日時点で 95.1%（78/82 名）、6 か月時点で 98.7%（77/78 名）及び 12 か月時点で 100.0%（65/65 名）であった。生着不全を確定するためのすべての基準（臨床検査値及び臨床情報）に基づくと、Primary ITT 集団の 2 名（患者番号 N*　　及び [redacted]）に生着不全が認められた（患者番号 N*　　の生着不全は既存の疾患によるものであった）。また、Primary ITT 集団の 1 名（患者番号 [redacted]）は生着遅延を示した。全生存率は G + plerixafor 群で 88%、G + placebo 群で 87%であった。

共変量で調整した解析（共変量として治療、治験実施医療機関及び移植された CD34 陽性細胞の数を使用）では、PMN 及び PLT 生着までの期間について、両群間に統計学的有意差は認められなかった。サブグループ解析では年齢又は性別による有効性評価項目への影響は認められなかった。

Primary PP 集団における有効性の結果は、Primary ITT 集団と類似していた。

<u>レスキュー療法に移行した患者の有効性の結果</u>

G + plerixafor 群の 10 名及び G + placebo 群では 52 名は、十分な数の CD34 陽性細胞を採取できなかったため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うち、59.7%（37/62 名）は、レスキュー療法中にアフェレーシス 4 日以内に 2 x 10^6 cells/kg 以上の細胞を採取することができた（G + plerixafor 群からレスキュー療法に移行した患者の 40.0%［4/10 名］、G + placebo 群からレスキュー療法に移行した患者の 63.5%［33/52 名］）。さらに、62 名のうち 7 名（すべて G + placebo 群から移行した患者）では、アフェレーシス 4 日以内に 5 x 10^6 cells/kg 以上を採取することができた。レスキュー療法に移行した患者における生着及び生存率は Primary ITT 集団と同程度であった。レスキュー療法に移行した患者のうち、定着が認められた患者の割合は、100 日時点で 92.3%（48/52 名）、6 か月時点で 93.5%（43/46 名）及び 12 か月時点で 90.9%（40/44 名）であった。レスキュー療法に移行した患者の中に、臨床検査値及び臨床

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

基準により、あるいは治験責任者により生着不全が確認された患者はいなかった。レスキュー療法集団の 1 名（患者番号 [redacted]）で生着遅延が認められた。

安全性の結果：

主要安全性解析対象集団では、治験期間中において、G + plerixafor 群の 99%及び G + placebo 群の 97%の患者に 1 件以上の AE が認められた。動員及び投与／アフェレーシス期間（Period 1、重症度及び治験治療との因果関係にかかわらず発現したすべての AE を記録した)において、G + plerixafor 群の 97.3%（146/150 名）の患者には 1 件以上の AE が認められ、65.3%（98/150 名）の患者は治験治療との因果関係があると判断された（「possibly」、「probably」、「definitely related」）AE が 1 件以上認められた。G + placebo 群では、Period 1 に 95.2%（138/145 名）の患者に AE が認められ、41.4%（60/145 名）の患者に治験治療との因果関係があると判断された AE が認められた。Period 1 で AE が認められた患者のうち、4 名（G + plerixafor 群 2 名、G + placebo 群 2 名）は G-CSF による動員期間中に治験を中止し、これらの 4 名は治験薬投与（plerixafor 又は placebo）を受けなかった。これら 4 名にみられた AE は、治験責任医師により治験治療との因果関係はないと判断された。

Period 1 で認められた AE のほとんどは軽度又は中等度であった（G + plerixafor 群の約 90%、G + placebo 群の 86%）。Period 1 においてよくみられた AE（いずれかの投与群で 5%以上発現した事象、G+plerixafor 群での発現割合が高い順に示す）は、下痢、悪心、注射部位紅斑、疲労、骨痛、頭痛、背部痛、錯感覚、低カリウム血症、関節痛、カテーテル留置部位疼痛、低マグネシウム血症、末梢性浮腫、浮動性めまい、疼痛、嘔吐、注射部位そう痒感、鼓腸、不眠症、口の錯感覚、腹痛、発熱、寝汗、腹部膨満、低血圧、潮紅、多汗症、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。

下痢、悪心、頭痛、不眠症、一過性の自己限定的な低血圧（transient self-limited hypotension）及び注射部位の局所反応は、G-CSF による動員及び／又はアフェレーシスの潜在的リスクとして知られている。しかし、これらの事象の発現割合は G + plerixafor 群の方が G + placebo 群に比べて高く、両群間の差が最も大きかったのは、下痢（G + plerixafor 群 43.3%対 G + placebo 群 13.8%）、注射部位紅斑（32.0%対 6.9%）、悪心（33.3%対 16.6%）、注射部位そう痒感（8.0%対 0.7%）、頭痛（24.7%対 18.6%）、不眠症（7.3%対 2.8%）、低血圧（6.0%対 1.4%）及び注射部位刺激感（4.7%対 0.0%）であった。また、骨痛、悪寒、食欲不振、錯感覚及び胸痛も G-CSF による動員及び／又はアフェレーシスで潜在的な作用であり、本治験において予測できる事象であった。本治験の動員及び投与／アフェレーシス期間中におけるこれらの事象の発現割合は、G + placebo 群が G + plerixafor 群に比べて高かった。

Period 1 においてよくみられる治験治療との因果関係がある AE（いずれかの群で 5%以上に発現した事象、G + plerixafor 群での発現割合が高い順に示す）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。これらの事象の発現割合は G + plerixafor 群の方が G + placebo 群に比べて高かった。因果関係があると判定された低血圧は、両群で 5%未満の患者に認められた（G + plerixafor 群 1.3%対 G + placebo 群 0.7%）。治験治療と因果関係のある不眠症は発現しなかった。

Period 1 の後の AE の記録は治験実施計画書により限定され、グレード 3 及びグレード 4 の事象並びに SAE は生着まで（Period 2）記録され、さらに SAE のみは生着以降（Period 3）も記録することとした。化学療法から生着までの期間（Period 2）では、G + plerixafor 群 46.7%（63/135 名）及び G + placebo 群 51.2%（42/82 名）の患者に 1 件以上の AE が認められた。生着からフォローアップまでの期間（Period 3）では、G + plerixafor 群 21.5%（29/135 名）及び G + placebo 群 19.5%（16/82 名）の患者に 1 件以上の AE が認められた。Period 2 では 1 名（G + plerixafor 群）に治験治療との因果関係があると判断された有害事象が認められたが、Period 3 では認められなかった。

Period 2 では、AE の発現割合は両群で同程度であった。Period 2 においてよくみられる AE（いずれかの群で 5%以上に発現した事象）は、粘膜の炎症、発熱性好中球減少症、悪心、下痢、発熱及びカテーテル菌血症であった。これらの AE のほとんどは大量化学療法の副作用として知られているものと一致していた。Period 3 においてよくみられる AE（いずれかの群で 2%以上に発現した事象）は肺炎（G + plerixafor 群

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

3.7%対 G + placebo 群 1.2%）、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（1.5%対 2.4%）、発熱（2.2%対 1.2%）、肺塞栓症（2.2%対 0.0%）及び帯状疱疹（0.0%対 2.4%）であった。4 名以上に発現した他の AE は認められなかった。Period 3 で記録された AE のほとんどすべてが SAE であった。

治験期間中に、G + plerixafor 群 36.7%（55/150 名）及び G + placebo 群 25.5%（37/145 名）の患者に 1 件以上の SAE が認められた。Period 1 における SAE の発現割合は、G + plerixafor 群 5.3%（8/150 名）、G + placebo 群 6.9%（10/145 名）であった。多くの SAE（転記が死亡であった SAE を含む）は Period 2 及び Period 3、すなわち大量化学療法を受け、すでに治験薬（plerixafor 又はプラセボ）投与の終了していた時期に発現した。これらの期間中の SAE の発現割合は両群で同程度であった（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］）。本治験期間を通して、ほぼすべての SAE は高度（グレード 3）であり、治験治療との因果関係はないと判断された。よくみられた SAE は、発熱性好中球減少症及び感染症に関連する事象であり、化学療法及び造血幹細胞移植を受けた患者では稀な事象ではなかった。発熱性好中球減少症のほとんどは Period 2（G + plerixafor 群 7.4%［10/135 名］、G + placebo 群 4.9%［4/82 名］）で認められた。また、感染症に関連する SAE は、Period 2（G + plerixafor 群 6.7%［9/135 名］、G + placebo 群 4.9%［4/82 名］）並びに Period 3（G + plerixafor 群 9.6%［13/135 名］、G + placebo 群 8.5%［7/82 名］）で認められた。3 名の患者には、治験責任医師により治験治療との因果関係があると判断された SAE が認められた（すべて投与／アフェレーシス期間中に発現）。G + plerixafor 群では、1 名に低血圧及び浮動性めまい、1 名に血小板減少症が認められ、G + placebo 群では 1 名に非心臓性胸痛がみられた。

本治験における感染症の相対的な発現率の解析は、AE の二重カウントのような因子を調整して行われた。解析の結果、感染症の発現割合は Period 1 及び Period 2 において両群で同程度であった。Period 3 では G + plerixafor 群がわずかに高かったが、Period 3 で発現した感染症は治験治療の影響というよりは、むしろ事前の化学療法及び腫瘍反応の影響であると考えられた。

投与中止に至った AE は 6 名に認められた（G + plerixafor 群 3 名及び G + placebo 群 3 名）。G + plerixafor 群においては、投与中止に至った AE は、G-CSF による動員中の 1 名に認められた（当該患者は plerixafor を一度も投与されることなく治験を中止した）。他の 5 名については、投与／アフェレーシス期間中に AE が発現したが、いずれの患者も移植まで治験を継続した。移植後、これらの患者のうち 3 名は治験を完了し、2 名は治験を中止した（1 名は中止を選択し、1 名は AE により中止した）。

AE により治験を中止した患者は G + plerixafor 群 2 名及び G + placebo 群 6 名であった。G + plerixafor 群 2 名及び G + placebo 群 2 名は G-CSF による動員期間中に治験を中止し、治験薬（plerixafor 又はプラセボ）の投与を受けなかった。その他の 4 名の患者（いずれも G + placebo 群）は、投与／アフェレーシス期間（2 名）又は移植後（2 名）に治験を中止した。

生着不全を確定するためのすべての基準（臨床検査値及び臨床情報）に基づくと、Primary ITT 集団では 2 名（患者番号 N*　　及び [redacted]）で生着不全が確認された。患者番号 N*　　の生着不全は既存の疾患によるものであった。両患者の生着不全とも、治験責任医師により治験薬と因果関係のない SAE として報告された（治験実施計画書において SAE として報告することが規定されていた）。さらに、2 名で生着遅延が認められた（ITT 集団の患者番号 [redacted] 及びレスキュー療法を受けた患者集団の患者番号 [redacted]）。患者番号 [redacted] は、6 か月時点で臨床検査値の基準により生着不全（SAE）と報告されたが、12 か月時点の評価では治験責任医師によって移植細胞の定着が確認された。当該患者は NHL に対する追加治療を受けず、フォローアップ 18 か月まで臨床的に安定していた。患者番号 [redacted] も臨床検査値による定着が認められなかった（SAE として報告されなかった）が、患者が NHL に対する追加治療を受けず、フォローアップ 12 か月まで臨床的に安定していたことが治験責任医師により確認された。また、治験責任医師によると、患者は 24 か月時点で生存していた。

主要安全性解析対象集団において、合計 31 名が死亡した（G + plerixafor 群 16 名及び G + placebo 群 15 名）。1 名（G + placebo 群）は、投与／アフェレーシス期間に疾患の悪化により死亡した。2 名（G + placebo 群）は、投与／アフェレーシス期間に疾患の悪化により治験を中止し、その後死亡した。その他の死亡は

＊新薬承認情報提供時に置換
(electronic 3.0)

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

はすべて移植後に認められ、多くは疾患の悪化による死亡であった。

臨床検査結果の解析では、実測値及びベースラインから最終アフェレーシスの 24 時間後までの変化の平均値が示されている表、並びにベースラインから最終アフェレーシスの 24 時間後までのシフトテーブル（基準範囲との比較）が示された。血液学的検査について、WBC 及び好中球のベースラインにおける平均値は両群で同程度であり、予想されていたように、両群の 24 時間後の平均値は増加していた。G + plerixafor 群は、G + placebo 群に比べて 24 時間後の平均値が高く、また、ベースラインからの増加も大きかった。ベースラインからのシフトについては、各群の多くの患者でベースラインの WBC 及び好中球数が基準範囲内であったが、24 時間後では基準範囲より高値へシフトした。カリウムを除き、その他に臨床検査値について注目すべき結果は認められなかった。カリウムについては、各群の多くの患者でベースライン及び 24 時間後の値は基準範囲内であったが、ベースラインで基準範囲内から 24 時間後の基準範囲より低値へシフトした患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて高かった（それぞれ 26.5%、14.2%）。本治験におけるこの発現割合の違いは実際の薬剤の影響を示しているのか、標準治療（すなわち、アフェレーシス後の電解質補充療法の実施）における違いを示しているの不明である。最終アフェレーシスの 24 時間後におけるグレード 3 及び 4 の臨床検査に関する事象を表に示した。最もよくみられたグレード 3 及び 4 の臨床検査に関する事象は、リンパ球数減少及び血小板数減少で、G + plerixafor 群に比べて G + placebo 群で多く認められた。

ベースラインにおけるバイタルサインは両群で同様であり、いずれの群においてもベースラインからの変化の平均値について臨床的に意味のあるものはなく、また、ベースラインからの変化の平均値について両群間に注目すべき違いはなかった。

リツキサンを投与された患者、レスキュー療法を受けた患者、並びにレスキュー療法／リツキサン投与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一貫していた。治験中に、ほぼすべての患者で 1 件以上の AE が発現し、AE の種類はおおむね主要安全性解析対象集団で認められたものと類似していた。これらの患者において、臨床検査又はバイタルサインに関して注目すべき所見はなかった。

結論：

本治験では、NHL 患者は G-CSF による動員に続いて、治験治療（G + plerixafor 240 µg/kg 又は G + placebo）及びアフェレーシスを受けた。両群で移植前の大量化学療法及び自家移植が実施された。有効性及び安全性データの詳細な評価に基づき、試験成績から以下の結論が得られた。

- 移植に必要な CD34 陽性細胞の目標数（5 x 10^6 cells/kg 以上）が動員された NHL 患者の割合は G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて有意に高かった。
- 移植に必要な CD34 陽性細胞の十分な数（2 x 10^6 cells/kg 以上）が動員された NHL 患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて有意に高かった。
- 移植に必要な CD34 陽性細胞の目標数（5 x 10^6 cells/kg 以上）又は十分な数（2 x 10^6 cells/kg 以上）が動員され、かつ PMN 及び PLT の良好な生着がみられた NHL 患者の割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて有意に高かった。
- 移植に必要な CD34 陽性細胞の目標数採取に要したアフェレーシス期間は、G + plerixafor 群が G + placebo 群と比較して有意に少なかった。
- PMN 及び PLT 生着までの期間及び移植細胞の定着率は、G + plerixafor 群と G + placebo 群は同程度であった。
- 初回アフェレーシスの前日から初回アフェレーシス直前まで（すなわち、Day 4 の朝の G-CSF 投与前から Day 5 の朝の G-CSF 投与まで）の 24 時間で、末梢血 CD34 陽性細胞数の平均値は G + plerixafor 群は 6 倍を超えて増加し、G + placebo 群では約 2 倍増加した。同期間中に plerixafor 又はプラセボの初回投与を行った（アフェレーシスの 10～11 時間前）。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101

- G + plerixafor によるレスキュー療法（初回動員に失敗した後）を受けた患者の 60%は、移植に十分な CD34 陽性細胞数（2 x 10^6 cells/kg 以上）の動員に成功し、その後の生着、定着及び生存率は Primary ITT 解集団と同程度であった。
- G + plerixafor 群の AE プロファイルは、G + plerixafor 群の発現割合が高かった胃腸に対する影響（主に下痢及び悪心）並びに注射部位の局所反応を除き、G + placebo 群と類似していた。これらの AE のほとんどは軽度又は中等度であった。
- G + plerixafor 投与後に報告された死亡数及び SAE の発現割合は、G + placebo で報告されたものと同程度であった。両群において、SAE のほとんどは大量化学療法開始後に発現し、死亡の多くは移植後に認められた。
- 動員から生着までの期間において、G + plerixafor 群の感染症の発現割合は G + placebo 群と同程度であったが、フォローアップ期間においては G + plerixafor 群がわずかに高く、多くの感染症は、治験薬ではなく事前の化学療法及び腫瘍反応によるものであった。
- 臨床検査値及びバイタルサインに対する影響は、G + plerixafor 及び G + placebo で同様であった。
- リツキサンの投与又は G + plerixafor の反復投与（当初の投与期間及びレスキュー療法）は、安全性に影響を与えなかった。

本治験では、G + placebo と比べて G + plerixafor は、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期間が有意に短かった。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 と PLT の生着が早期にかつ持続的であった。

胃腸関連の事象及び注射部位反応の発現割合は、G + plerixafor 群が G + placebo 群に比べて高かった。しかし、臨床検査とバイタルサインの所見を総合した本治験での AE データから、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 と併用投与は、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。

報告書の日付：2008 年 10 月 28 日

2.12.1 安全性の評価

すべての有害事象を表 56 、表 57 、表 58 に、治験治療との因果関係がありと判断された有害事象を表 59 、表 60 に示す。なお、Period 3 において、治験治療との因果関係がありと判断された有害事象は認められなかった。

死亡及びその他の SAE の個別症例の詳述は[Module 5.3.5.1-5 の 14.3.3 項] に示す。

表 56 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1）

	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	146 (97.3%)	11 (7.3%)	138 (95.2%)	14 (9.7%)
感染症および寄生虫症	16 (10.7%)	1 (0.7%)	16 (11.0%)	5 (3.4%)
中心静脈カテーテル感染	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
上気道感染	3 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0
副鼻腔炎	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
菌血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
カンジダ症	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
硬結性紅斑	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
毛包炎	1 (0.7%)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.7%)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
尿路感染	1 (0.7%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.7%)	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
体部白癬	0	0	1 (0.7%)	0
気管支炎	0	0	1 (0.7%)	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.7%)	0
鼻咽頭炎	0	0	3 (2.1%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.7%)	0
歯根膜感染	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%)
直腸膿瘍	0	0	1 (0.7%)	0
鼻炎	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）	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
皮膚転移	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
中枢神経系転移	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血液およびリンパ系障害	8 (5.3%)	2 (1.3%)	12 (8.3%)	1 (0.7%)
血小板減少症	6 (4.0%)	2 (1.3%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
貧血	3 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.7%)	0	0	0

	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**
リンパ節症	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
内分泌障害	1 (0.7%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.7%)	0	0	0
代謝および栄養障害	41 (27.3%)	0	34 (23.4%)	1 (0.7%)
低カリウム血症	25 (16.7%)	0	20 (13.8%)	0
低マグネシウム血症	17 (11.3%)	0	12 (8.3%)	0
低カルシウム血症	4 (2.7%)	0	3 (2.1%)	0
高尿酸血症	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
食欲減退	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
痛風	2 (1.3%)	0	0	0
低リン酸血症	2 (1.3%)	0	0	0
食欲不振	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
水分過負荷	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
高血糖	1 (0.7%)	0	0	0
低血糖症	1 (0.7%)	0	0	0
脱水	0	0	1 (0.7%)	0
精神障害	22 (14.7%)	0	12 (8.3%)	0
不眠症	11 (7.3%)	0	4 (2.8%)	0
不安	7 (4.7%)	0	7 (4.8%)	0
うつ病	2 (1.3%)	0	0	0
異常な夢	1 (0.7%)	0	0	0
幻覚	1 (0.7%)	0	0	0
悪夢	1 (0.7%)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.7%)	0	0	0
錯乱状態	0	0	1 (0.7%)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.7%)	0
神経系障害	72 (48.0%)	2 (1.3%)	58 (40.0%)	0
頭痛	37 (24.7%)	0	27 (18.6%)	0
錯感覚	27 (18.0%)	0	30 (20.7%)	0
浮動性めまい	14 (9.3%)	0	8 (5.5%)	0
感覚鈍麻	3 (2.0%)	0	6 (4.1%)	0
痙攣	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
味覚異常	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
失神	2 (1.3%)	0	0	0
振戦	2 (1.3%)	0	6 (4.1%)	0

	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**
反射消失	1 (0.7%)	0	0	0
平衡障害	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性ニューロパシー	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (0.7%)	0	0	0
鎮静	1 (0.7%)	0	0	0
血管迷走神経性失神	1 (0.7%)	0	0	0
健忘	0	0	1 (0.7%)	0
体位性めまい	0	0	1 (0.7%)	0
味覚減退	0	0	1 (0.7%)	0
眼振	0	0	1 (0.7%)	0
睡眠の質低下	0	0	1 (0.7%)	0
感覚障害	0	0	1 (0.7%)	0
眼障害	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
眼部腫脹	1 (0.7%)	0	0	0
霧視	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
耳および迷路障害	4 (2.7%)	0	3 (2.1%)	0
回転性めまい	3 (2.0%)	0	0	0
耳鳴	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
心臓障害	11 (7.3%)	1 (0.7%)	11 (7.6%)	1 (0.7%)
頻脈	5 (3.3%)	1 (0.7%)	4 (2.8%)	0
期外収縮	2 (1.3%)	0	0	0
動悸	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
心房細動	1 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
上室性頻脈	1 (0.7%)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.7%)	0	0	0
狭心症	0	0	1 (0.7%)	0
不整脈	0	0	1 (0.7%)	0
心室性頻脈性不整脈	0	0	1 (0.7%)	0
血管障害	20 (13.3%)	1 (0.7%)	13 (9.0%)	0
低血圧	9 (6.0%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
潮紅	8 (5.3%)	0	5 (3.4%)	0
ほてり	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
血腫	1 (0.7%)	0	0	0
高血圧	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
蒼白	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0

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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (15.3%)	0	17 (11.7%)	1 (0.7%)
咳嗽	7 (4.7%)	0	4 (2.8%)	0
呼吸困難	6 (4.0%)	0	5 (3.4%)	1 (0.7%)
鼻漏	5 (3.3%)	0	2 (1.4%)	0
労作性呼吸困難	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
鼻閉	2 (1.3%)	0	2 (1.4%)	0
副鼻腔分泌過多	2 (1.3%)	0	0	0
咽喉頭疼痛	2 (1.3%)	0	2 (1.4%)	0
鼻乾燥	1 (0.7%)	0	0	0
閉塞性気道障害	1 (0.7%)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.7%)	0	0	0
喘鳴	1 (0.7%)	0	0	0
喀血	0	0	1 (0.7%)	0
胸水	0	0	1 (0.7%)	0
ラ音	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.7%)	0
くしゃみ	0	0	1 (0.7%)	0
上気道うっ血	0	0	2 (1.4%)	0
胃腸障害	104 (69.3%)	1 (0.7%)	62 (42.8%)	0
下痢	65 (43.3%)	1 (0.7%)	20 (13.8%)	0
悪心	50 (33.3%)	0	24 (16.6%)	0
嘔吐	12 (8.0%)	0	8 (5.5%)	0
鼓腸	11 (7.3%)	0	7 (4.8%)	0
口の錯感覚	11 (7.3%)	0	13 (9.0%)	0
腹痛	10 (6.7%)	0	4 (2.8%)	0
腹部膨満	9 (6.0%)	0	3 (2.1%)	0
口内乾燥	5 (3.3%)	0	4 (2.8%)	0
排便回数増加	5 (3.3%)	0	6 (4.1%)	0
上腹部痛	4 (2.7%)	0	0	0
消化不良	4 (2.7%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	4 (2.7%)	0	0	0
胃不快感	4 (2.7%)	0	0	0
腹部不快感	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
便秘	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
レッチング	2 (1.3%)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.7%)	0	0	0
おくび	1 (0.7%)	0	0	0

	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**
血便排泄	1 (0.7%)	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.7%)	0	0	0
歯周炎	1 (0.7%)	0	0	0
直腸出血	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
流涎過多	1 (0.7%)	0	0	0
歯の障害	1 (0.7%)	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (0.7%)	0
血性下痢	0	0	1 (0.7%)	0
舌痛	0	0	1 (0.7%)	0
痔出血	0	0	1 (0.7%)	0
痔核	0	0	1 (0.7%)	0
炎症性腸疾患	0	0	1 (0.7%)	0
口腔粘膜点状出血	0	0	1 (0.7%)	0
肛門周囲痛	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	32 (21.3%)	0	21 (14.5%)	1 (0.7%)
寝汗	10 (6.7%)	0	4 (2.8%)	0
多汗症	8 (5.3%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
発疹	6 (4.0%)	0	8 (5.5%)	0
紅斑	5 (3.3%)	0	2 (1.4%)	0
水疱	1 (0.7%)	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.7%)	0	0	0
斑状出血	1 (0.7%)	0	0	0
顔面感覚鈍麻	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
そう痒症	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
皮膚刺激	1 (0.7%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7%)	0	0	0
限局性蕁麻疹	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚炎	0	0	1 (0.7%)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (0.7%)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.7%)	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.7%)	0
皮膚病変	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	87 (58.0%)	2 (1.3%)	87 (60.0%)	1 (0.7%)
骨痛	40 (26.7%)	1 (0.7%)	41 (28.3%)	0
背部痛	32 (21.3%)	1 (0.7%)	30 (20.7%)	1 (0.7%)
関節痛	23 (15.3%)	0	19 (13.1%)	0
筋痙縮	7 (4.7%)	0	6 (4.1%)	0

	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
四肢痛	7 (4.7%)	0	10 (6.9%)	1 (0.7%)
筋骨格痛	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0
筋痛	3 (2.0%)	0	7 (4.8%)	0
頚部痛	3 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0
筋力低下	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
筋骨格不快感	2 (1.3%)	0	0	0
筋骨格硬直	2 (1.3%)	0	0	0
四肢不快感	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.7%)	0	5 (3.4%)	0
関節硬直	0	0	1 (0.7%)	0
筋攣縮	0	0	1 (0.7%)	0
骨関節炎	0	0	1 (0.7%)	0
顎痛	0	0	1 (0.7%)	0
腎および尿路障害	5 (3.3%)	0	5 (3.4%)	1 (0.7%)
排尿困難	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
頻尿	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
尿臭異常	1 (0.7%)	0	0	0
血尿	0	0	1 (0.7%)	0
急性腎不全	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
生殖系および乳房障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
乳房腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
精巣痛	1 (0.7%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	108 (72.0%)	3 (2.0%)	98 (67.6%)	0
注射部位紅斑	48 (32.0%)	0	10 (6.9%)	0
疲労	40 (26.7%)	0	33 (22.8%)	0
カテーテル留置部位疼痛	18 (12.0%)	0	21 (14.5%)	0
末梢性浮腫	16 (10.7%)	0	18 (12.4%)	0
注射部位そう痒感	12 (8.0%)	0	1 (0.7%)	0
疼痛	12 (8.0%)	1 (0.7%)	15 (10.3%)	0
発熱	10 (6.7%)	1 (0.7%)	8 (5.5%)	0
注射部位刺激感	7 (4.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	6 (4.0%)	0	7 (4.8%)	0
注射部位蕁麻疹	4 (2.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	3 (2.0%)	0	8 (5.5%)	0
悪寒	3 (2.0%)	0	6 (4.1%)	0
注射部位疼痛	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0

	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**
注射部位反応	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
カテーテル留置部位分泌物	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
カテーテル留置部位血腫	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
カテーテル留置部位発疹	2 (1.3%)	0	2 (1.4%)	0
カテーテル留置部位関連反応	2 (1.3%)	0	4 (2.8%)	0
冷感	2 (1.3%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.3%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位腫脹	2 (1.3%)	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (1.3%)	0	4 (2.8%)	0
末梢冷感	2 (1.3%)	0	0	0
カテーテル合併症	1 (0.7%)	0	0	0
胸部不快感	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
異常感	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
注射部位不快感	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位血腫	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位出血	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
注射部位発疹	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
局所腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
倦怠感	1 (0.7%)	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.7%)	0	0	0
浮腫	1 (0.7%)	0	0	0
圧迫感	1 (0.7%)	0	0	0
無力症	0	0	2 (1.4%)	0
カテーテル留置部位浮腫	0	0	3 (2.1%)	0
胸痛	0	0	2 (1.4%)	0
熱感	0	0	2 (1.4%)	0
注射直後反応	0	0	1 (0.7%)	0
限局性浮腫	0	0	1 (0.7%)	0
顎下腫瘤	0	0	1 (0.7%)	0
臨床検査	13 (8.7%)	0	18 (12.4%)	3 (2.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
血中尿酸増加	2 (1.3%)	0	8 (5.5%)	2 (1.4%)
呼吸音異常	2 (1.3%)	0	0	0
体重増加	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.7%)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.7%)	0	0	0

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
血中カリウム減少	1 (0.7%)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.7%)	0	3 (2.1%)	0
尿検査異常	1 (0.7%)	0	0	0
血圧低下	0	0	1 (0.7%)	0
血圧上昇	0	0	1 (0.7%)	0
体温上昇	0	0	2 (1.4%)	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	1 (0.7%)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (6.0%)	0	10 (6.9%)	1 (0.7%)
挫傷	5 (3.3%)	0	4 (2.8%)	0
クエン酸毒性	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
擦過傷	1 (0.7%)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)
交通事故	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.7%)	0	0	0
皮下血腫	1 (0.7%)	0	0	0
四肢損傷	0	0	1 (0.7%)	0
輸血反応	0	0	1 (0.7%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA 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
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j_3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3101_1_i.rtf (10JUN2016 - 2:33)

表 57 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 2）

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	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

	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
カンジダ症	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル菌血症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	5 (6.1%)	2 (2.4%)
クロストリジウム感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
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%)
カテーテル関連感染	0	0	1 (1.2%)	0
憩室炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
ヘルペス脳炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
毛包炎	0	0	1 (1.2%)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (1.2%)	0
大葉性肺炎	0	0	1 (1.2%)	0
食道カンジダ症	0	0	1 (1.2%)	0
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%)	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
低血糖症	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
食欲不振	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
食欲減退	0	0	2 (2.4%)	0
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	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**
不眠症	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	0
精神障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
神経系障害	3 (2.2%)	1 (0.7%)	2 (2.4%)	0
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
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
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%)	5 (6.1%)	2 (2.4%)
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
外因性血管圧迫	0	0	1 (1.2%)	0
出血	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.9%)	1 (0.7%)	10 (12.2%)	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
咽喉頭疼痛	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

	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
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
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
咽喉刺激感	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%)
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
口の錯感覚	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%)

	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
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (3.7%)	1 (1.2%)
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
全身障害および投与局所様態	30 (22.2%)	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
胸部不快感	1 (0.7%)	0	2 (2.4%)	0
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
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
血液培養陽性	0	0	1 (1.2%)	0
呼吸音異常	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
誤った投与経路	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 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

PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j_3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3101_2_i.rtf (10JUN2016 - 2:33)

表 58 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 3）

	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	5 (3.7%)	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
中心静脈カテーテル感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
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
カテーテル関連感染	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
ヘルペス脳炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
帯状疱疹	0	0	2 (2.4%)	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%)
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%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
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
消化器新生物	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
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
急性腸管移植片対宿主病	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
生着症候群	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
脳ニューロパシー	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	6 (4.4%)	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
肺臓炎	1 (0.7%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
嚥下性肺炎	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
口腔粘膜点状出血	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%)
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

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
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
腎不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
急性腎不全	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
全身障害および投与局所様態	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%)
血液幹細胞移植生着不全	1 (0.7%)	0	0	0
肺損傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
薬物毒性	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 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
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2016_NHL_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j_3101.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_3101_3_i.rtf (10JUN2016 - 2:34)

表 59 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 1）

	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	98 (65.3%)	2 (1.3%)	60 (41.4%)	3 (2.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
血小板減少症	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
代謝および栄養障害	9 (6.0%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
低カリウム血症	6 (4.0%)	0	1 (0.7%)	0
低マグネシウム血症	5 (3.3%)	0	0	0
高尿酸血症	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
低カルシウム血症	1 (0.7%)	0	0	0
低リン酸血症	1 (0.7%)	0	0	0
精神障害	2 (1.3%)	0	0	0
不安	1 (0.7%)	0	0	0
悪夢	1 (0.7%)	0	0	0
神経系障害	30 (20.0%)	0	14 (9.7%)	0
頭痛	17 (11.3%)	0	9 (6.2%)	0
錯感覚	10 (6.7%)	0	4 (2.8%)	0
浮動性めまい	5 (3.3%)	0	1 (0.7%)	0
感覚鈍麻	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
振戦	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
眼障害	1 (0.7%)	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.7%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.7%)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.7%)	0	0	0
心臓障害	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0
期外収縮	1 (0.7%)	0	0	0
動悸	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
頻脈	1 (0.7%)	0	0	0
不整脈	0	0	1 (0.7%)	0
心房細動	0	0	1 (0.7%)	0

	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
血管障害	3 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0
潮紅	2 (1.3%)	0	0	0
低血圧	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
高血圧	0	0	2 (1.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.7%)	0	0	0
胃腸障害	71 (47.3%)	1 (0.7%)	22 (15.2%)	0
下痢	57 (38.0%)	1 (0.7%)	9 (6.2%)	0
悪心	26 (17.3%)	0	8 (5.5%)	0
腹痛	9 (6.0%)	0	2 (1.4%)	0
鼓腸	8 (5.3%)	0	5 (3.4%)	0
腹部膨満	6 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0
上腹部痛	3 (2.0%)	0	0	0
口内乾燥	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
排便回数増加	3 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0
口の錯感覚	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
嘔吐	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
消化不良	2 (1.3%)	0	0	0
胃不快感	2 (1.3%)	0	0	0
腹部不快感	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
便秘	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
おくび	1 (0.7%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.7%)	0	0	0
レッチング	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (8.7%)	0	6 (4.1%)	0
多汗症	5 (3.3%)	0	1 (0.7%)	0
発疹	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
紅斑	3 (2.0%)	0	0	0
寝汗	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
そう痒症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
蕁麻疹	1 (0.7%)	0	0	0
限局性蕁麻疹	1 (0.7%)	0	0	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.7%)	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.7%)	0

	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
筋骨格系および結合組織障害	25 (16.7%)	0	17 (11.7%)	0
骨痛	16 (10.7%)	0	10 (6.9%)	0
背部痛	6 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0
関節痛	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0
筋骨格痛	2 (1.3%)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.7%)	0	0	0
筋力低下	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7%)	0	0	0
筋痛	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
頚部痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
四肢痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.7%)	0
顎痛	0	0	1 (0.7%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.7%)	0
血尿	0	0	1 (0.7%)	0
全身障害および投与局所様態	61 (40.7%)	0	26 (17.9%)	0
注射部位紅斑	44 (29.3%)	0	9 (6.2%)	0
注射部位そう痒感	12 (8.0%)	0	0	0
疲労	7 (4.7%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位刺激感	6 (4.0%)	0	0	0
疼痛	5 (3.3%)	0	4 (2.8%)	0
注射部位蕁麻疹	4 (2.7%)	0	0	0
発熱	4 (2.7%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位反応	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位腫脹	2 (1.3%)	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (1.3%)	0	4 (2.8%)	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
悪寒	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
異常感	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位不快感	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位出血	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位疼痛	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位発疹	1 (0.7%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.7%)	0	0	0
圧迫感	1 (0.7%)	0	0	0

	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
胸部不快感	0	0	2 (1.4%)	0
注射直後反応	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位内出血	0	0	2 (1.4%)	0
臨床検査	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	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
血中尿酸増加	0	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
体温上昇	0	0	1 (0.7%)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血小板数減少	0	0	1 (0.7%)	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 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3101_1_i.rtf (30JUN2016 - 8:08)

表 60 - 治験治療との因果関係があると判断された有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-3101 試験 Period 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
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
全身障害および投与局所様態	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 10.0 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.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_s_t_j_3101_2_i.rtf (30JUN2016 - 8:09)

2.13　自家移植に適格な外国人非ホジキンリンパ腫患者を対象とした長期フォローアップ試験（AMD3100-3101-LTF 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-6]

2.13.1 概要

表 61 - 概要（AMD3100-3101-LTF 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101-LTF
治験の標題： CD34 陽性細胞の 5 x 10^6 cells/kg 以上の動員及び採取について、自家移植に適格な非ホジキンリンパ腫患者を対象に plerixafor（240 μg/kg）及び G-CSF（10 μg/kg）の併用とプラセボ及び G-CSF（10 μg/kg）の併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験の長期フォローアップ試験
治験責任医師又は治験調整医師： John F. DiPersio, Wshington University School of Medicine, USA
治験実施医療機関：27 施設（米国）
公表文献：該当なし
治験期間： 最初の患者の組入れ日（同意取得）：2006 年 6 月 20 日 最後の患者の完了日：2011 年 11 月 14 日
開発のフェーズ：第 3 相フォローアップ
目的： 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初回投与後 5 年間の全生存期間（率）（OS）、無増悪生存期間（率）（PFS）及び再発率を評価する。
治験方法： 本治験は、主となる AMD3100-3101 試験（CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上の動員及び採取について、自家移植に適格な非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象に、plerixafor［240 μg/kg］ + G-CSF［10 μg/kg］併用と G-CSF［10 μg/kg］ + プラセボ併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験）の 5 年間の長期フォローアップ観察試験であった。本フォローアップ試験では、治験薬投与は行われなかった。 本フォローアップ試験の目的は、AMD3100-3101 試験（以下、「3101 試験」という）に参加したすべての患者の生存及び疾患の転帰に関する情報を得ることであった。本治験の対象集団は、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とした。また、当該集団には、幹細胞の採取に失敗し、レスキュー療法（オープンラベルでの plerixafor 投与）を選択した患者も含めた。 AMD3100-3101-LTF 試験（以下、「3101-LTF 試験」という）に登録後、6 か月ごとに、治験実施医療機関において又は電話を介して患者をフォローアップし、各調査時に疾患の悪化再発、及び／又は死亡について、発現の有無及び発現日を記録した。3101-LTF 試験に登録されなかった患者の情報は、3101 試験の記録及び 3101-LTF 試験の登録票（提出されていた場合）から確認した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101-LTF

OS、PFS 及び再発率の中間概要が記載されている 2 回の年次更新は、最後の患者の初回の治験薬（プラセボ又は plerixafor）投与から 3 年後及び 4 年後に得られたフォローアップデータに基づいて作成された。

患者数：

3101 試験に登録された 289 名の患者のうち、167 名と連絡をとり、3101-LTF 試験に登録した。3101 試験に参加したものの、3101-LTF 試験に登録されなかった患者からは、3101 試験中に収集されたデータ及び／又は 3101-LTF 試験の登録票の情報に限定されたデータを収集した。

予定：該当なし

ランダム化：該当なし

投与：該当なし

評価：

有効性：289 名

安全性：該当なし

診断及び選択基準：

選択基準：

3101 試験において署名入り同意説明文書を提出し、治験薬（プラセボ又は plerixafor）を 1 回以上投与されたすべての患者

除外基準：該当なし

治験治療：**該当なし**

投与期間：該当なし

観察期間：3101 試験の治験薬初回投与から 5 年間

評価基準：

有効性：

本治験の有効性評価項目は OS、PFS 及び再発率であった。有効性の解析は、3101 試験で投与されたすべての患者を対象として、これらの評価項目に基づき実施した。データは、3101 試験、3101-LTF 試験の登録票及び 3101-LTF 試験から収集した。さらに、3101 試験における大量化学療法に対する最良の反応を 3101-LTF 試験の Disease History CRF に記録した。

安全性：

長期観察試験中に治験薬は投与されなかったため、安全性モニタリング（疾患の悪化及び死亡は本治験の有効性パラメータであった）は行わなかった。

3101 試験で動員のために行った G-CSF 及び治験薬（プラセボ又は plerixafor）の曝露量は、本治験総括報告書で投与群別に要約した。

統計手法：

検出力及び症例数：

本治験の結果は、その性質上、単なる観察に基づいたものであるため、本治験では特定のサンプルサイズの要件を設定しなかった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101-LTF

解析対象集団：

- 最大の解析対象集団
  3101 試験の患者は、G-CSF + placcebo 又は G-CSF + plerixafor にランダム化された。最大の解析対象集団（FAS）は、レスキュー療法への移行及びリツキサン投与の有無にかかわらず、3101 試験でプラセボ又は plerixafor を 1 回以上投与されたすべての患者とした。FAS の患者は、3101 試験における plerixafor 曝露に応じて、2 群のうちの 1 つの群に割り付けられた。Plerixafor を投与されず、プラセボのみ投与された患者は「プラセボ」群に割り付けられ、プラセボの初回曝露をアウトカム分析の基準日とした。Plerixafor を投与された患者は、プラセボ投与の有無にかかわらず「plerixafor」群に割り付けられ、plerixafor の初回曝露をアウトカム分析の基準日とした。
  レスキュー療法を受けた患者はすべて、3101 試験期間中又はレスキュー療法期間中、あるいは双方の期間中に plerixafor を投与されていたため、「plerixafor」群に割り付けられた。Plerixafor が投与された最も早い日をアウトカム分析の基準日とみなした。
- リツキサン非投与 FAS
  当該集団は主要解析対象集団と考えられ、治験薬（プラセボ又は plerixafor）を 1 回以上投与され、リツキサンを投与されなかったすべての患者を含めた。

有効性：

本治験の主要有効性評価項目は OS 及び PFS であった。患者は、3101 試験の治験薬初回投与から最大 5 年間のフォローアップ期間における生存と疾患の状況について観察された。生存転帰のデータは、3101 試験、3101-LTF 試験及び 3101-LTF 試験の登録票から収集し、疾患状態のデータは 3101-LTF 試験及び 3101-LTF 試験の登録票から収集した。死亡、疾患の悪化／再発が認められなかった患者、あるいは原因となる事象の発現日が不明の患者は、疾患の悪化／再発の報告がなく、生存が記録された最後の日付で打ち切った。したがって、登録患者は 3101-LTF 試験で報告された最後の日付で打ち切るが、非登録患者は 3101 試験又は 3101-LTF 試験の登録票の最後の日付で打ち切った。これらの評価項目（OS 及び PFS）は Kaplan-Meier（K-M）法を用いて推定した。観察された事象数及び打ち切られた事象数を要約した。

副次解析には、3101 試験の治験薬初回投与から最大 5 年間のフォローアップ期間中の総再発率及び 3101 試験の大量化学療法に対する最良の反応を含めた。

総再発率及び最良の反応は投与群別に要約した。要約は 3101-LTF 試験に参加した患者に限定した。

安全性：

本観察試験では治験薬が投与されなかったため、曝露量以外の安全性解析は行わなかった。

リツキサン非投与群の FAS は安全性解析に用いられた。3101 試験の動員中の G-CSF 及び治験薬（プラセボ又は plerixafor）の曝露量は本治験総括報告書に投与群別に要約された。レスキュー療法に移行した患者については、3101 試験期間とレスキュー療法期間の双方の期間中における G-CSF と plerixafor の全曝露量を解析し、プラセボの曝露量は含めなかった。

要約：

集団の特性：

主要解析対象集団 289 名のうち、プラセボ群は 88 名、plerixafor 群は 201 名であった。plerixafor 群 201 名のうち 62 名は、3101 試験ではプラセボ群又は plerixafor 群にランダム化されたが、オープンラベルのレスキュー療法期間では plerixafor を投与された。

- 289 名中 167 名（58%、プラセボ 44 名、plerixafor 群 123 名）の患者と連絡を取り、3101-LTF 試験に登録された。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101-LTF

- 289 名中 122 名（42%）の患者は 3101-LTF 試験に登録されなかった。

登録票には患者が 3101-LTF 試験に登録しなかった理由（患者の死亡、3101 試験後の追跡不能又は参加拒否）を記載した。全体的として、3101-LTF 試験に登録しなかった理由の分布は、plerixafor 群とプラセボ群で同様であった。

- 計 64 名（22%、プラセボ群 26 名、plerixafor 群 38 名）の患者が 3101 試験中及び試験後に死亡したため、3101-LTF 試験に登録されなかった。これらの患者については、OS 及び PFS の解析のための生存に関する完全な情報が得られたが、疾患の再発／悪化については患者ごとに捕捉されなかった。
- 289 名中残りの 58 名（20%、プラセボ群 88 名中 18 名［20%］、plerixafor 群 201 名中 40 名［20%］）は、以下の理由により 3101-LTF 試験に登録されなかった：
    - 31 名（プラセボ群 9 名、plerixafor 群 22 名）：3101 試験中又は試験後に追跡不能
    - 6 名（プラセボ群 2 名、plerixafor 群 4 名）：治験実施医療機関が参加拒否
    - 20 名（プラセボ群 6 名、plerixafor 群 14 名）：患者が参加拒否
    - 1 名（プラセボ群）：理由不明

以上のことから、主要解析対象集団 289 名すべての患者のフォローアップを完了した。

有効性の結果：

3101 試験の全 289 名の生存と疾患の悪化に関するデータは、様々な情報源から収集され、主要評価項目（OS 及び PFS）の解析に用いられた。

- OS の中央値は、プラセボ群及び plerixafor 群のいずれにおいても、5 年間のフォローアップ期間内に到達しなかった。12、24、36、48 並びに 60 か月におけるプラセボ群と plerixafor 群の OS の推定値は、それぞれ 0.85 及び 0.87、0.71 及び 0.78、0.61 及び 0.72、0.60 及び 0.68、0.56 及び 0.64 であった。5 年間の OS の評価では、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（Log rank 検定：p = 0.273、Wilcoxon 検定：p = 0.308）。
- PFS の中央値は、プラセボ群では 39 か月に到達したが、plerixafor 群では 5 年間のフォローアップ期間内では到達しなかった。12、24、36、48 並びに 60 か月におけるプラセボ群と plerixafor 群の PFS の推定値は、それぞれ 0.72 及び 0.75、0.66 及び 0.66、0.54 及び 0.58、0.48 及び 0.54、0.43 及び 0.50 であった。5 年間の PFS の評価では、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（Log rank 検定：p = 0.343、Wilcoxon 検定：p = 0.396）。
- 死亡、疾患の悪化／再発、又はすべての治療の導入をイベントのひとつとして扱った composite（triple）endpoint 解析の中央値は、プラセボ群では 28 か月に到達し、plerixafor 群では 24 か月に到達した。12、24、36、48 並びに 60 か月におけるプラセボ群と G + plerixafor 群の composite（triple）endpoint の推定値は、それぞれ 0.60 及び 0.60、0.55 及び 0.49、0.44 及び 0.41、0.38 及び 0.40、0.31 及び 0.37 であった。composite（triple）endpoint に関して、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（Log rank 検定：p = 0.702、Wilcoxon 検定：p = 0.836）。

副次評価項目は 3101 試験での治験薬投与に対する最良の反応と全再発率である。

- 全再発率はプラセボ群（35%）と plerixafor 群（33%）で同程度であった。
- 3101 試験での治験薬投与に対する最良の反応（限られた患者から収集）は、プラセボ群と plerixafor 群で類似しており、最も多く認められた反応は完全寛解であった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-3101-LTF

安全性の結果：

本治験中に治験薬は投与されなかったため、本治験の有効性評価項目である疾患の悪化又は死亡を除く安全性モニタリングは実施しなかった。

3101 試験の動員中の G-CSF と治験薬（プラセボ又は plerixafor）の曝露量は投与群別に要約した。

G-CSFによる動員については、プラセボ群、非レスキュー療法のplerixafor群及びレスキュー療法のplerixafor群における G-CSF 投与回数の平均値は、それぞれ 7.3 回、6.4 回及び 13.7 回であった。また、G-CSF の 1 日用量投与量の平均値は、それぞれ 9.6 µg/kg、9.8 µg/kg 及び 9.7 µg/kg であった。治験薬（plerixafor 又はプラセボ）については、プラセボ群、非レスキュー療法の plerixafor 群及びレスキュー療法の plerixafor 群における治験薬投与回数の平均値は、それぞれ 3.4 回、2.6 回及び 3.7 回であった。また、治験薬の 1 日用量の平均値はそれぞれ 240.3 µg/kg、240.1 µg/kg 及び 240.8 µg/kg であった。アフェレーシス日数の平均値は、プラセボ群で 3.3 日、非レスキュー療法の plerixafor 群で 2.6 日、レスキュー療法の plerixafor 群で 5.8 日であった。

全体として、G-CSF 及び治験薬の 1 日用量の平均値は 3 群で類似していた。G-CSF 投与回数、治験薬投与回数及びアフェレーシス日数の平均値及び中央値は、移植に必要な細胞数に達するためにより多くの日数が必要であったため、プラセボ群が非レスキュー療法の plerixafor 群よりも高かった。レスキュー療法の plerixafor 群では、2 つの動員を行っているため、G-CSF 投与回数の平均値及びアフェレーシス日数の平均値ともに他の 2 群に比べて高かった。

結論：

プラセボ群と plerixafor群間の臨床転帰における有意差を評価するためにデザインした本観察試験では、3101 試験における plerixafor 投与は、プラセボ投与と比較して患者の長期転帰に効果があるという結果は示されなかった。

報告書の日付：2012 年 6 月 11 日

2.14 体重 70 kg 以下の外国人非ホジキンリンパ腫患者を対象に G-CSF 併用における plerixafor 体重換算用量（0.24 mg/kg）と固定用量（20 mg）との比較試験（MOZ11809 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-7]

2.14.1 概要

表 62 - 概要（MOZ11809 試験）

治験実施計画書の識別コード：MOZ11809/MSC12830

治験の標題：

体重 70 kg 以下の非ホジキンリンパ腫患者を対象に、アフェレーシス 4 日以内での CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上の動員及び採取、並びに総全身曝露量の差について、G-CSF 併用における plerixafor の体重換算用量（0.24 mg/kg）投与と固定用量（20 mg）投与とを比較する多施設、ランダム化、比較試験

治験責任医師又は治験調整医師：

John Kuruvilla, Princess Margaret Hospita, Ontario, Canada

治験実施医療機関：7 施設（中国、韓国、米国、カナダ）

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2010 年 10 月 13 日

最後の患者の完了日：2013 年 2 月 26 日

開発のフェーズ：第 4 相（米国での Postmarketing Commitment）

目的：

主要目的

- 低体重（70 kg 以下）の非ホジキンリンパ腫（NHL）患者においては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）と併用した場合に、plerixafor の固定用量（20 mg）投与は、plerixafor の体重換算用量（0.24 mg/kg）投与に比べて、4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の目標細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上をより採取されやすいことを検討する。
- 2 つの投与レジメンにおける総全身曝露量の差を評価する。

副次目的

- アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞 2 x 10^6 cells/kg 以上の採取を達成した患者数について 2 つの投与群を比較する。
- CD34 陽性細胞の目標採取数 5 x 10^6 cells/kg 以上及び 2 x 10^6 cells/kg 以上を達成するのに要したアフェレーシスの日数について 2 つの投与群を比較する。
- 薬物動態学的（PK）及び薬力学的（PD、末梢血 CD34 陽性細胞数）プロファイルを 2 つの投与群間で

治験実施計画書の識別コード：MOZ11809/MSC12830

比較する。

- 安全性について 2 つの投与群を比較する。

治験方法：

本治験は、自家造血幹細胞移植前にアフェレーシスを受ける NHL 患者を対象とした第 4 相、多施設共同、ランダム化、比較試験であった。当該 post marketing commitment では、低体重の NHL 患者で体重換算用量投与及び固定用量投与を評価するために臨床試験を計画､実施及び結果の提出が求められた｡これは NHL 患者を対象とした主要な試験（AMD3100-3101 試験）において、低体重の NHL 患者に対する投与量に関する FDA の懸念から要請されたものである。AMD3100-3101 試験データのレビュー中に FDA により実施された解析では、アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上を達成した患者の割合について、体重 85 kg 未満の患者と 85 kg を超える患者では差があることが示唆された。本治験では、全身曝露量の差を評価し、固定用量投与（20 mg 皮下投与）と比較して、体重換算用量（0.24 mg/kg 皮下投与）を投与した際にアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞の目標採取数 5 x 10^6 cells/kg 以上を達成した患者数に違いがあるかどうかを検討した。Plerixafor の承認された標準的な体重換算用量（0.24 mg/kg 皮下投与）を参照として用いた。患者に G-CSF（10 µg/kg/day）を 4 日間皮下投与する動員レジメンを行った。ベースラインの末梢血 CD34 陽性細胞数を Day 4 の朝に測定し、その数値に基づいて患者を末梢血 CD34 陽性細胞数 10 cells/µL 未満及び 10 cells/µL 以上の層に割り付けた。Day 4 の夜の plerixafor の初回投与前に、患者は、plerixafor 0.24 mg/kg 又は 20 mg のいずれかを皮下投与するために、末梢血 CD34 陽性細胞数により 1:1 にランダム化された。

患者／被験者数：

予定：約 70 名（各群 35 名）

ランダム化：61 名（固定用量群 30 名、体重換算用量群 31 名）

投与：61 名（固定用量群 30 名、体重換算用量群 31 名）

評価：

PD：61 名（固定用量群 30、体重換算用量群 31 名）

安全性：61 名（固定用量群 30 名、体重換算用量群 31 名）

PK：61 名（固定用量群 30 名、体重換算用量群 31 名）

診断及び選択基準：

生検で NHL と判定され、自家幹細胞移植の治療を受ける予定の体重 70 kg 以下の患者。以前に移植を受けた患者又は事前の動員の試みが失敗した患者、並びに 20%を超える骨髄浸潤を有する患者は除外した。

治験実施計画書の識別コード：MOZ11809/MSC12830

治験治療

Plerixafor

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与
- 投与量／投与方法：0.24 mg/kg（体重換算用量レジメン）又は 20 mg（固定用量レジメン）を、Day 4 及び必要に応じて最大 Day 8 まで投与
- バッチ番号：068946、030735

G-CSF

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与
- 用量／投与方法：Day 1～Day 5 に 10 µg/kg1 日 1 回投与、その後、追加のアフェレーシス前に投与
- バッチ番号：該当なし

投与期間：

Day 1～Day 4 の朝に G-CSF を投与した。Day 4 の夜（アフェレーシス開始 10～11 時間前）に plerixafor を投与した。Day 5 の朝、アフェレーシスの 1 時間（±15 分）前に G-CSF を投与した。患者は、同じレジメン、すなわち、アフェレーシス開始前 10～11 時間に plerixafor の体重換算用量（0.24 mg/kg）又は固定用量（20 mg）を投与、アフェレーシスの約 1 時間前に G-CSF を投与、その後、5 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで又はアフェレーシスを最大 4 回までを継続して実施した。アフェレーシス採取物は、CD34 陽性細胞数を測定するためにその都度分析した。治験治療の継続の決定は、毎日行われる治験実施医療機関におけるアフェレーシス採取物の分析に基づき行われた。

観察期間：アフェレーシス終了時から移植まで

評価基準：

薬力学／薬物動態：

主要評価項目

- 目標とする CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上を達成した患者の割合の投与群間の差
- Plerixafor 投与後 0～10 時間の薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{1-10}）により評価した相対的な全身曝露量の投与群間の差

副次評価項目：

- アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞 2 x 10^6 cells/kg 以上に達した患者の割合
- CD34 陽性細胞 2 x 10^6 cells/kg 以上の採取に要したアフェレーシス日数
- CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上の採取に要したアフェレーシス日数
- 最大 4 回のアフェレーシスで採取された CD34 陽性細胞の合計数
- Plerixafor 投与後の経時的末梢血 CD34 陽性細胞数

治験実施計画書の識別コード：MOZ11809/MSC12830

- 追加の PK パラメータ：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）

安全性：

患者より報告された有害事象（AE）又は治験責任医師が認めた AE、バイタルサインパラメータ、並びに標準的な血液学的及び血液生化学的検査

有効性／薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中 plerixafor 濃度の測定及び CD34 陽性細胞数の測定のために、Day 4 の plerixafor 投与前、投与後 0.5、1、4 時間後、及び Day 5 の G-CSF 投与前（9～11 時間）に血液検体を採取した。血漿検体はバリデートされた液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法を用いて分析した（定量下限：plerixafor 5 ng/mL）。CD34 陽性細胞数はバリデートされたフローサイトメトリーにより治験実施医療機関及び中央検査機関で解析した。

統計手法：

有効性：

アフェレーシスの目標に達成したか否かの結果を従属変数とし、投与（体重換算用量又は固定用量）、実施国及び治験実施医療機関でのベースライン末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）を独立変数とするロジスティック回帰モデルを用い、両投与群を比較した。両側検定の有意水準は 0.05 であった。治療効果のオッズ比の 95%信頼区間を尤度比に基づく信頼区間（CI）を用いて求めた。

副次評価項目の解析については、正式な仮説検定は行わなかった。治療に対する反応性と全身曝露との関連性はロジスティック回帰モデルを用いて検討した。

薬物動態：

Plerixafor の濃度は記述統計を用いて投与群別及び採取時間に基づいた時点別に要約した。Plerixafor の PK パラメータはノンコンパートメント法を用いて評価した。

各患者の $AUC_{0\text{-}10}$ の PK 推定値から求めた全身曝露量の対数は、独立変数として投与を含めた単回帰モデルにおいて従属変数とした。このモデルから得られた最小二乗平均の差の逆対数は、体重換算用量群に対する固定用量群の曝露量の幾何平均比を表した。$AUC_{0\text{-}10}$ の対数の最小二乗平均における両投与群間の差の 90%CI の逆対数は、幾何平均比の 90%CI を表した。

安全性：

安全性の結果は投与群別に要約したが、正式な仮説検定は行わなかった。AE の因果関係は、「definitely related」、「probably related」、「possibly related」、「remote/unlikely related」、「unrelated」の区分で判定され、「definitely related」、「probably related」及び「possibly related」は因果関係ありとして、「remote/unlikely related」及び「unrelated」は因果関係なしとして取り扱った。

要約：

集団の特性：

本治験は、体重 70 kg 以下の NHL 患者を対象に国際共同で実施された。選択基準に体重の制限があることから、患者の多く（87%）は中国及び韓国で組み入れられ、米国では 5%、カナダでは 8%が組み入れられた。中央検査機関での分析の際の事情により、CD34 陽性細胞数の解析は、中央検査機関での分析結果に裏付けられた治験実施医療機関の結果を用いて行った。

治験実施計画書の識別コード：MOZ11809/MSC12830

薬力学の結果：

有効性は CD34 陽性細胞の目標数 5 x 10^6 cells/kg 以上に達した患者数により評価され、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。この両群の差は、有意水準 0.05 とした際に統計学的に有意ではなかった（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 x 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。

AUC_{0-10}により評価した主要評価項目の相対的全身曝露量については、参照用量（体重換算用量）に対する試験用量（固定用量）の平均値の相対比が 1.43（90%CI：1.32～1.54）であった。90%CI は、あらかじめ定めた同等性の限界 0.70～1.43 内には含まれなかった。固定用量群では plerixafor の曝露量が高かったが、（PK を推定した時）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。

目標とする CD34 陽性細胞 2 x 10^6 cells/kg 以上は、移植を可能とする最小必要量として世界的に受け入れられており、また、臨床的により意味のある、そしてより広く受け入れられている基準である。この目標は固定用量群（93.3%、28/30 名）及び体重換算用量群（90.3%、28/31 名）の患者で同程度の割合で達成され、AMD3100-3101 試験の結果（86.7%、130/150 名）とも同様である。

CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した時間の中央値は両群共に 3 日であった。
2 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した時間の中央値は、固定用量群で 1 日、体重換算用量群で 2 日であった。

治療に対する反応と全身曝露量の関係をグラフィカル及びロジスティック回帰モデルを用いて検討した。Plerixafor の曝露量と末梢血 CD34 陽性細胞の増加との間に注目すべき関連性は認められなかった。ロジスティック回帰モデルでは、治療に対する反応と AUC_{0-10}（又は C_{max}）により算出される全身曝露量との間に統計学的に意味のある関連性は示されなかった。

多重ロジスティック回帰モデルを用いて評価されるベースライン因子のうち、治療に対する反応性について意味のある関連性が認められた唯一のベースライン因子は、plerixafor の初回投与前 Day 4 のベースライン末梢血 CD34 陽性細胞数であった。

このことは、FDA レビューワーから指摘されたばらつきの原因が、体重換算した用量の plerixafor を投与した際の薬物動態に関連するというより､むしろ､疾患治療や末梢血CD34陽性細胞数が少ない場合のG-CSFによる動員に対する反応のように、治療前のイベントに関連があると考えられる。

安全性の結果：

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、Treatment-emergent AE（TEAE）の発現割合という点では類似しており、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 名には疾患の悪化が認められ、他の 1 名にはグレード 3 の蜂巣炎が認められた。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。

薬物動態の結果：

体重 70 kg 以下の NHL 腫患者において、plerixafor の曝露量は固定用量（20 mg）群が体重換算用量（0.24 mg/kg）群より高く、AUC_{0-10}の幾何平均値の比は 1.43 であった（90%信頼区間：1.32～1.54）。

考察及び全般的結論：

本治験は、体重 70 kg 以下の患者が plerixafor の標準的な体重換算用量レジメン（0.24 mg/kg、皮下投与）が、固定用量レジメン（20 mg、皮下投与）に比べて、アフェレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞の目標

治験実施計画書の識別コード：MOZ11809/MSC12830

採取数 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達しにくいか否かを評価するため、また、2 つの投与レジメン間での全身曝露量の差を評価するためにデザインされた。

目標とする CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合を有効性の評価項目としたが、固定用量群と体重換算用量群とでは統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.395）。Plerixafor の全曝露量（AUC_{0-10}）及び最大曝露量（C_{max}）は、体重換算用量投与に比べて固定用量投与の方が高かったが、末梢血 CD34 陽性細胞の増加倍数については両群間に大きな差は認められなかった。さらに、増加倍数と同様に、CD34 陽性細胞 2 x 10^6 cells/kg 以上を達成した患者の割合は、両投与方法とも主要試験（AMD3100-3101 試験）で見られた薬力学的結果と一致していた。

治療に対する反応と全身曝露量の関係をグラフィカル及びロジスティック回帰モデルの両方を用いて検討した。グラフに示したように、plerixafor 曝露量と末梢血 CD34 陽性細胞の増加との間に注目すべき関連性は見られなかった。ロジスティック回帰モデルでは、治療に対する反応と全身曝露量との間に意味のある関連性は認められなかった。多重ロジスティック回帰モデルで評価したベースライン因子のうち、治療に対する反応について意味のある関連性が認められた唯一のベースライン因子は、ベースラインの末梢血 CD34 陽性細胞数であった。このことは、FDA レビューワーから指摘されたばらつきの原因が、体重換算した用量の plerixafor を投与した際の薬物動態に関連するというより、むしろ、疾患治療や末梢血 CD34 陽性細胞数が少ない場合の G-CSF による動員に対する反応のように、治療前のイベントに関連があると考えられる。

CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した時間の中央値は両群共に 3 日であった。
2 x 10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した時間の中央値は固定用量群で 1 日、体重換算用量投与群で 2 日であった。

固定用量群と体重換算用量群の安全性プロファイルは、TEAE に関してはに類似していた。本治験中に未知の AE、治験治療との因果関係がある SAE、又は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。

全体的結論：

目標とする CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上を達成した患者の割合及び全身曝露量は、参照としていた体重換算用量レジメンよりも固定用量レジメンの方がわずかに高かったが、固定用量と体重換算用量の有効性について、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は類似しており、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、また、NHL 患者を対象とした主要試験（AMD3100-3101 試験）のおける体重換算用量で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。

報告書の日付：2013 年 10 月 15 日

2.14.2 安全性の評価

すべての有害事象を表 63 に示す。

表 63 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（MOZ11809 試験）

	MOZ11809			
	G + Plerixafor 20 mg (N=30)		G + Plerixafor 0.24 mg/kg (N=31)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	26 (86.7%)	10 (33.3%)	26 (83.9%)	11 (35.5%)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)
蜂巣炎	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
副鼻腔炎	0	0	1 (3.2%)	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）	0	0	2 (6.5%)	1 (3.2%)
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (3.2%)	0
血液およびリンパ系障害	7 (23.3%)	1 (3.3%)	9 (29.0%)	4 (12.9%)
貧血	5 (16.7%)	1 (3.3%)	7 (22.6%)	1 (3.2%)
血小板減少症	3 (10.0%)	0	5 (16.1%)	2 (6.5%)
リンパ球減少症	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
代謝および栄養障害	10 (33.3%)	2 (6.7%)	12 (38.7%)	3 (9.7%)
低カリウム血症	5 (16.7%)	0	7 (22.6%)	1 (3.2%)
低マグネシウム血症	4 (13.3%)	0	6 (19.4%)	0
低カルシウム血症	3 (10.0%)	2 (6.7%)	5 (16.1%)	1 (3.2%)
低リン酸血症	2 (6.7%)	0	4 (12.9%)	1 (3.2%)
水分過負荷	3 (10.0%)	0	2 (6.5%)	0
食欲減退	2 (6.7%)	0	2 (6.5%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (3.2%)	0
高尿酸血症	1 (3.3%)	0	0	0
低血糖症	1 (3.3%)	0	0	0
精神障害	4 (13.3%)	0	1 (3.2%)	0
不眠症	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0

	MOZ11809			
	G + Plerixafor 20 mg (N=30)		G + Plerixafor 0.24 mg/kg (N=31)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
不安	2 (6.7%)	0	0	0
神経系障害	8 (26.7%)	0	4 (12.9%)	0
感覚鈍麻	3 (10.0%)	0	2 (6.5%)	0
浮動性めまい	2 (6.7%)	0	2 (6.5%)	0
頭痛	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	0
無感覚	1 (3.3%)	0	0	0
単麻痺	1 (3.3%)	0	0	0
錯感覚	1 (3.3%)	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (3.2%)	0
頻脈	0	0	1 (3.2%)	0
血管障害	0	0	1 (3.2%)	0
低血圧	0	0	1 (3.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (10.0%)	0	1 (3.2%)	0
気管支痙攣	1 (3.3%)	0	0	0
呼吸困難	1 (3.3%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (3.3%)	0	0	0
胸水	0	0	1 (3.2%)	0
咽喉絞扼感	1 (3.3%)	0	0	0
胃腸障害	12 (40.0%)	0	9 (29.0%)	0
下痢	8 (26.7%)	0	4 (12.9%)	0
悪心	4 (13.3%)	0	7 (22.6%)	0
嘔吐	2 (6.7%)	0	3 (9.7%)	0
腹痛	3 (10.0%)	0	1 (3.2%)	0
腹部不快感	0	0	2 (6.5%)	0
上腹部痛	2 (6.7%)	0	0	0
便秘	1 (3.3%)	0	0	0
消化不良	1 (3.3%)	0	0	0
鼓腸	1 (3.3%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (3.3%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (3.3%)	0	0	0

	MOZ11809			
	G + Plerixafor 20 mg (N=30)		G + Plerixafor 0.24 mg/kg (N=31)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
口の錯感覚	1 (3.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (10.0%)	0	2 (6.5%)	0
冷汗	1 (3.3%)	0	0	0
紅斑	0	0	1 (3.2%)	0
寝汗	1 (3.3%)	0	0	0
そう痒症	1 (3.3%)	0	0	0
発疹	1 (3.3%)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (3.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (10.0%)	0	3 (9.7%)	0
背部痛	0	0	2 (6.5%)	0
骨痛	2 (6.7%)	0	0	0
筋肉痛	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (26.7%)	0	7 (22.6%)	0
カテーテル留置部位出血	4 (13.3%)	0	2 (6.5%)	0
疼痛	3 (10.0%)	0	1 (3.2%)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	0
無力症	0	0	2 (6.5%)	0
胸部不快感	2 (6.7%)	0	0	0
注射部位紅斑	1 (3.3%)	0	0	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (3.2%)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (3.2%)	0
穿刺部位出血	0	0	1 (3.2%)	0
発熱	0	0	1 (3.2%)	0
臨床検査	17 (56.7%)	9 (30.0%)	12 (38.7%)	6 (19.4%)
血小板数減少	14 (46.7%)	8 (26.7%)	8 (25.8%)	6 (19.4%)
白血球数増加	4 (13.3%)	0	4 (12.9%)	0
リンパ球数減少	4 (13.3%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (13.3%)	0	2 (6.5%)	0
ヘマトクリット減少	1 (3.3%)	0	3 (9.7%)	0
単球数増加	2 (6.7%)	0	2 (6.5%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0

	MOZ11809			
	G + Plerixafor 20 mg (N=30)		G + Plerixafor 0.24 mg/kg (N=31)	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3%)	0	2 (6.5%)	0
赤血球数減少	2 (6.7%)	0	1 (3.2%)	0
国際標準比増加	2 (6.7%)	0	0	0
総蛋白減少	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
血中アルブミン減少	1 (3.3%)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (3.2%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.3%)	0	0	0
血中リン増加	0	0	1 (3.2%)	0
血中尿酸減少	0	0	1 (3.2%)	0
ヘモグロビン減少	1 (3.3%)	0	0	0
リンパ球百分率減少	1 (3.3%)	0	0	0
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (3.3%)	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (3.2%)	0
総蛋白	1 (3.3%)	0	0	0
赤血球分布幅増加	1 (3.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.3%)	0	1 (3.2%)	0
挫傷	0	0	1 (3.2%)	0
引っかき傷	1 (3.3%)	0	0	0
創部分泌	1 (3.3%)	0	0	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 15.1 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_j_11809.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_11809_i.rtf (30JUN2016 - 8:08)

2.15 外国人多発骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象にG-CSF併用におけるplerixaforの有効性及び安全性を検討した第2相クロスオーバー試験（AMD3100-2101試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-1]

2.15.1 概要

表 64 - 概要（AMD3100-2101試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2101

治験の標題：

多発性骨髄腫（MM）患者及び非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象に、G-CSF単独による動員とplerixafor及びG-CSFの併用による動員のクロスオーバー法を用いた末梢血CD34陽性細胞の採取数の比較検討

治験責任医師又は治験調整医師：

N. Flomenberg, MD, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA;

J. Liesveld, MD, University of Rochester, Rochester, NY;

J. DiPersio, MD, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO;

D. Vesole, MD, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI;

J. McCarty, MD, Medical College of Virginia, Richmond, VA;

S. Rowley, MD, Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ.

治験実施医療機関：6施設（米国）

公表文献：

Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. Blood. 2005 Sep 1; 106(5):1867-74.

治験期間：

最初の患者の組入れ日（同意取得日）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の患者の完了日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第2相

目的：

主要目的：

Plerixaforと顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の併用（G + plerixafor）による動員後に採取した前駆細胞数（CD34陽性細胞数、cells/kg）をG-CSF単独（G単独）による動員後に採取した前駆細胞数と比べて、その差を検討する。

副次目的：

1. 各動員レジメンにおいて、移植に必要なCD34陽性細胞の目標数 5 x 10^6 cells/kg以上の採取に必

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2101

要なアフェレーシス日数を評価する。

2. 多核白血球（PMN）の生着成功率を推定し、移植から生着までの日数を推定する。

治験方法：

本治験は、plerixafor の有効性及び安全性を評価する多施設共同、オープンラベル、クロスオーバー試験であった。

本治験は、スクリーニング期、初回投与期、休薬期、クロスオーバー期、大量化学療法と移植期、フォローアップ期の期間で構成された。

本治験開始後、一部の治験デザインを変更した。重要な変更のうち 2 つは、1）G-CSF 導入日数を 3 日から 4 日に増加、2）plerixafor の用量を 160 μg/kg から 240 μg/kg に増加であった（治験実施計画書 Amendment 3）。その結果、患者 25 名中 8 名は、3 日間の G-CSF 導入と plerixafor 160 μg/kg 投与のみが行われた。その他の重要な変更は投与群のランダム化の中止であった（治験実施計画書 Amendment 4）。登録された最初の 12 名は、G-CSF のみの投与（G 単独群）又は G-CSF と plerixafor の併用投与（G + plerixafor 群）のいずれかにランダム化された。しかし、初回動員として G + plerixafor を投与され、採取に成功した最初の 4 名は、G 単独による動員レジメンでは移植に必要な CD34 陽性細胞の目標最小数（2 x 10^6 cells/kg 以上）を達成できなかった。そのため、順序効果の懸念から、本治験は、患者には初回投与として G-CSF のみ（G 単独）を投与するよう改訂された。また、フォローアップの期間が 6 か月から 12 か月に延長された（治験実施計画書 Amendment 6）。なお、以下に記載した試験デザインは、本治験に登録された患者の約半数に適用されたものである。

スクリーニング後、適格患者は初回投与期を開始した。1 日量として G-CSF 10 μg/kg が 4 日間投与され、5 日目に G-CSF（10 μg/kg）の投与後、アフェレーシスを行った。G-CSF 投与とその後のアフェレーシス実施は、連続 4 日間まで、若しくは CD34 陽性細胞が目標数である 5 x 10^6 cells/kg 以上を採取できるまでのいずれか早い方の日まで繰り返された。最終アフェレーシスの実施後、13～16 日の休薬期を設け、その期間は G-CSF を投与しなかった。休薬期後、患者はクロスオーバー期に移行した。クロスオーバー期では、1 日量として G-CSF 10 μg/kg が 4 日間投与され、翌日 plerixafor 240 μg/kg 及び G-CSF 10 μg/kg を投与、そして 6 時間後にアフェレーシスを行った。plerixafor と G-CSF の投与は、連続 4 日間まで、若しくは CD34 陽性細胞が目標数である 5 x 10^6 cells/kg 以上を採取できるまでのいずれか早い方の日まで繰り返された。

各動員レジメン中、循環血中 CD34 陽性細胞及び採取された CD34 陽性細胞数を測定するために、静脈血及びアフェレーシスにより得られた検体を収集した。

患者は、最終アフェレーシスの 24 時間後に安全性評価のために実施医療機関を来院し、最終アフェレーシス後 14 日以内に連続して 1～6 日間の大量化学療法を受けた。その後、各実施医療機関の標準手順法に従い、G + plerixafor 動員で得られた造血幹細胞を移植した。

移植後、PMN 及び PLT の生着について患者を観察した。白血球、PMN 及び PLT の測定結果を移植時から移植後 30 日まで記録した。PMN 及び PLT の回復日も記録した。移植後 3 か月及び 6 か月に患者の医学的状態を記録するため、また、移植後 12 か月では患者の医学的状態及び移植細胞の定着を記録するために電話によるフォローアップを行った。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2101

患者／被験者数：

予定：24 名（MM 患者又は NHL 患者）

ランダム化：25 名（MM 患者：10 名、NHL 患者：15 名）

投与：25 名（MM 患者：10 名、NHL 患者：15 名）

評価：

有効性：25 名（MM 患者：10 名、NHL 患者：15 名）

安全性：25 名（MM 患者：10 名、NHL 患者：15 名）

診断及び選択基準：

すべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しない患者を本治験の参加に適格とした。すべての患者から署名された同意文書を得た。

選択基準：

- 年齢 18 歳～70 歳
- MM 又は NHL と診断された患者
- 1 回目又は 2 回目の部分寛解又は完全寛解にある患者
- 以前に実施した化学療法が3レジメンまでの患者(サリドマイド及びデカドロン®は化学療法としない)
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 の患者
- 前化学療法によるすべての急性毒性から回復している患者
- 白血球数 > 3.0 x 10^9/L の患者
- 好中球数（ANC） > 1.5 x 10^9/L の患者
- 血小板数 > 100 x 10^9/L の患者
- 血清クレアチニン ≤ 2.2 mg/dL の患者
- 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）及び総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満の患者
- 左室駆出率 > 45%（通常の心エコー図又はマルチゲート式血管造影図）の患者
- 肺の一酸化炭素拡散能（DLCO）> 45%
- 努力性呼気 1 秒量（FEV_1）>50%（予測値）の患者
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陰性の患者
- 妊娠の可能性がある女性で、承認された避妊法を用いることに同意している患者

除外基準：

- 治験責任医師により、治療による合併症のリスクが高まると判断された併発症のある患者
- 事前の化学療法により急性疾患が残っている患者
- 脳転移又はがん性髄膜炎を有する患者
- 急性感染症を有する患者

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2101

- 発熱（> 38°C/100.4°F）している患者
- 高カルシウム血症（基準値上限より 1 mg/dL を超える）の患者
- 妊娠検査で陽性の女性患者
- 授乳中の女性患者
- 適切な避妊法を使用する意思がない妊娠可能な患者
- 実体重が理想体重の 150%を超える患者
- 本治験登録前 21 日以内に Neulasta®（ペグフィルグラスチム）を投与された患者
- 本治験登録前 1 週間以内に他のサイトカインを投与された患者
- 登録から移植までに臨床状態又は検査値が悪化した患者（そのため選択基準を満たさなくなった患者）

治験治療

Plerixafor

- 剤型：注射剤（10 mg/mL）
- 投与経路：皮下投与（腹部）
- 用量：160 µg/kg 又は 240 µg/kg
- バッチ番号：31288

G-CSF 製剤（Neupogen®）

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与（腹部）
- 用量：10 µg/kg
- バッチ番号：該当なし

投与期間／観察期間：

- **G-CSF 導入期**：
  初回投与期開始前に G-CSF 導入期として G-CSF 10 µg/kg を 4 日間投与した。休薬後、クロスオーバー期開始前に、クロスオーバーG-CSF 導入期として G-CSF 10 µg/kg を 4 日間投与した。治験実施計画書 Amendment 3 の発効前に登録された 25 名のうち最初の 8 名は、各治療期の前の G-CSF 導入期間が 3 日間のみであった。なお、これらの 8 名のうち 1 名（患者番号 [redacted]）は、治験実施計画書違反として 4 日間の G-CSF 導入を受けていた。
- **初回投与期**：
  18 名の患者は G-CSF 10 µg/kg が最大 4 日間投与された。7 名には G-CSF 10 µg/kg + plerixafor（5 名は 160 µg/kg、2 名は 240 µg/kg）を最大 4 日間投与された。各投与日の治験薬投与 6 時間後にアフェレーシスを実施した。
- **クロスオーバー期**：
  18 名の患者は G-CSF 10 µg/kg + plerixafor（3 名は 160 µg/kg、15 名は 240 µg/kg）が最大 4 日間投与された。7 名には G-CSF 10 µg/kg を最大 4 日間投与した。各投与日の治験薬投与 6 時間後にアフェレーシスを実施した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2101

評価基準：

有効性：

アフェレーシスで採取された CD34 陽性細胞数（cells/kg）、CD34 陽性細胞の目標数 5 x 10^6 cells/kg 以上の採取に必要なアフェレーシスの日数、PMN の生着の有無と生着までの期間、PLT の生着の有無と生着までの期間、末梢血 CD34 陽性細胞数、移植細胞の定着

安全性：

有害事象（AE）、身体所見、バイタルサイン、注射部位の評価、併用薬、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査、女性の妊娠検査）

統計手法：

有効性：

主要解析は、併合した全患者、すべての用量群、疾患群及び順序を中心に、G + plerixafor の投与レジメン中にアフェレーシス採取物と G 単独投与レジメン中にアフェレーシス採取物とを比較検討した。投与効果は、同一患者における 2 つのレジメン間の差として算出した。

連続変数については、2 つの動員レジメンにおける同一患者内の差を、対応のある t 検定（paired t-test）を用いたパラメトリックな解析とウィルコクソンの符号順位検定を用いたノンパラメトリックな解析を行った。

両側検定において p 値 0.05 以下を統計学的に有意であると判定することとし、有効性主要パラメータ（G + plerixafo 投与レジメンと G 単独投与レジメンにおける CD34 陽性細胞の合計採取数の差）のみ、「全患者」の欄に便宜的に示した。すべての検定の p 値は、多重性を考慮に入れた補正を行わずに示された。患者数が限定されていたため、比較のための他の統計解析は実施しなかった。

有効性主要評価項目は、蛍光活性化細胞選別（FACS）解析で計測した時のアフェレーシスによる CD34 陽性細胞の合計採取数であった。副次評価項目は、1）CD34 陽性細胞の目標数（5 x 10^6 cells/kg 以上及び 2 x 10^6 cells/kg 以上）に達するまでの日数、及び、2）PMN の生着の有無及び生着までの日数であった。探索的評価項目は、1）PLT の生着の有無及び生着までの日数、2）末梢血 CD34 陽性細胞数、及び、3）移植細胞の定着であった。

安全性：

安全性評価項目は、治験薬投与のモニタリング、AE、安全性に関する臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び併用薬であった。

Plerixafor が投与されたすべての患者について AE を要約し､すべての AE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 10.0 を用いてコード化した。AE を一覧表に示し要約した。各器官の AE の発現割合は、疾患別及び疾患を問わず全体に対して、それぞれ重症度別、治験治療との因果関係別に要約した。因果関係は、「definitely related」、「probably related」、「possibly related」、「probably not related」及び「not related」の区分で判定され、「definitely related」、「probably related」及び「possibly related」は因果関係ありとして、「probably not related」及び「not related」は因果関係なしとして取り扱った。

治験治療下に発現した AE を解析した。G-CSF 又は plerixafor のいずれが先に投与されても、事象の発現日時が治験治療開始以降である事象は、治験治療下で発現した AE とした。発現時刻が不明の場合は、発現日のみを用いて治験治療下の発現かどうかを判断した。治験治療下で発現した AE のみを要約表に含め、すべての事象は一覧表に示した。

AE は治験全体を通しての集計と以下に定義した 3 つ期間に分けて集計した。

- Period 1 : G-CSF による動員初日から 1 回目の移植のための大量化学療法前日までとし、G-CSF 投与、

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2101

plerixafor 投与及びこれらの動員レジメンの間の休薬期間を含めた。患者が当該期間に受けた前アフェレーシスレジメン（G + plerixafor 対 G 単独）を考慮し、当該期間を更に 2 つに分けた。

- Period 2：大量化学療法実施日から、1 回目の移植後の PMN 又は PLT の生着日のうちいずれか遅い方まで
- Period 3：1 回目の移植の生着日から 12 か月のフォローアップ終了時まで

AE が発現した患者の数は、重症度別及び治験治療との因果関係別に要約した。同じ AE が 2 回以上発現した患者については、重症度が最も重い事象のみを重症度別の集計に用い、最も治験治療との関連性が強い事象を因果関係別の集計に用いた。重篤な有害事象（SAE）、死亡及び治験中止に至った AE も表に示した。

臨床検査は、それぞれの動員レジメン時及び最終来院時の実測値及びベースラインからの変化を要約した。一覧表には実施医療機関と中央検査機関のデータの両方を示した。アフェレーシス採取物のパラメータについては中央検査機関（Esoterix）のデータを解析し、他の臨床検査パラメータは実施医療機関のデータを要約した。臨床検査パラメータに対してベースライン（治験治療としての治験薬初回投与前に採取／測定された値）からの変化を算出した。算出にあたり、投与前値は投与期間中のベースラインと定義した。2 回目の動員の投与前値を 2 回目の動員における投与期間中のベースラインとした。移植後の臨床検査データは一覧表にのみ示した。

要約：

集団の特性：

NHL 患者 15 名及び MM 患者 10 名が本治験に登録され、うち、56.0%（14/25 名）は男性であった。患者の多くは白人で（76.0%、19/25 名）、年齢の中央値は 60.0 歳であった。

有効性：

主要目的は、G + plerixafor による動員レジメン後に採取された前駆細胞数（体重 1 kg あたりの CD34 陽性細胞数）を G 単独による動員レジメン後の細胞数と比較したときの差を評価することであった。有効性の主要評価項目は、FACS 解析で測定した、アフェレーシスによる CD34 陽性細胞の合計採取数であった。NHL 患者（15 名）においては、G + plerixafor レジメンでの CD34 陽性細胞の合計採取数の平均値は 5.8×10^6 cells/kg であったが、G 単独レジメンでは 2.8×10^6 cells/kg であった（$p = 0.011$、paired t-test）。MM 患者（10 名）においては、G + plerixafor レジメンでの CD34 陽性細胞の合計採取数の平均値は 10.4×10^6 cells/kg であったが、G 単独レジメンでは 6.3×10^6 cells/kg であった（$p < 0.001$、paired t-test）。両疾患群を併合（25 名）すると、G + plerixafor レジメンでの CD34 陽性細胞の合計採取数の平均値は 7.7×10^6 cells/kg であったのに対し、G 単独レジメンでは 4.2×10^6 cells/kg であった（$p < 0.001$、paired t-test）。

全体として、CD34 陽性細胞の目標数 5×10^6 cells/kg 以上に達したのは、G + plerixafor による動員では 80.0%（20/25 名、NHL 患者 66.7%［10/15 名］、MM 患者 100.0%［10/10 名］）であったのに対し、G 単独による動員では 32.0%（8/25 名、NHL 患者 20.0%［3/15 名］、MM 患者 50.0%［5/10 名］）であった。最小低移植細胞数である 2×10^6 cells/kg 以上に到達したのは、G + plerixafor レジメンでは 100%（25/25 名）であったのに対し、G 単独レジメンでは 64.0%（16/25 名）であった。また、G 単独レジメンで CD34 陽性細胞の動員が不十分であった 9 名は、G + plerixafor レジメンにより造血幹細胞移植に必要な CD34 陽性細胞数に達することができた。

CD34 陽性細胞の目標細胞数（5×10^6 cells/kg 以上）及び移植に必要な最小細胞数（2×10^6 cells/kg 以上）に達するまでの日数は、G 単独レジメンでこれらの目標数に達しなかった患者がかなり多かったことから、G + plerixafor レジメンとの正確な比較はできなかった。そのため、総括報告書に記載した結果は、各レジメンにおいて目標数に到達した 1 日当たりの患者数に重点を置いた。全体として、アフェレーシス初日に目標細胞数に達したのは、G + plerixafor レジメンでは 36.0%（9/25 名、NHL 患者 33.3%［5/15 名］、MM

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2101

患者 40.0%［4/10 名］）であったのに対し、G 単独レジメンでは 8.0%（2/25 名、MM 患者 20.0%［2/10 名］）であった。アフェレーシス 2 日目では、G + plerixafor レジメンで更に 6 名（NHL 患者 3 名、MM 患者 3 名）が目標細胞数に達したのに対し、G 単独レジメンでは 2 名（NHL 患者 1 名、MM 患者 1 名）であった。すなわち、アフェレーシスを 2 日実施した後に目標細胞数に達した患者は、G + plerixafor レジメンでは 60.0%（15/25 名、NHL 患者 53.3%［8/15 名］、MM 患者 70.0%［7/10 名］）であったのに対し、G 単独レジメンでは 16.0%（4/25 名、NHL 患者 6.7%［1/15 名］、MM 患者 30.0%［3/10 名］）であった。同様に、アフェレーシスの初日に CD34 陽性細胞が移植に必要な最小細胞数 2 x 10^6 cells/kg 以上に達した患者は、G + plerixafor レジメンでは 56.0%（14/25 名、NHL 患者 46.7%［7/15 名］、MM 患者 70.0%［7/10 名］）であったのに対し、G 単独レジメンでは 20.0%（5/25 名、NHL 患者 13.3%［2/15 名］、MM 患者 30.0%［3/10 名］）であった。アフェレーシスを 2 日実施した後に移植に必要な最小細胞数に達した患者は、G + plerixafor レジメンでは 100%（25/25 名）であったのに対し、G 単独レジメンでは 64.0%（16/25 名、NHL 患者 46.7%［7/15 名］、MM 患者 90.0%［9/10 名］）であった。

登録した患者 25 名すべてに移植が実施された。合計 26 件の移植（NHL 患者 15 件、MM 患者 11 件）を行い、そのうち 20 件（NHL 患者 11 件、MM 患者 9 件）は G + plerixafor レジメンで得られたアフェレーシス採取物を用いて実施した。G 単独及び G + plerixafor 投与後のアフェレーシスでプールした細胞を移植した 5 名については、中央検査機関による CD34 陽性細胞数の算出から、G + plerixafor の動員レジメンで移植に必要な最小低細胞数（2 x 10^6 cells/kg 以上）に達した。これらの患者のうち 4 名については、実施医療機関で測定した CD34 陽性細胞数が G + plerixafor による動員で 2 x 10^6 cells/kg 未満であることが示唆されたため、両動員レジメンでプールしたアフェレーシス採取物を移植に用いることとした。1 名（患者番号 [redacted]）については、G + plerixafor による動員で採取した細胞が間違った方法で解凍されたため、G 単独による動員で採取された細胞を追加で移植に用いた。評価可能な 20 件の移植のすべてで PMN が生着した。20 件中 19 件は（95.0%、NHL 患者 10 件、MM 患者 9 件）は、移植後 12 日目までに生着し、生着までの日数の中央値は 10.5 日であった。評価可能な移植 20 件中 19 件（NHL 患者 10/11 件、MM 患者 9/9 件）では PLT が生着した。1 名（患者番号 [redacted]）は、PMN は生着後で、PLT の生着前に敗血症のため死亡した。

循環末梢血中 CD34 陽性細胞数について、plerixafor の初回投与前から初回アフェレーシス前（初回投与後 6 時間）までの増加倍数の中央値は NHL 群で 3.7 倍、MM 群で 2.3 倍、全患者では 2.9 倍であった。

12 か月時点の定着データが得られた評価可能な患者 14 名すべてで移植細胞の定着が認められた。フォローアップ不能な 4 名では、最終確認時で生着不全の兆候は認められなかった。

本治験では、NHL 群及び MM 群共に、アフェレーシスにより、より多くの CD34 陽性細胞を収集するには、G + plerixafor による動員レジメンの方が G 単独による動員レジメンより有効であった。また、両群共に、G 単独による動員レジメンに比べ、G + plerixafor による動員レジメンの方がより少ないアフェレーシス日数で移植に必要な目標細胞数及び最小細胞数に達した患者が多かった。G + plerixafor で動員されたアフェレーシス採取物を用いた移植では、PMN の生着率は 100%、生着までの日数（中央値）は 10.5 日であった。

安全性の結果：

本治験期間中、25 名の患者全員に 1 件以上の AE が発現した。

G + plerixafor 及び G 単独による動員レジメンから投与／アフェレーシスまでの期間（Period 1）においては、25 名全員に（100%、25/25 名）に 1 件以上の AE が認められた。軽度の AE は患者の 52.0%（13/25 名）に、中等度の AE は 40.0%（10/25 名）に、重度の AE は 8.0%（2/25 名）に認められた。G + plerixafor 投与期間中に発現した重度の AE（腹痛、患者番号 [redacted]）の 1 事象のみが治験治療と因果関係ありと判断された。また、1 名（患者番号 [redacted]）に生命を脅かす AE（頸静脈血栓症）が認められた。25 名中 14 名（56%）には因果関係がある（possibly、probably、definitely）AE が認められた。

Period 1 の G + plerixafor による動員、投与／アフェレーシス中に、患者の 96.0%（24/25 名）に 1 件以上の AE が認められ、軽度の AE は 64.0%（16/25 名）に、中等度の AE は 24.0%（6/25 名）に、重度の AE

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2101

は 8.0%（2/25 名）に認められた。生命を脅かす AE は認められなかった。患者の 56%（14/25 名）には治験薬に関連する（possibly、probably、definitely）AE が発現した。

Period 1 の G 単独による動員、投与／アフェレーシス中に、患者の 96.0%（24/25 名）に 1 件以上の AE が認められた。軽度の AE は患者の 60.0%（15/25 名）に、中等度の AE は 32.0%（8/25 名）に、重度の AE（因果関係なし）は 4.0%（1/25 名）に認められた。1 名（患者番号 [redacted]）に生命を脅かす AE（頸静脈血栓症）が認められた。25 名中 2 名（8.0%）にのみに因果関係がある（possibly、probably、definitely）AE が認められた。

化学療法から生着までの期間（Period 2）では、移植後 30 日以内に発現した SAE のみを報告することとした。25 名中 2 名（8.0%）の患者に 3 件の SAE が認められた。治験責任医師は、いずれの事象も重度で、治験治療との因果関係はないと判断した。

生着からフォローアップ期まで（Period 3）は、移植後 30 日以内に発現した SAE のみを報告することとした。25 名中 2 名（8.0%）の患者に 2 件の SAE がに認められ（注：1 件は規定された報告期間外で報告された）。治験責任医師は、両事象とも重度で、治験治療との因果関係はないと判断した。

Period 1 の G + plerixafor レジメン中に、発現割合が 5%を超えた AE は、骨痛（60.0%）、下痢（36.0%）、錯感覚（36.0%）、注射部位紅斑（28.0%）、口の錯感覚（24.0%）、悪心（20.0%）、筋痙縮（20.0%）、頭痛（20.0%）、疲労（20.0%）、注射部位内出血（16.0%）、低カルシウム血症（16.0%）、不眠症（12.0%）、浮動性めまい（12.0%）、四肢痛（12.0%）、カテーテル留置部位紅斑（8.0%）、鼓腸（8.0%）、呼吸困難（8.0%）、菌血症（8.0%）、低マグネシウム血症（8.0%）、挫傷（8.0%）、末梢性浮腫（8.0%）、腹痛（8.0%）及び低カリウム血症（8.0%）であった。

Period 1 の G 単独レジメン中に、発現割合が 5%を超えた AE は、錯感覚（32.0%）、骨痛（28.0%）、疲労（28.0%）、背部痛（20.0%）、下痢（12.0%）、口の錯感覚（12.0%）、咳嗽（12.0%）、筋痙縮（8.0%）、頭痛（8.0%）低カルシウム血症（8.0%）、四肢痛（8.0%）、末梢性浮腫（8.0%）、腹痛（8.0%）、低カリウム血症（8.0%）、無力症（8.0%）、便秘（8.0%）、頚部痛（8.0%）及び発疹（8.0%）であった。

本治験中に、25 名中 6 名（24.0%）の患者に 9 件の SAE が認められた。SAE のうち 1 件は治験実施計画書に規定した SAE 報告期間外で報告されたが、データベースに含め、総数に含めた。すべての SAE は治験責任医師により治験治療との因果関係はないと判断された。Period 1（投与／アフェレーシス期）で報告された 4 件中 3 件の SAE は plerixafor の投与前に発現し、他の 1 件は Period 1 の G 単独レジメン中に発現した。SAE として報告された生着不全はなかった。

1 名（患者番号 [redacted]）には plerixafor を 1 回投与（初回投与）した後に治験薬投与の中止に至った AE（菌血症、咳嗽及び咽頭紅斑）が認められた。当該患者は、後続のアフェレーシスを行い、1 回のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の目標数を達成した。当該患者は治験（12 か月のフォローアップ来院まで）を完了した。

本治験中に 1 名の死亡が報告された。当該患者（患者番号 [redacted]）は、移植後の PMN 生着が認められた後、PLT 生着の前に敗血症により死亡した。

本治験において、安全性に関する臨床検査所見では臨床的な懸念は示されなかった。個々の変動は見られたが投与及び疾患群に関連した傾向は認められなかった。バイタルサイン及び身体所見について臨床的に意味のある所見は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2101

結論：

本治験は、NHL 患者及び MM 患者を対象に、G-CSF と plerixafor の併用による動員レジメン後のアフェレーシスで採取された CD34 陽性細胞数を G-CSF 単独による動員レジメン後と比較する、多施設共同、オープンラベル、第 2 相クロスオーバー試験であった。本治験の結果から以下の結論が得られた。

- NHL 及び MM の両疾患群ともに、アフェレーシスによる CD34 陽性細胞の総採取数及び 1 日の平均採取数は、G + plerixafor による動員レジメンの方が G 単独による動員レジメンより多く、有効であった。
- CD34 陽性細胞の目標細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上及び最小細胞数 2 x 10^6 cells/kg 以上に達した患者数は、G + plerixafor による動員レジメンを行った患者の方が G 単独による動員レジメンを行った患者より多かった。
- G 単独による CD34 陽性細胞の動員が不十分であった 9 名の患者に対して、plerixafor は造血幹細胞移植に十分な CD34 陽性細胞数の採取を可能とし、臨床的に意味のある有益性を示した。
- NHL 及び MM の両疾患群ともに、G 単独レジメンに比べ、G + plerixafor レジメンの方が、より少ないアフェレーシス日数で目標細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上及び最小細胞数 2 x 10^6 cells/kg 以上の採取に達する患者数が多かった。
- G + plerixafor により動員された細胞を用いた移植では、PMN 生着率は 100%、PLT の生着率は 95%であった（1 名の患者［患者番号 [redacted]］は PMN の生着が遅延し、PLT の生着前に敗血症により死亡した）。
- G + plerixafor 投与により末梢血 CD34 陽性細胞数が、初回投与日の plerixafor 投与前からアフェレーシス実施前までに、2.9 倍（中央値）に増加した。この増加は、アフェレーシスでの採取が成功したことを示す末梢血 CD34 陽性細胞数であった。
- 12 か月までフォローアップしたすべての患者で移植細胞の定着が認められた。
- Plerixafor 投与に関連したもっともよく見られた AE 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。治験治療との因果関係がある SAE は認められなかった。
- バイタルサイン及び安全性に関する臨床検査パラメータについて、G + plerixafor による明らかな有害作用は認められなかった。

本治験では、NHL 及び MM の両疾患群ともに、G + plerixafor による動員レジメンは、G 単独による動員レジメンに比べ、CD34 陽性細胞の採取数が多く、より少ない日数で CD34 陽性細胞の目標細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上及び最小低細胞数 2 x 10^6 cells/kg 以上に達し、より有効であった。G + plerixafor による動員レジメンの臨床的有益性は、G 単独投与による造血幹細胞の動員が不十分であった患者に対しても、移植に必要な最小数の CD34 陽性細胞を採取できることであった。安全性データから、動員及び CD34 陽性細胞の採取のための G-CSF と plerixafor の併用が、自家造血幹細胞移植を受ける NHL 患者及び MM 患者に対して良好な忍容性を示すことが示唆された。

報告書の日付：2008 年 2 月 14 日

2.15.2 安全性の評価

すべての有害事象を表 65 、表 66 、表 67 、表 68 、表 69 に示す。

表 65 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（MM 患者、AMD3100-2101 試験 Period 1）

	MM			
	G + Plerixafor (N=10)		G (N=10)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	10 (100%)	0	9 (90.0%)	0
感染症および寄生虫症	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
菌血症	1 (10.0%)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (10.0%)	0
代謝および栄養障害	2 (20.0%)	0	2 (20.0%)	0
低カルシウム血症	1 (10.0%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (10.0%)	0	2 (20.0%)	0
低マグネシウム血症	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
低リン酸血症	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
精神障害	2 (20.0%)	0	0	0
不眠症	2 (20.0%)	0	0	0
神経系障害	4 (40.0%)	0	7 (70.0%)	0
頭痛	3 (30.0%)	0	1 (10.0%)	0
錯感覚	2 (20.0%)	0	4 (40.0%)	0
浮動性めまい	1 (10.0%)	0	0	0
傾眠	1 (10.0%)	0	0	0
味覚異常	0	0	1 (10.0%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (10.0%)	0
心臓障害	1 (10.0%)	0	0	0
頻脈	1 (10.0%)	0	0	0
血管障害	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
潮紅	1 (10.0%)	0	0	0
血腫	0	0	1 (10.0%)	0

	MM			
	G + Plerixafor (N=10)		G (N=10)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0%)	0	3 (30.0%)	0
呼吸困難	1 (10.0%)	0	0	0
上気道うっ血	1 (10.0%)	0	0	0
咳嗽	0	0	2 (20.0%)	0
鼻出血	0	0	1 (10.0%)	0
胃腸障害	7 (70.0%)	0	4 (40.0%)	0
下痢	3 (30.0%)	0	1 (10.0%)	0
口の錯感覚	3 (30.0%)	0	2 (20.0%)	0
便秘	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
悪心	1 (10.0%)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (10.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
斑状出血	1 (10.0%)	0	0	0
発疹	0	0	1 (10.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (60.0%)	0	5 (50.0%)	0
骨痛	5 (50.0%)	0	4 (40.0%)	0
筋痙縮	1 (10.0%)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (10.0%)	0	0	0
頚部痛	1 (10.0%)	0	0	0
背部痛	0	0	1 (10.0%)	0
腎および尿路障害	1 (10.0%)	0	0	0
尿路結石	1 (10.0%)	0	0	0
血尿	1 (10.0%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	7 (70.0%)	0	6 (60.0%)	0
末梢性浮腫	2 (20.0%)	0	1 (10.0%)	0
カテーテル合併症	1 (10.0%)	0	0	0
カテーテル留置部位分泌物	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (10.0%)	0	0	0
胸痛	1 (10.0%)	0	0	0
悪寒	1 (10.0%)	0	0	0

	MM			
	G + Plerixafor (N=10)		G (N=10)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
疲労	1 (10.0%)	0	4 (40.0%)	0
注射部位紅斑	1 (10.0%)	0	0	0
疼痛	1 (10.0%)	0	0	0
発熱	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
無力症	0	0	1 (10.0%)	0
臨床検査	0	0	2 (20.0%)	0
血中カリウム減少	0	0	1 (10.0%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (10.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0
口腔内損傷	1 (10.0%)	0	0	0
挫傷	0	0	1 (10.0%)	0
切開部位紅斑	0	0	1 (10.0%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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
Note: The patient [redacted] who had nausea with unknown severity was counted into all grade.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2101_1mm_i.rtf (27AUG2015 - 12:31)

表 66 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（NHL 患者、AMD3100-2101 試験 Period 1）

	NHL			
	G + Plerixafor (N=15)		G (N=15)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	14 (93.3%)	2 (13.3%)	15 (100%)	2 (13.3%)
感染症および寄生虫症	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
菌血症	1 (6.7%)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (6.7%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (6.7%)	0
貧血	0	0	1 (6.7%)	0
代謝および栄養障害	5 (33.3%)	0	3 (20.0%)	0
低カルシウム血症	3 (20.0%)	0	2 (13.3%)	0
脱水	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
低カリウム血症	1 (6.7%)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (6.7%)	0	0	0
精神障害	2 (13.3%)	0	0	0
不眠症	1 (6.7%)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (6.7%)	0	0	0
神経系障害	9 (60.0%)	0	6 (40.0%)	0
錯感覚	7 (46.7%)	0	4 (26.7%)	0
浮動性めまい	2 (13.3%)	0	1 (6.7%)	0
頭痛	2 (13.3%)	0	1 (6.7%)	0
心臓障害	0	0	2 (13.3%)	0
徐脈	0	0	1 (6.7%)	0
動悸	0	0	1 (6.7%)	0
血管障害	2 (13.3%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
血腫	1 (6.7%)	0	0	0
ほてり	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
頚静脈血栓症	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

	NHL			
	G + Plerixafor (N=15)		G (N=15)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (20.0%)	0	2 (13.3%)	0
咳嗽	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
呼吸困難	1 (6.7%)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (6.7%)	0	0	0
咽頭紅斑	1 (6.7%)	0	0	0
気道うっ血	0	0	1 (6.7%)	0
くしゃみ	0	0	1 (6.7%)	0
胃腸障害	10 (66.7%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	0
下痢	6 (40.0%)	0	2 (13.3%)	0
悪心	4 (26.7%)	0	1 (6.7%)	0
口の錯感覚	3 (20.0%)	0	1 (6.7%)	0
腹痛	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
鼓腸	2 (13.3%)	0	0	0
消化不良	1 (6.7%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (6.7%)	0	0	0
便秘	0	0	1 (6.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)	0
紅斑	1 (6.7%)	0	0	0
点状出血	1 (6.7%)	0	0	0
発疹	0	0	1 (6.7%)	0
乾皮症	0	0	1 (6.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (73.3%)	2 (13.3%)	9 (60.0%)	0
骨痛	10 (66.7%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)	0
筋痙縮	4 (26.7%)	0	2 (13.3%)	0
四肢痛	3 (20.0%)	0	2 (13.3%)	0
背部痛	1 (6.7%)	0	4 (26.7%)	0
筋骨格痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
頚部痛	0	0	2 (13.3%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
血尿	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	NHL G + Plerixafor (N=15) All grades	 Grade ≥3	 G (N=15) All grades	 Grade ≥3
生殖系および乳房障害	0	0	1 (6.7%)	0
骨盤痛	0	0	1 (6.7%)	0
全身障害および投与局所様態	11 (73.3%)	0	7 (46.7%)	0
注射部位紅斑	6 (40.0%)	0	0	0
疲労	4 (26.7%)	0	3 (20.0%)	0
注射部位内出血	4 (26.7%)	0	0	0
無力症	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (6.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
不快感	1 (6.7%)	0	0	0
注射部位刺激感	1 (6.7%)	0	0	0
倦怠感	1 (6.7%)	0	0	0
冷感	0	0	1 (6.7%)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (6.7%)	0
疼痛	0	0	1 (6.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (13.3%)	0	0	0
挫傷	2 (13.3%)	0	0	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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
Note: The patient [redacted] who had nausea with unknown severity was counted into all grade.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2101_1nhl_i.rtf (27AUG2015 - 12:31)

表 67 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（全体、AMD3100-2101 試験 Period 1）

	ALL			
	G + Plerixafor (N=25)		G (N=25)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	24 (96.0%)	2 (8.0%)	24 (96.0%)	2 (8.0%)
感染症および寄生虫症	2 (8.0%)	0	2 (8.0%)	0
菌血症	2 (8.0%)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (4.0%)	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (4.0%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (4.0%)	0
貧血	0	0	1 (4.0%)	0
代謝および栄養障害	7 (28.0%)	0	5 (20.0%)	0
低カルシウム血症	4 (16.0%)	0	2 (8.0%)	0
低カリウム血症	2 (8.0%)	0	2 (8.0%)	0
低マグネシウム血症	2 (8.0%)	0	1 (4.0%)	0
脱水	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	0
低リン酸血症	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	0
精神障害	4 (16.0%)	0	0	0
不眠症	3 (12.0%)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (4.0%)	0	0	0
神経系障害	13 (52.0%)	0	13 (52.0%)	0
錯感覚	9 (36.0%)	0	8 (32.0%)	0
頭痛	5 (20.0%)	0	2 (8.0%)	0
浮動性めまい	3 (12.0%)	0	1 (4.0%)	0
傾眠	1 (4.0%)	0	0	0
味覚異常	0	0	1 (4.0%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (4.0%)	0
心臓障害	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	0
頻脈	1 (4.0%)	0	0	0
徐脈	0	0	1 (4.0%)	0
動悸	0	0	1 (4.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ALL G + Plerixafor (N=25) All grades	 Grade ≥3	 G (N=25) All grades	 Grade ≥3
血管障害	3 (12.0%)	0	2 (8.0%)	1 (4.0%)
潮紅	1 (4.0%)	0	0	0
血腫	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	0
ほてり	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	0
頚静脈血栓症	0	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (20.0%)	0	5 (20.0%)	0
呼吸困難	2 (8.0%)	0	0	0
咳嗽	1 (4.0%)	0	3 (12.0%)	0
労作性呼吸困難	1 (4.0%)	0	0	0
咽頭紅斑	1 (4.0%)	0	0	0
上気道うっ血	1 (4.0%)	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (4.0%)	0
気道うっ血	0	0	1 (4.0%)	0
くしゃみ	0	0	1 (4.0%)	0
胃腸障害	17 (68.0%)	1 (4.0%)	8 (32.0%)	0
下痢	9 (36.0%)	0	3 (12.0%)	0
口の錯感覚	6 (24.0%)	0	3 (12.0%)	0
悪心	5 (20.0%)	0	1 (4.0%)	0
腹痛	2 (8.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0
鼓腸	2 (8.0%)	0	0	0
便秘	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	0
消化不良	1 (4.0%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (4.0%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (12.0%)	0	3 (12.0%)	0
斑状出血	1 (4.0%)	0	0	0
紅斑	1 (4.0%)	0	0	0
点状出血	1 (4.0%)	0	0	0
発疹	0	0	2 (8.0%)	0
乾皮症	0	0	1 (4.0%)	0

	ALL			
	G + Plerixafor (N=25)		G (N=25)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
筋骨格系および結合組織障害	17 (68.0%)	2 (8.0%)	14 (56.0%)	0
骨痛	15 (60.0%)	1 (4.0%)	7 (28.0%)	0
筋痙縮	5 (20.0%)	0	2 (8.0%)	0
四肢痛	3 (12.0%)	0	2 (8.0%)	0
背部痛	1 (4.0%)	0	5 (20.0%)	0
筋骨格不快感	1 (4.0%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0
頚部痛	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	0
腎および尿路障害	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)
尿路結石	1 (4.0%)	0	0	0
血尿	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (4.0%)	0
骨盤痛	0	0	1 (4.0%)	0
全身障害および投与局所様態	18 (72.0%)	0	13 (52.0%)	0
注射部位紅斑	7 (28.0%)	0	0	0
疲労	5 (20.0%)	0	7 (28.0%)	0
注射部位内出血	4 (16.0%)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	2 (8.0%)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (8.0%)	0	2 (8.0%)	0
無力症	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	0
カテーテル合併症	1 (4.0%)	0	0	0
カテーテル留置部位分泌物	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	0
胸痛	1 (4.0%)	0	0	0
悪寒	1 (4.0%)	0	0	0
不快感	1 (4.0%)	0	0	0
注射部位刺激感	1 (4.0%)	0	0	0
倦怠感	1 (4.0%)	0	0	0
疼痛	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	0
発熱	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	0
冷感	0	0	1 (4.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	ALL G + Plerixafor (N=25) All grades	 Grade ≥3	 G (N=25) All grades	 Grade ≥3
臨床検査	0	0	2 (8.0%)	0
血中カリウム減少	0	0	1 (4.0%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (4.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.0%)	0	1 (4.0%)	0
挫傷	2 (8.0%)	0	1 (4.0%)	0
口腔内損傷	1 (4.0%)	0	0	0
切開部位紅斑	0	0	1 (4.0%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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
Note: The patient [redacted] who had nausea with unknown severity was counted into all grade.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2101_1_i.rtf (27AUG2015 - 12:32)

表 68 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験 Period 2）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=15)		ALL (N=25)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)
カテーテル留置部位感染	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
敗血症	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
胃腸障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
好中球減少性大腸炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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
Note: The patient [redacted] who had nausea with unknown severity was counted into all grade.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2101_2_i.rtf (27AUG2015 - 12:33)

表 69 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2101 試験 Period 3）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=15)		ALL (N=25)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
胃腸炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
血管障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
低血圧	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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
Note: The patient [redacted] who had nausea with unknown severity was counted into all grade.
PGM=PRODOPS/GZ316455/OVERALL/CTD_2015_MM_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2101_3_i.rtf (27AUG2015 - 12:33)

2.16　動員不良の外国人多発性骨髄腫患者に対する幹細胞動員及び移植に関する検討（AMD3100-2102 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-2]

2.16.1 概要

表 70 - 概要（AMD3100-2102 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2102

治験の標題：

動員不良であることが確定又は予測された多発性骨髄腫患者の幹細胞動員と移植に関する検討

治験責任医師又は治験調整医師：

Guido Tricot, MD*, University of Arkansas for Medical Sciences, USA or University of Uta, USA

*現在、University of Utah, Salt Lake City, UT, 84112

治験実施医療機関：1 施設（米国）

公表文献：

G Tricot, MH Cottler-Fox, G Calandra. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. Bone Marrow Transplantation (2010) 45, 63-8

治験期間：

最初の患者の組入れ日（同意取得日）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の患者の完了日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第 2 相

目的：

Group A－動員不良であることが確定している多発性骨髄腫（MM）患者

主要目的：
動員不良であることが確定された MM 患者において、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）による動員レジメンに加えて plerixafor を併用したときにアフェレーシスにより採取される CD34 陽性細胞数が向上することを検討する。

副次目的：
動員不良であることが確定された MM 患者に自家移植した際に、G-CSF と plerixafor を併用による動員レジメン後のアフェレーシスにより採取された CD34 陽性細胞が生着するかどうかを検討する。

Group B－動員不良であることが予測される MM 患者

主要目的：
動員不良であることが予測された MM 患者において、G-CSF による動員レジメンに加えて plerixafor を併用したときにアフェレーシスにより採取される CD34 陽性細胞数が向上することを検討する。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2102

副次目的：
動員不良であることが予測された MM 患者に自家移植した際に、G-CSF と plerixafor を併用による動員レジメン後のアフェレーシスにより採取された CD34 陽性細胞が生着するかどうかを検討する。

治験方法：

本治験は、オープンラベル、単施設、第 2 相試験であった。末梢血造血幹細胞自家移植による治療が予定され、かつ、動員不良であることが確定又は予測される MM 患者を対象とした。患者は、Group A（動員不良であることが確定している患者）及び Group B（動員不良であることが予測される患者）の 2 群に分けられた。患者は最初に Group A に登録され、Group B への登録は Group A への登録が完了した後に開始した。Group A 及び Group B に登録される患者は、本治験への選択基準の他にグループ特有の基準を満たさなければならなかった。Group A に登録される患者は、以前に実施した動員で移植に必要な十分な CD34 陽性細胞数（通常は 2 x 10^6 cells/kg 以上）を採取できなかった患者と規定した。Group B に登録される患者は、事前に化学療法と動員レジメンのための G-CSF 投与を受け、白血球の回復後（2 日以上で 2,000 cells/μL を超える）、末梢血 CD34 陽性細胞数が 5～12 cells/μL であった患者と規定した。また、Group B に登録される患者は、事前に化学療法を受け、動員前の血小板数が 100,000～150,000/μL（1 週間以内に 2 回測定）であった患者と規定した。Group B の患者は、アフェレーシスで採取した CD34 陽性細胞の総採取数が 1 x 10^6 cells/kg 未満で、移植には不十分であると予測された。

G-CSF 単独投与又は化学療法と G-CSF 投与による動員レジメンが行われた患者は、その後、最大 7 日間連続で G-CSF と plerixafor（240 μg/kg）が投与された。化学療法の最終実施から動員のための G-CSF 投与を開始するまでの間に最低 4 週間の回復期間を設けた。移植用の CD34 陽性細胞は、それぞれの plerixafor 投与から 10～11 時間後にアフェレーシスを行い、採取された。移植前に大量化学療法を行った患者は、G-CSF と plerixafor の併用投与により動員された細胞を用いて造血幹細胞移植を行った。治験責任医師の判断で、一部の細胞を保存しておき、1 回目の移植からの回復後で移植前化学療法の 2 順目の終了後の 2 回目の造血幹細胞移植に使用することが可能であった。腫瘍細胞の動員については Group A の 10 名患者から得られた 50 検体を用いて評価した。アフェレーシスで採取された血液成分を分析し、フローサイトメトリー（flow cytometry measuring）を用いて DNA 含量に対する細胞質免疫グロブリン軽鎖含量を測定し、異数体の骨髄腫細胞が検出されるか否かを確認した。この検査では末梢血中の 1%異常形質細胞を検出できる。

移植後 12 か月まで、多核白血球（PMN）の生着、血小板（PLT）の生着及び移植細胞の定着に関するフォローアップデータを収集した。タンデム移植の場合は、2 回目の移植後 12 か月が経過するまでフォローアップデータを収集した。

患者／被験者数：

予定：20 名（Group A：10 名、Group B：10 名）

ランダム化：該当なし

投与：20 名（Group A：10 名、Group B：10 名）

評価：

有効性：20 名（Group A：10 名、Group B：10 名）

安全性：20 名（Group A：10 名、Group B：10 名）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2102

診断及び選択基準：

選択基準：

本治験の両グループ（Group A 及び Group B）に登録する際には、以下の基準を満たすこととした。

1. 18 歳～75 歳
2. MM と診断されている治療歴のある患者又は未治療患者で、骨髄内形質細胞の増加の有無を問わない
3. ドキソルビシン累積投与量 < 450 mg/m^2
4. 血小板数 ≥ 100,000/μL
5. 血清クレアチニン < 3 mg/dL
6. 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）及び直接ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満
7. 左室駆出分画率（LVEF） > 45%
8. 一酸化炭素拡散能（D_LCO）> 45%、努力性呼気 1 秒量（FEV_1）> 50%（予測値）
9. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陰性
10. 同意文書に署名を行った患者
11. 妊娠可能な患者の場合、適切な避妊法を用いることを承諾した者
12. 白血球数 > 2,000 cells/μL
13. ヘマトクリット> 26%

Group A に登録される患者：

以前に実施した動員で移植に必要な十分な CD34 陽性細胞数を採取できなかった患者

Group B に登録する患者：

事前に化学療法と動員レジメンのための G-CSF 投与を受け、白血球の回復（2 日以上で 2,000 cells/μL を超える）後、末梢血 CD34 陽性細胞数が 5～12 cells/μL であった患者

若しくは

事前に化学療法が実施され、動員前の血小板数が 100,000～150,000/μL（1 週間以内に 2 回測定）であった患者

除外基準：

1. 治験責任医師により、治療による合併症のリスクが高まると判断された併発症のある患者
2. 事前の化学療法による急性疾患が残っている患者
3. 確定診断された心室性不整脈又はその素因を含む心血管疾患を有する患者
4. 脳転移又はがん性髄膜炎を有する患者
5. 活動性の感染症を有する患者

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2102

6. 発熱（体温> 100.4°F）を有する患者
7. 高カルシウム血症（基準値上限より 1 mg/dL を超える）の患者
8. 妊娠検査陽性の女性患者
9. 授乳中の女性患者
10. 適切な避妊法を使用する意思がない妊娠可能な患者
11. 実体重が理想体重の 150%を超える患者
12. 本治験実施計画による登録前 4 週間以内に他の治験治療を受けた患者、又は他の治験に登録中の患者
13. 登録時から移植時までに臨床状態又は臨床検査パラメータが悪化した患者（すなわち、組入れ基準を満たさなくなった患者）は、治験担当医師、治験責任医師又は治験依頼者の判断で本治験から除外した。

治験治療

Plerixafor

- 剤型：注射液（10 mg/mL）
- 投与経路：皮下投与
- 用量：240 µg/kg
- バッチ番号：31288

G-CSF（Neupogen®）

- 剤型：注射液
- 投与経路：皮下投与
- 用量：10 µg/kg
- バッチ番号：該当なし

投与期間：最大 7 日間

評価基準：

有効性：

末梢血 CD34 陽性細胞数、アフェレーシス収量（CD34 陽性細胞数）、PMN の生着、PLT の生着及び移植細胞の定着

安全性：

有害事象（AE）、臨床検査評価（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査、女性を対象とした血清妊娠検査）、身体所見、バイタルサイン及び注射部位の評価

統計手法：

カテゴリーデータはカテゴリーごとの患者数及びその割合を集計表で示した。標準的な方法又は正確な方法により算出した 95%信頼区間（CI）を示した。連続変数のデータは患者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値について要約した。解析にはいずれも SAS®ソフトウエアを使用した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2102

全患者の要約には、患者集団の情報（patient accountability）、患者の内訳、人口統計学的情報及びベースラインの疾患特性を含めた。

有効性：

末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数

Plerixafor 投与前から次のアフェレーシス直前までの末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の患者内変動は、増加倍数を用いて評価した。増加倍数は、Plerixafor の投与ごとに算出し、投与の 1 日目（Day 1）と 2 日目（Day 2）のデータを示した。

PMN の生着に成功した移植の割合

PMN の生着は生着が報告された日を用いた。生着日が報告されなかった場合には、生着しなかったものと見なした。複数回の移植を受けた患者については、移植ごとに分けて評価した。生着率を算出する際の分母は移植件数の合計とした。細胞が生着した患者に対しては、生着までの所要日数を算出した。生着は以下のカテゴリーで算出した：12 日以下、13～21 日、22 日以上。

有効性に関する以下の探索的評価項目の解析

- 生着率及び PLT の生着までの所要日数
- 移植後 12 か月時での定着
- アフェレーシス中に採取した CD34 陽性細胞の総数（cells/kg）

安全性：

AE は、同意取得から、G-CSF による動員、投与／アフェレーシス期間を経て、最後のアフェレーシスの 30 日後まで又は大量化学療法の初回投与までのいずれか早い方のまでの期間に発現した事象を記録した。当該期間の終了時点で継続していた AE については、消失するまで又は原因が特定されるまで追跡した。Plerixafor が投与されたすべての患者は AE の全ての集計に含めた。報告されたすべての AE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 10.0 を用いてコード化された。治験治療下で発現した AE を解析した。治験治療の初回投与（G-CFS 又は plerixafor のいずれか早い方）以降に発現した事象を治験治療下で発現したとした。発現時刻が不明な場合は、発現日のみから治験治療下で発現した AE かどうかを決定した。治験治療下で発現した AE のみを集計表で示し、全ての事象は一覧表に示した。AE は治験期間全体及び以下の 5 つの期間で要約した。

- Period 1：G-CSF による動員の初日から、1 回目の移植のための大量化学療法の前日まで。当該期間には、G-CSF 投与、plerixafor 投与及び休薬期間が含まれる。
- Period 2：初回大量化学療法の当日から、1 回目の移植後の PMN 及び PLT の生着日のいずれか遅い方まで
- Period 3：1 回目の移植の生着を認めた日から 12 か月のフォローアップ終了時まで、又は 1 回目の移植の生着を認めた日から 2 回目の移植のための大量化学療法の前日まで
- Period 4：2 回目の大量化学療法の当日から、2 回目の移植後の PMN 及び PLT の生着日のいずれか遅い方まで
- Period 5：2 回目の移植の生着を認めた日から 12 か月のフォローアップ終了時まで

AE が認められた患者数は重症度別及び治験治療との因果関係別に要約した。同じ AE が 2 回以上発現した患者については、重症度の最も重い事象を重症度別の集計に用い、治験薬との関連性が最も強いと判断された事象を因果関係別の集計に用いた。因果関係については、「possibly」、「probably」又は「definitely」と判断された AE を「因果関係あり」として集計し、「probably not」又は「not related」と判断された AE

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2102

を「因果関係なし」として集計した。また、重篤な AE（SAE）、死亡、及び治験中止に至った AE も集計した。

臨床検査結果（実測値及びベースラインからの変化）は、治験実施計画書で規定した時点ごとに集計した。検査日別にシフト表を作成した。移植後の臨床検査データは一覧表のみで示した。

治験実施計画書からの逸脱は、逸脱のカテゴリー別（重大な逸脱又は軽微な逸脱）又は種類別（未来院又は未処置）に要約した。すべての逸脱を一覧表に示した。併用薬、移植用の薬剤及び診察結果などを含むその他の安全性データは一覧表に示した。

要約：

集団の特性：

本治験では動員不良と確定された MM 患者（Group A の 10 名）及び動員不良と予測された MM 患者（Group B の 10 名）の計 20 名を対象に、plerixafor と G-CSF 併用投与の効果を検討した。Group A の 70.0%（7 名）及び Group B の 40.0%（4 名）は女性であった。年齢の中央値は、Group A が 61.5 歳、Group B が 50.5 歳であった。20 名全員が白人であった。8 名の患者に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められたため、有効性の解析は限定された。逸脱した患者とその内容は以下のとおりである。：

- 患者番号 [redacted]（Group A）は動員不良であることが確定されていなかった。
- 患者番号 [redacted]（Group B）、[redacted]（Group B）及び [redacted]（Group B）は、治験治療前にアフェレーシスを受けていた。
- 患者番号 [redacted]（Group B）は、大量化学療法の最終実施から動員ための G-CSF 投与開始まで、最低 4 週間の回復期間が設けられていなかった
- 患者番号 [redacted]（Group B）及び [redacted]（Group B）は、治験登録時点の PLT 数が Group B の登録基準を上回っていた（それぞれ 153,000/μL 及び 159,000/μL）
- 患者番号 [redacted]（Group B）は動員不良と予測される患者の定義に合致していなかった
- 患者番号 [redacted]（Group B）は治験登録前の血清クレアチニン値が 3.1 mg/dL であったが、アフェレーシス中に 4 mg/dL に増加した。

ただし、いずれの患者も plerixafor 投与前の末梢血 CD34 陽性細胞数が低値であったため、plerixafor を投与しなければ動員が不十分であると予測した。

有効性の結果：

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細胞により評価した。Plerixafor 投与前の末梢血 CD34 陽性細胞数が少ない（4.9 cells/μL 以下）ことから、すべての患者が G-CSF 投与のみでは動員が不十分であったことが示された。末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数（中央値）は、Plerixafor 初回投与後に全体で 3.0 であった（Group A は 4.0 倍、Group B は 3.0 倍）。Group A 群の 10 名中 7 名（70.0%）及び Group B 群の 10 名中 8 名（80.0%）は、plerixafor 投与後に、アフェレーシスで CD34 陽性細胞の累積採取数が 2 x 10^6 cells/kg 以上に達した。plerixafor 投与前の末梢血 CD34 陽性細胞数が少なった患者は plerixafor を投与しなければ動員が成功しないことが示唆された。

全体として、5 名の患者はアフェレーシスによる CD34 陽性細胞の累積採取数が 2 x 10^6 cells/kg 以上に達成しなかった。Group A では、患者番号 [redacted] がアフェレーシスを 3 回実施した後に多汗症、右脚ブロック及び徐脈を発現したため本治験を中止した。これらの AE の因果関係は「probably not related」又は「not related」と判断された。患者番号 [redacted] は plerixafor 投与の約 1 か月前に動員とアフェレーシスを受けたことがあり、事前に動員不良であることが確定していなかった。当該患者は、末梢血 CD34 陽性細胞数が本試験における動員不良の基準に合致していた。患者番号 [redacted] は 7 回の plerixafor 投与と 7 回のアフェ

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2102

レーシスを受け、CD34 陽性細胞の累積採取数は 1.54 x 10^6 cells/kg であった。当該患者からは十分な幹細胞を採取できないと判断され、移植を行わなかった。Group B では、患者番号 [redacted] が 5 回以上のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の累積採取数 1.11 x 10^6 cells/kg を得たが、採取数が極めて少ないためこの時点で中止したが、治験は継続し、移植を実施した。患者番号 [redacted] では、7 回の plerixafor 投与と 7 回のアフェレーシス後の CD34 陽性細胞の累積採取数は 1.92 x 10^6 cells/kg であった。

登録患者 20 名のうち 17 名（Group A の 7 名、Group B の 10 名）に幹細胞移植を実施し、11 名（Group A の 5 名、Group B の 6 名）は 2 回目の移植をうけた。PMN の生着はすべての患者に認められた。17 名中 16 名（94.1%）には移植後 21 日以内に PMN の生着が認められ、他の 1 名には移植後 23 日で生着が認められた。PLT の生着は Group A のすべての患者に認められ、Group B では 10 名中 9 名（90.0%）の患者に認められた。Group B では、PLT の生着に関して、16 件の移植のうち 13 件（81.3%）で確認された。患者番号 [redacted] では、1 回目の移植では PLT の生着が確認できなかったが、2 回目の移植後に PLT の生着が確認された。患者番号 [redacted] では 2 回の移植が実施されたが、いずれも PLT の生着が確認できなかった。17 名中 12 名（70.6%）の患者は移植後 21 日以内に PLT の生着が認められた。PLT の生着までに要した最大日数は 98 日であった。移植後 12 か月時点で評価された 12 名の患者全員に移植細胞の定着が認められた。合計 5 名の患者は移植を実施したものの、移植後 12 か月時点で評価されなかった。これらの患者の詳細は以下の通りである。

- 患者番号 [redacted]（Group A）及び [redacted]（Group B）は、移植後 12 か月のフォローアップに同意しなかったため、移植細胞の定着について評価しなかった。
- 患者番号 [redacted]（Group A）は、移植後 3 か月が経過する前に死亡したため、移植細胞の定着は評価しなかった。
- 患者番号 [redacted]（Group A）は、移植後 12 か月が経過する前に死亡したが、死亡時点で移植細胞が定着していると判断された。
- 患者番号 [redacted]（Group B）は、移植後 6 か月が経過する前に死亡したが、死亡時点で移植細胞は定着していると判断された。

安全性の結果：

plerixafor の安全性は、AE の発現割合、臨床検査値の評価及び腫瘍細胞の動員分析（Group A のみ）に基づき評価した。患者 8 名に合計 25 件の SAE が認められた。2 名以上の患者に認められた 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。SAE はいずれも大量化学療法開始後の Period 2～Period 5 に発現した。移植後のフォローアップ期間中に 3 名が死亡した。治験治療との因果関係があると判断された SAE 及び死亡は認められなかった。1 名の患者は AE（脚ブロック、徐脈、多汗症）のため治験薬投与を中止したが、いずれの事象も軽度で、脚ブロック及び徐脈は因果関係が「not related」と判断れ、多汗症は因果関係が「probably not related」と判断された。当該患者は、アフェレーシスによる CD34 陽性細胞の累積採取数が 0.74 x 10^6 cells/kg であったため、プールしておいた細胞と合わせて移植を行った。

20 名の患者全員に 1 件以上の AE が認められた。12 名の患者（60.0%）には重度の AE が認められ、6 名の患者（30.0%）には生命を脅かす AE が認められたが、これらのうち、治験治療との因果関係があると判断された事象は見られなかった。因果関係が「possibly」、「prabably」又は「definitely」と判断された AE が認められた患者は、それぞれ 2 名（10.0%）、8 名（40.0%）及び 9 名（45.0%）であった。全体として、最も多く見られた AE は、注射部位紅斑（18 名）、低マグネシウム血症（14 名）、血小板減少症（14 名）、疲労（10 名）、悪心（10 名）、貧血（10 名）、食欲不振（9 名）、低カリウム血症（9 名）及び下痢（9 名）であった。Period 1 において 18 名の患者（90.0%）に認められた AE（主に注射部位に関連した事象）は治験治療との因果関係があると判断された。Period 2 で認められた 1 事象（軽度の注射部位紅斑班）は因果関係があると判断された。Period 3～Period 5 に発現した AE はすべて、因果関係がないと判断された。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2102

血液学的検査値データが増加にシフトしたのは､好中球（計算値）が基準値から高値に増加した 11 名（55.0%）、白血球が低値から高値に増加した 4 名（20.0%）、及び白血球が基準値から高値に増加した 11 名（55.0%）であった。これらのシフトは plerixafor の作用機序と一致している。また、減少にシフトしたのはヘモグロビンが基準値から低値に減少した 7 名（35.0%）、血小板が基準値から低値に減少した 8 名（40.0%）及び白血球が高値から基準値に減少した 1 名（5.0%）であった。臨床検査値の異常に関する主な AE は、低マグネシウム血症（14 名）、血小板減少症（14 名）、貧血（10 名）及び低カリウム血症（9 名）であった。これらの事象の多くは Period 1 で発現し、低マグネシウム血症 13 名、血小板減少症 13 名、貧血 9 名及び低カリウム血症 8 名であった。

腫瘍細胞の動員は、Plerixafor による動員期間中の評価時点で Group A の 10 名から採取した 50 検体を用いて評価した。軽鎖制限を伴う細胞は採取物の 1%を超えては見られなかったが、例外として患者 5 の初回採取物に κ 細胞が 2%（DNA インデックス：1）及び λ 細胞が 1%（DNA インデックス：1）認められた。異数性の DNA 含量を示す形質細胞は見られなかった。両マーカーについて陽性と判定された検体はなかったことにより、本治験で G-CSF + plerixafor 投与により腫瘍細胞が動員されたことを示す根拠は認められなかった。

結論：

動員不良であることが確定又は予測された MM 患者に造血幹細胞の動員を目的として plerixafor と G-CSF の併用投与した本治験の安全性所見として、G-CSF による動員及びアフェレーシスの既知で潜在的なリスクに起因すると推測される有害事象が認められた。治験治療との因果関係があると判断された SAE は認められなかった。治験治療との因果関係があると判断された有害事象のうち、最もよく見られたのは注射部位に関連する事象であった。因果関係があると判断された有害事象はすべて軽度から中等度であった。Group A 及び Group B の患者全員の末梢血 CD34 陽性細胞数が低値であったことは、動員歴にかかわらずこれらの患者が動員不良である予測されることが示された。G-CSF による動員レジメンに plerixafor を追加することにより、患者の 75.0%（15/20 名）は治験期間中に採取した細胞のみで自家移植に十分な CD34 陽性細胞数を採取することができた。骨髄腫表面マーカーと異数性検出試験（aneuploidy assay）の組合せでは、、G-CSF と plerixafor の併用による動員後のアフェレーシス採取物には測定可能な腫瘍細胞が混入しなかったことが示された。全体で 17 名の患者が 1 回又は 2 回の移植を受けた。PMN の生着ははすべての患者で認められ、PLT の生着は 94.1%（16/17 名）の患者に認められた。1 名には、PLT の生着に関するデータが確認できなかった。移植後 12 か月の時点で評価された 12 名の患者全員に移植細胞の定着が認められた。本治験の結果から、自家造血幹細胞移植が適格であるが、十分な細胞動員が得られないことが確定又は予測される MM 患者においては、plerixafor と G-CSF の併用投与が有益である可能性が示された。

報告書の日付：2008 年 5 月 15 日

2.16.2 安全性の評価

すべての有害事象を表 71 、表 72 、表 73 、表 74 、表 75 に示す。

表 71 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Period 1）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=10)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=20)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	9 (90.0%)	0	10 (100%)	8 (80.0%)	19 (95.0%)	8 (40.0%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
血液およびリンパ系障害	7 (70.0%)	0	7 (70.0%)	7 (70.0%)	14 (70.0%)	7 (35.0%)
血小板減少症	6 (60.0%)	0	7 (70.0%)	6 (60.0%)	13 (65.0%)	6 (30.0%)
貧血	4 (40.0%)	0	5 (50.0%)	2 (20.0%)	9 (45.0%)	2 (10.0%)
代謝および栄養障害	9 (90.0%)	0	8 (80.0%)	0	17 (85.0%)	0
低マグネシウム血症	8 (80.0%)	0	5 (50.0%)	0	13 (65.0%)	0
食欲不振	3 (30.0%)	0	5 (50.0%)	0	8 (40.0%)	0
低カリウム血症	5 (50.0%)	0	3 (30.0%)	0	8 (40.0%)	0
脱水	0	0	3 (30.0%)	0	3 (15.0%)	0
低カルシウム血症	1 (10.0%)	0	2 (20.0%)	0	3 (15.0%)	0
低リン酸血症	2 (20.0%)	0	1 (10.0%)	0	3 (15.0%)	0
精神障害	6 (60.0%)	0	8 (80.0%)	0	14 (70.0%)	0
不安	1 (10.0%)	0	5 (50.0%)	0	6 (30.0%)	0
うつ病	3 (30.0%)	0	2 (20.0%)	0	5 (25.0%)	0
不眠症	2 (20.0%)	0	3 (30.0%)	0	5 (25.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=10)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=20)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
気分変動	0	0	3 (30.0%)	0	3 (15.0%)	0
気分動揺	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
悪夢	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
神経系障害	3 (30.0%)	0	9 (90.0%)	0	12 (60.0%)	0
頭痛	1 (10.0%)	0	3 (30.0%)	0	4 (20.0%)	0
振戦	1 (10.0%)	0	2 (20.0%)	0	3 (15.0%)	0
平衡障害	2 (20.0%)	0	0	0	2 (10.0%)	0
浮動性めまい	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0	2 (10.0%)	0
味覚異常	0	0	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)	0
ジスキネジー	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
末梢性ニューロパシー	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
錯感覚	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
傾眠	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
失神	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
眼障害	1 (10.0%)	0	2 (20.0%)	0	3 (15.0%)	0
眼球浮腫	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
霧視	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
視覚障害	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=10)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=20)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
耳および迷路障害	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
耳鳴	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
心臓障害	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0	2 (10.0%)	0
徐脈	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
右脚ブロック	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
頻脈	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
血管障害	4 (40.0%)	0	2 (20.0%)	0	6 (30.0%)	0
ほてり	3 (30.0%)	0	0	0	3 (15.0%)	0
出血	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
高血圧	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
低血圧	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
起立性低血圧	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0%)	0	6 (60.0%)	0	8 (40.0%)	0
労作性呼吸困難	0	0	3 (30.0%)	0	3 (15.0%)	0
湿性咳嗽	1 (10.0%)	0	2 (20.0%)	0	3 (15.0%)	0
咳嗽	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0	2 (10.0%)	0
呼吸困難	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
ラ音	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
鼻漏	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
上気道うっ血	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=10)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=20)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
喘鳴	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
胃腸障害	5 (50.0%)	0	10 (100%)	0	15 (75.0%)	0
悪心	4 (40.0%)	0	5 (50.0%)	0	9 (45.0%)	0
下痢	3 (30.0%)	0	5 (50.0%)	0	8 (40.0%)	0
嘔吐	1 (10.0%)	0	4 (40.0%)	0	5 (25.0%)	0
腹部血腫	2 (20.0%)	0	1 (10.0%)	0	3 (15.0%)	0
便秘	0	0	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)	0
口の錯感覚	0	0	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)	0
腹部膨満	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
消化不良	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
おくび	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
痔核	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
口腔内出血	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
口内炎	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (50.0%)	0	5 (50.0%)	0	10 (50.0%)	0
多汗症	3 (30.0%)	0	0	0	3 (15.0%)	0
脱毛症	0	0	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)	0
皮膚乾燥	0	0	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)	0
寝汗	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
点状出血	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
発疹	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=10)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=20)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
皮膚のつっぱり感	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
皮膚熱感	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (60.0%)	0	8 (80.0%)	1 (10.0%)	14 (70.0%)	1 (5.0%)
関節痛	1 (10.0%)	0	4 (40.0%)	0	5 (25.0%)	0
背部痛	0	0	4 (40.0%)	0	4 (20.0%)	0
筋痙縮	0	0	4 (40.0%)	0	4 (20.0%)	0
筋骨格痛	1 (10.0%)	0	3 (30.0%)	0	4 (20.0%)	0
四肢痛	2 (20.0%)	0	1 (10.0%)	0	3 (15.0%)	0
骨痛	2 (20.0%)	0	0	0	2 (10.0%)	0
筋力低下	0	0	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)
筋骨格硬直	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0	2 (10.0%)	0
頚部痛	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0	2 (10.0%)	0
筋攣縮	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
筋痛	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
夜間頻尿	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
全身障害および投与局所様態	9 (90.0%)	0	10 (100%)	0	19 (95.0%)	0
注射部位紅斑	8 (80.0%)	0	9 (90.0%)	0	17 (85.0%)	0
疲労	4 (40.0%)	0	5 (50.0%)	0	9 (45.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=10)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=20)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
カテーテル合併症	2 (20.0%)	0	2 (20.0%)	0	4 (20.0%)	0
カテーテル留置部位出血	1 (10.0%)	0	3 (30.0%)	0	4 (20.0%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	4 (40.0%)	0	4 (20.0%)	0
注射部位内出血	1 (10.0%)	0	3 (30.0%)	0	4 (20.0%)	0
注射部位そう痒感	1 (10.0%)	0	2 (20.0%)	0	3 (15.0%)	0
注射部位反応	0	0	3 (30.0%)	0	3 (15.0%)	0
末梢性浮腫	0	0	3 (30.0%)	0	3 (15.0%)	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0	2 (10.0%)	0
注射部位腫脹	0	0	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)	0
発熱	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0	2 (10.0%)	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
熱感	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
注射部位疼痛	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
粘膜の炎症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
浮腫	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
疼痛	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
腫脹	1 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0
臨床検査	2 (20.0%)	0	6 (60.0%)	1 (10.0%)	8 (40.0%)	1 (5.0%)
血中クレアチニン増加	2 (20.0%)	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)
体重減少	0	0	3 (30.0%)	0	3 (15.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=10)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=20)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
体重増加	0	0	2 (20.0%)	0	2 (10.0%)	0
血中重炭酸塩減少	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
尿量減少	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0
挫傷	0	0	1 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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_2102_1_i.rtf (27AUG2015 - 12:37)

表 72 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Period 2）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=7)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=17)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	3 (42.9%)	3 (42.9%)	0	0	3 (17.6%)	3 (17.6%)
感染症および寄生虫症	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	2 (11.8%)	2 (11.8%)
肺炎	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
敗血症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
血液およびリンパ系障害	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
貧血	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
血小板減少症	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
代謝および栄養障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
食欲不振	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
水分過負荷	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
低カリウム血症	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
低マグネシウム血症	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
低リン酸血症	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
精神障害	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
不眠症	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=7)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=17)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
血管障害	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
低血圧	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
肺臓炎	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
肺水腫	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
胃腸障害	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
下痢	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
悪心	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
関節痛	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
筋骨格痛	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
筋痛	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
全身障害および投与局所様態	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0	2 (11.8%)	1 (5.9%)
カテーテル留置部位関連反応	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
疲労	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
注射部位紅斑	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
注射部位出血	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
粘膜の炎症	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
発熱	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=7)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=17)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
臨床検査	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0
心雑音	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.9%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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_2102_2_i.rtf (27AUG2015 - 12:38)

表 73 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Perid 3）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=7)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=10)		ALL (N=17)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)	4 (23.5%)	4 (23.5%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
肺炎	0	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
神経系障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
脳梗塞	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
心臓障害	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	2 (11.8%)	2 (11.8%)
心筋梗塞	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	2 (11.8%)	2 (11.8%)
心房細動	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
呼吸不全	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
腎および尿路障害	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
腎不全	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	1 (5.9%)	1 (5.9%)
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
疾患進行	0	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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_2102_3_i.rtf (27AUG2015 - 12:38)

表 74 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Period 4）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=5)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=6)		ALL (N=11)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	0	0	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)
肺炎	0	0	1 (16.7%)	0	1 (9.1%)	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)
汎血球減少症	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)
心臓障害	0	0	1 (16.7%)	0	1 (9.1%)	0
心房細動	0	0	1 (16.7%)	0	1 (9.1%)	0
全身障害および投与局所様態	0	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)
粘膜の炎症	0	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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_2102_4_i.rtf (27AUG2015 - 12:39)

表 75 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2102 試験 Period 5）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Group A (Proven Poor Mobilizers) (N=5)		Group B (Predicted Poor Mobilizers) (N=6)		ALL (N=11)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)
肺炎	0	0	1 (16.7%)	0	1 (9.1%)	0
敗血症	0	0	1 (16.7%)	0	1 (9.1%)	0
ウエストナイルウイルス感染	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)
腎および尿路障害	0	0	1 (16.7%)	0	1 (9.1%)	0
急性腎不全	0	0	1 (16.7%)	0	1 (9.1%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0 and graded using 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_2102_5_i.rtf (27AUG2015 - 12:39)

2.17　外国人非ホジキンリンパ腫患者及び多発性骨髄腫を対象にG-CSFによる動員時にplerixaforを併用した際の末梢血幹細胞の動員数の検討（AMD3100-C201 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-3]

2.17.1 概要

表 76 - 概要（AMD3100-C201 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-C201

治験の標題：

非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫患者を対象に、G-CSF による動員レジメン時に末梢血幹細胞の動員数の増加を目的とした plerixafor の投与

治験責任医師又は治験調整医師：

Site 1: C. Smith, MD (Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canada)

Site 2: D. Stewart, MD (Tom Baker Cancer Centre, Calgary, AB, Canada)

Site 3: A. Keating, MD (Princess Margaret Hospital, Toronto, ON, Canada)*

*No patient was enrolled at this site

治験実施医療機関：

3 施設*（カナダ）

* 1 施設で患者は登録されなかった。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日（同意取得日）：2005 年 1 月 20 日

最後の患者の完了日：2007 年 12 月 5 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的：

主要目的：

Plerixafor 注射剤（以下、plerixafor という）が総合的に安全であることを確認する。

副次目的：

1. G-CSF（10 µg/kg 1 日 1 回［QD］）及び plerixafor による CD34 陽性細胞が動員レジメンを行った非ホジキンリンパ腫（NHL）患者及び多発性骨髄腫（MM）患者において、plerixafor 投与後 0～11 時間までに循環血中 CD34 陽性細胞数が 2 倍以上増加することを確認する。
2. G-CSF（10 µg/kg QD）及び plerixafor により動員された CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上を移植された NHL 及び MM 患者において、移植後 12 日目（21 日以内）までに多核白血球（PMN）が

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-C201

生着することを確認する。

3. G-CSF による動員後又は plerixafor 投与の後、NHL 腫瘍細胞が動員されたかどうかについて確認する。
4. NHL 及び MM 患者に対し、G-CSF による CD34 陽性細胞動員を 4 日間行った後に、plerixafor 240 µg/kg を単回投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を検討する。

治験方法：

本治験は、自家造血幹細胞移植のための末梢血造血幹細胞の採取を目的とした標準的な G-CSF による動員に plerixafor 240 µg/kg を併用投与（G + plerixafor）した際の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、オープンラベル、単群試験であった。標準療法に対する唯一の変更は、アフェレーシス実施前夜に plerixafor を G-CSF に追加して投与したことであった。

実施医療機関の診療ガイドラインに従い、最初に G-CSF（10 µg/kg QD、朝投与）による動員を 4 日間行った。アフェレーシス実施前夜に plerixafor 240 µg/kg の皮下投与を行った。アフェレーシスは plerixafor 投与後 10～11 時間に開始した。G-CSF（10 µg/kg QD）を朝に投与し、plerixafor（240 µg/kg）を夜に投与した後、10～11 時間にアフェレーシスを実施する一連の治療を最大 5 日間繰り返した。アフェレーシスの日数は、CD34 陽性細胞の目標数到達に要する日数とした。

治験実施計画書 Amendment 2 以後に登録された患者のサブポピュレーションにおいては、PK 解析のために plerixafor の初回投与後の血液及び尿のサンプルを採取した。治験実施計画書 Amendment 3 以後に登録された PK 解析対象集団のうち、別のサブグループについては、CD34 陽性細胞の FACS 解析用の連続血液サンプリングが PD 評価のために plerixafor 初回投与後に行われた。

CNHL 患者のサブポピュレーションについては、NHL 腫瘍細胞の動員について検討する予定であったが、これらの検体の劣化により解析できなかった。

各アフェレーシス実施日に、末梢静脈血中 CD34 陽性細胞数（cells/µL）及びアフェレーシスにより採取された CD34 陽性細胞数（cells）を FACS 解析により計測した。各アフェレーシスによって採取される CD34 陽性細胞の総目標数を 5 x 10^6 cells/kg 以上とした。タンデム移植が計画されている患者については、アフェレーシスを 5 回実施する間にタンデム移植を行う場合は、治験責任医師の判断により、CD34 陽性細胞 5 x 10^6 cells/kg 以上を採取できることとした。移植細胞数は患者の実体重に基づいて算出した。移植に必要な十分な細胞数が採取されなかった場合は、治験責任医師の判断により、細胞を保存、プールし、その後の移植に使用可能とした。

アフェレーシスによる造血幹細胞の採取後、患者は移植前に大量化学療法を受けた。移植後最初の 30 日間及び 3 か月、6 か月、12 か月時に患者のフォローアップを行った。また、移植細胞の定着を評価するため、移植後 3 か月、6 か月及び 12 か月時（±1 週）に全血球算定及び白血球分画を測定した。

患者：

予定：最大 25 名（NHL 及び MM 患者）

登録：23 名

投与：22 名

評価：

有効性：22 名（NHL 患者 8 名、MM 患者 14 名）

安全性：22 名（NHL 患者 8 名、MM 患者 14 名）

薬物動態：13 名（NHL 患者 5 名、MM 患者 8 名）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-C201

薬力学：4 名（NHL 患者 1 名、MM 患者 3 名）

診断及び選択基準：

選択基準：

1. 18 歳～70 歳
2. NHL 又は MM と診断され、自家移植に適格と判断された患者
3. 事前の化学療法が 3 レジメン以下の患者（リツキサンは化学療法としなかった）
4. 直近の化学療法サイクルから 4 週間が経過している患者（本治験の目的から、リツキサンは化学療法としなかった）
5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 である患者
6. 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る患者
7. 白血球数 > 3.0 x 10^9 /L
8. PMN の絶対数 > 1.5 x 10^9 /L
9. 血小板数 >100 x 10^9 /L
10. 血清クレアチニン ≤ 2.2 mg/dL
11. 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）及び総ビリルビンが 基準値上限の 2 倍未満
12. 左室駆出分画率（LVEF）< 45%（通常の心エコー図又はマルチゲートアンジオスキャンによる）
13. 努力性呼気 1 秒量（FEV1）> 60%（予測値）又は一酸化炭素拡散能 > 45%（予測値）
14. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陰性である患者
15. 同意文書に署名を行った患者
16. 妊娠可能な患者の場合、適切な避妊法を用いることを承諾した者

除外基準：

1. 治験責任医師により、治療による合併症のリスクが高まると判断された併発症のある患者
2. 過去に幹細胞の採取に失敗している患者
3. 事前の化学療法による急性疾患が残っている患者
4. 脳転移又はがん性髄膜炎を有する患者
5. 急性感染症を有する患者
6. 発熱（38°C/100.4°F を超える）を有する患者
7. 妊娠検査陽性の女性患者
8. 授乳中の女性患者
9. 適切な避妊法を使用する意思がない妊娠可能な患者
10. 実体重が理想体重の 150%を超える患者

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-C201

11. 心室性不整脈の既往のある患者
12. 錯感覚（グレード 2 以上）の既往のある患者
13. 本治験の登録前 4 週間以内に他の治験治療を受けた患者、又は動員フェーズ中に他の治験に登録中の患者
14. 登録時から移植時までに臨床状態又は臨床検査パラメータが悪化した患者（すなわち、組入れ基準を満たさなくなった患者）は、治験担当医師、治験責任医師又は治験依頼者の判断で本治験から除外した。

治験治療

Plerixafor

- 剤型：注射剤（10 mg/mL、20 mg/mL）
- 投与経路：皮下投与（腹部で注射部位を変えて投与）
- 用量：240 µg/kg/日
- バッチ番号：31288（10 mg/mL）、PD04084（20 mg/mL）

G-CSF（Neupogen®）

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与
- 用量：10 µg/kg/日
- バッチ番号：該当なし

投与期間：

- 動員期：
  G-CSF 10 µg/kg を 4 日間投与
- 投与期：
  4 日目の夜に plerixafor 240 µg/kg。翌日以降、朝に G-CSF 10 µg/kg の投与と夜に plerixafor 240 µg/kg 投与し、投与期間 4 日間になるまで（合計投与期間 5 日間）又は CD34 陽性細胞数 5 x 10^6 cells/kg 以上を採取するまで、投与を繰りかえした。

評価基準：

有効性：

末梢血 CD34 陽性細胞数、アフェレーシスによる CD34 陽性細胞の採取数、PMN の生着、PLT の生着、移植細胞の定着

安全性：

有害事象（AE）、身体所見、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査、女性の妊娠検査）、併用薬、注射部位の評価

薬物動態／薬力学：

G-CSF による動員を 4 日間実施した後に plerixafor 240 µg/kg を単回投与したときの PK 及び PD を評価した。PK パラメータとして C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、クリアランス及び AUC を算出した。plerixafor の PD 活性は初回投与後 1、2、4、6、8 時間及びアフェレーシス直前（投与後 10 時間まで）の CD34 陽性細胞プロフ

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-C201

ァイルを経時的に評価した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

治験実施計画書 Amendment 2 のもとで登録された患者については、plerixafor 初回投与時の PK 解析用に静脈血サンプルを plerixafor 投与直前、投与後 0.25、0.5、1、2、7 及び 10 時間の時点で採取した（投与後 10 時間のサンプルはアフェレーシス直前に採取した）。さらに、尿サンプルは、plerixafor 初回投与直後に採取を開始し、3 時間間隔で 24 時間にわたって採取した。

治験実施計画書 Amendment 3 のもとで登録された患者については、plerixafor 初回投与時の PK 解析用に静脈血サンプルを plerixafor 投与直前、投与後 0.25、0.5、1、2、4、6 及び 8 時間、並びにアフェレーシス直前（投与後約 10 時間）に採取した。尿サンプルの採取、サンプルの取り扱い及び解析手順に変更はなかった。

PK 用サンプル採取の各時点では、血液を最大 10 mL 採取し、直ちに氷の上に置いた。サンプルは 30 分以内に、あらかじめ 4°C に冷却された冷却遠心分離機を用いて 10 分間 3000 rpm で遠心分離した。各血漿サンプルは、ポリプロピレンチューブにおよそ 2 等分し、速やかに-70°C で保存した。サンプルには患者イニシャル､試験番号及び採取時間が記載された｡一つの完全なサンプルセットはEurofins AvTech Laboratories (Kalamazoo, MI)に送付され、残りのサンプルセットは、送付されたオリジナルのサンプルの分析が完了するまで、-70°C の環境で保存した。

血漿サンプルは、FDA ガイダンスに従ってバリデートされた分析法を用いて、Eurofins AvTech により測定された。全てのサンプルは、受領時に-70℃に凍結され、保存された。サンプルは液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて分析された。定量範囲は 5.0～1000 ng/mL であり、8 濃度の検量線試料を用いた。分析における品質管理サンプル（12.5 ng/mL、75 ng/mL 及び 750 ng/mL）の精度は 7.0%以下、バイアスは±4.0%以下であった。定量下限（LLOQ）における精度及びバイアスは、1%未満及び 0%であった。

統計手法：

2008 年 4 月 2 日付けの 3 か月フォローアップ総括報告書には､すべての患者の 3 か月フォローアップ来院時のデータ並びにカットオフ日までに入手した移植後 6 か月及び 12 か月の追加データを含めた、2007 年 3 月 6 日までに報告された全てのデータを示した｡当該報告書には 20 名の 12 か月データが含まれていた。

最終総括報告書には、全ての患者の 12 か月フォローアップ終了時までのデータを示した。3 か月フォローアップ総括報告書で実施した解析以外の追加解析は行わなかった。データの変更は、12 か月の移植細胞定着のフォローアップのデータの追加、並びに、追加情報又は一部の事象の再コードによる有害事象の軽微な変更であった。

カテゴリーデータは、各カテゴリーの患者数とその割合を疾患別と患者全体について集計表を用いて示した。標準的な方法又は正確な方法により算出した 95%信頼区間（CI）を示した。連続変数のデータは、患者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を疾患別及び患者全体について要約した。すべての解析は SAS®ソフトウエアを用いて実施した。

本治験から得られる結果は、本質的にあくまで探索的であり、plerixafor の今後の臨床試験を計画するための情報を提供するために用いることとした。したがって、本治験では特別な目標患者数を設定しなかった。

オリジナルの治験実施計画書から次の目標患者設定の考察を行った。：患者数 20 名の場合、末梢血 CD34 陽性細胞数の平均増加率の 95%CI は、ベースラインからの変化量の標準偏差の±65.7%の範囲になると考えられる。したがって､末梢血 CD34 陽性細胞数の平均増加倍数が 3 倍（標準偏差 1.5）の場合､その 95%CI は、2.014（= 3 − 0.986）から 3.986（= 3 + 0.986）となる。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-C201

有効性：

plerixafor が投与されたすべての患者を ITT 集団に含めた。ITT 集団は有効性解析に用いられた。有効性解析は実施医療機関の検査室で測定した CD34 陽性細胞のデータを用いて実施した。有効性の評価項目は以下のとおりである。

- Plerixafor 投与後 10～12 時間の末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の増加倍数（N）を、plerixafor の投与ごとに算出した。
- Plerixafor 初回投与時の末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）が plerixafor 初回投与後のアフェレーシス時に 2 倍より多く増加した患者の割合。この割合の分母は plerixafor が投与された患者数とした。
- Plerixafor 投与後の末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）の実測値の要約
- PMN の生着が成功した患者の割合。PMN の生着は症例報告書に記載された生着日に基づく。
- PMN の生着に要した日数。生着日が確認できる場合は、その日に PMN の生着が成功したと判断した。確認できない場合は、生着は成功しなかったと判断した。
- PMN の生着が 12 日以内、13～21 日、22 日以降に成功した患者の割合。
- PLT の生着が成功した患者の割合。PLT の生着は症例報告書に記載された生着日に基づく。
- PLT の生着までに要した日数。生着日が確認できる場合、その日に PLT の生着が成功したと判断した。確認できない場合、生着は成功しなかったと判断した。
- 治験責任医師が判定した移植細胞の定着について、移植後 3、6 及び 12 か月時で要約した。
- アフェレーシス収量を、体重 1 kg あたりの CD34 陽性細胞数（cells/kg）で算出しセッションごと及び全体で示した。アフェレーシス採取物の情報は、1）アフェレーシスの実施日、2）アフェレーシスで採取した 1 日量を合計した総細胞数（cells/kg）で示した。
- CD34 陽性細胞数の合計が 5 x 10^6 cells/kg を超えるのに要したアフェレーシス日数を要約した。最小移植細胞数（CD34 陽性細胞数 2 x 10^6 cells/kg 以上）に達するのに要した日数も要約した。

安全性：

Plerixafor が投与されたすべての患者を AE の要約に含めた。報告されたすべての事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 10.0 を用いてコード化し、基本語別、重症度別及び治験治療との因果関係別に要約した。器官分類ごと及び事象ごとの発現患者数を重症度別及び治験治療との因果関係別に要約した。因果関係は、「definitely related」、「probably related」、「possibly related」、「probably not related」及び「not related」の区分で判定され、「definitely related」、「probably related」及び「possibly related」は因果関係ありとして、「probably not related」及び「not related」は因果関係なしとして取り扱った。

治験期間全体を通しての AE の要約に加えて、AE が発現した患者を以下に定義した 3 つの期間で示した。

- Period 1：G-CSF による動員の初日／アフェレーシス／休薬期間から 1 回目の移植のための大量化学療法前日まで
- Period 2：大量化学療法の実施日から、1 回目の移植後の PMN の生着日又は PLT の生着日のいずれか遅い方まで
- Period 3：1 回目の移植での生着後から 12 か月のフォローアップ期間終了まで。1 回目の生着後に発現したすべての AE は、2 回目の移植を受けた場合でも period 3 に含めた。ただし、2 回目の移植のための 2 回目の化学療法の初日以降に発現した AE には、一覧表中に印をつけた。

重篤な有害事象（SAE）、死亡及び治験の中止に至った AE についても要約した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-C201

臨床検査値は実測値及びベースラインからの変化量について検体を採取した各時点ごとに要約した。シフトテーブルを測定日ごとに示した。

薬物動態：

Plerixafor 240 µg/kg を単回投与した時の PK パラメータは、ノンコンパートメントモデルを用いて解析し、記述統計量（平均値、症例数、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値）を用いて要約した。

薬力学：

Plerixafor の PD 活性は、plerixafor 投与後 10 時間までの CD34 陽性細胞プロファイルを経時的に評価した。

要約：

集団の特性：

患者 22 名（NHL 患者 8 名、MM 患者 14 名）が治験に参加した。いずれの疾患も、患者の年齢の中央値は 58 歳であった。患者のほとんどが白人であった（95.5%）。ベースラインにおいて、NHL 患者の多くはステージ IV であったが、MM 患者はステージ I、II、III にほぼ均等に分布していた。すべての患者に化学療法歴があり、多くの患者に放射線療法歴があった。

有効性の結果：

動員及びアフェレーシスに関する評価項目

ITT 集団において、末梢血 CD34 陽性細胞の絶対数の中央値は、plerixafor 投与直前で 24.0 cells/µL であったが、初回投与日のアフェレーシス実施直前で 75.0 cells/µL となり増加した（NHL 患者は 16.6 cells/µL から 52.1 cells/µL に増加、MM 患者は 30.0 cells/µL から 86.9 cells/µL に増加）。ITT 集団では、G + plerixafor 投与により、末梢血 CD34 陽性細胞数が plerixafor 投与直前から初回投与後のアフェレーシス実施直前（plerixafor 初回投与後 10～11 時間）までに 2.9 倍（中央値）に増加した（NHL 患者は 2.7 倍、MM 患者は 3.1 倍）。すべての患者でこの時期に末梢血 CD34 陽性細胞数が 2 倍以上増加することが明らかとなった。これらの結果はこれまで行われた治験の結果と一致している。

CD34 陽性細胞の採取数（中央値）は患者全体で 9.2 x 10^6 cells/kg であり、NHL 患者では 5.7 x 10^6 cells/kg、MM 患者では 12.0 x 10^6 cells/kg であった。患者全体及び疾患別において、すべての患者が CD34 陽性細胞の最小目標数 2 x 10^6 cells/kg に 1.0 日（中央値）以内に到達した。患者の多く（患者全体：20/22 名、NHL 患者：6/8 名、MM 患者：14/14 名）が CD34 陽性細胞の目標細胞数 5 x 10^6 cells/kg に到達した。5 x 10^6 cells/kg に到達までに要した期間は患者全体及び疾患別ともに 1.0 日（中央値）であった。

移植及び生着の転帰

治験薬が投与されたすべての患者が移植を受けた（タンデム移植を受けた 1 名を含む）。移植後、すべての患者で PMN の生着が認められ（100.0%）。生着までに要した期間（中央値）は、患者全体及び NHL 患者で 11.0 日、MM 患者で 12.0 日であった。一部の患者では CD34 陽性細胞が 5 x 10^6 cells/kg 未満の移植であったが、PMN の生着は、多くのケースで移植後 12 日までに認められた（患者全体：17/23 件、NHL 患者：7/8 件、MM 患者：10/15 件）。移植後 20 日より後に PMN の生着が認められた患者はなく、PMN の生着までに要した最長期間は、NHL 患者で 14.0 日及び MM 患者で 20.0 日であった。

PLT の生着はすべての移植後で認められた（100.0%）。生着までに要した日数（中央値）は、患者全体で 18.0 日、NHL 患者で 19.0 日、MM 患者で 18.0 日であった。PLT の生着は、多くのケースで移植後 21 日までに認められた（患者全体：19/23 件、NHL 患者：6/8 件、MM 患者：13/15 件）。PLT の生着までに要した最長期間は、NHL 患者で 24.0 日及び MM 患者で 23.0 日であった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-C201

データの得られたすべての患者（21 名）において、すべての評価時点で移植細胞の定着が認められた。

安全性の結果：

治験期間中、すべての患者（22 名）に 1 件以上の AE が認められた。死亡及び治験又は投与の中止に至った AE は認められなかった。治験治療との因果関係がある SAE は認められなかった。

G + plerixafor を投与された動員及び投与／アフェレーシス時期（Period 1）中では、すべての患者に 1 件以上の AE が認められた。Period 1 において患者全体の 5%を超えて発現した AE は、注射部位紅斑、疲労、下痢、骨痛、カテーテル留置部位紅斑、悪心、背部痛、カテーテル留置部位疼痛、錯感覚、頭痛、注射部位疼痛、筋痙縮、関節痛、カテーテル留置部位出血、呼吸困難、労作性呼吸困難、潮紅、注射部位そう痒感、筋骨格不快感、筋痛、発熱、上腹部痛、不安、浮動性めまい、注射部位刺激感、注射部位腫脹及び四肢痛であった。Period 1 では重度の AE は見られなかった。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 は 17 名（77.3%）に認められ、その主な事象（患者全体の 5%を超えて発現）は、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位刺激感、上腹部痛、下痢、潮紅、頭痛、注射部位そう痒感及び注射部位腫脹であった。治験治療との因果関係ありと判断された AE のほとんどは軽度で、中等度 AE は注射部位紅斑、注射部位刺激感、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、消化不良及び感覚消失がそれぞれ 1 名で認められた。

Period 2（化学療法初日から生着まで）では SAE のみを報告することとした。Period 3（生着からフォローアップ終了まで）では、移植後 6 か月以内又は再発までのいずれか早い方までに発現したすべての SAE、並びに移植後 12 か月以内に認められた生着不全を報告することとしていた。有害事象は、Period 2 では 27.3%（6/22 名）及び Period 3 では 22.7%（5/22 名）に認められたが、発現割合が 5%を超えた AE は認められなかった。また、Period 2 及び Period 3 では治験治療との因果関係ありと判断された AE は認められなかった。Period 2 及び Period 3 で報告された AE の多くは、大量化学療法の副作用として知られている下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜障害、粘膜の炎症、発熱性好中球減少症などであった。

本治験では、8 名の患者（36.4%）に 1 件以上の SAE が認められ、そのうち 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、全事象のの一部を占めていた。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。23 件の SAE のうち 65.2%（15 件）が重度、26.1%（6 件）が中等度及び 8.7%（2 件）が軽度であった。SAE の 30.4%（7/23 件）は生命を脅かすものと判断された。Period 1 では 3 名の患者に SAE が報告されたが、いずれの事象も plerixafor の初回投与前に発現していた。その他の SAE は、化学療法実施後の Period 2 及び Period 3 で発現した。

臨床検査パラメータにおいて報告された変化は、plerixafor 投与、G-CSF 投与及びアフェレーシスで既知の予測される作用と一致していた。

薬物動態の結果：

Plerixafor は速やかに吸収され、投与後 0.5 時間で最高濃度に達した。最高血漿中濃度は 585～1510 ng/mL であった。Plerixafor の見かけの 分布容積は小さく、22.2～52 L であった。見かけのクリアランスは中程度で 2954～6360 mL/h であった。見かけのクリアランス及び見かけの分布容積のバラツキは小さく、それぞれ 22%及び 31%であった。Plerixafor は速やかに消失し、終末相消失半減期は 2.7～11.7 時間であった。

結果を NHL 患者と MM 患者で比較したところ、本治験に組み入れた 2 つの患者集団間の PK パラメータの差は、plerixafor の PK において予測されるバラツキの範囲内にあることが示され、臨床的な関連性はないと考えられた。これらの結果は、plerixafor を単独投与された健康被験者において以前観察された結果及び G + plerixafor を投与されたホジキン病患者で得られた結果と一致している。

薬力学の結果：

患者 4 名のサブセットにおいて、循環血中の細胞数のベースラインからの最大増加倍数の中央値は 4.2 倍

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-C201

（範囲：3.0～5.5 倍）で、いずれの患者も最大増加倍数まで達したのは、アフェレーシス実施前（plerixafor 投与後約 10 時間）であった。

結論：

本治験は、NHL 患者及び MM 患者を対象に、G-CSF と併用した plerixafor の安全性及び末梢血 CD34 陽性細胞の増加を検討する、オープンラベル、単群第 2 相試験であった。本治験の結果から以下の結論が導かれた。

- すべての患者において、plerixafor 投与直前から初回投与日のアフェレーシス実施直前までに、末梢血 CD34 陽性細胞数が 2 倍以上に増加することが示された。
- G + plerixafor を投与されたすべての患者は、移植に用いる 2 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞の動員が可能であり、患者の多く（91%）で 5 x 10^6 cells/kg 以上の動員が可能であった。
- G + plerixafor を投与された患者では、予測された期間内に PMN の生着及び PLT の生着が認められた。
- データが得られたすべての患者（21 名）は、全評価時点で移植細胞の定着が確認された。
- PK の結果から、plerixafor は速やかに吸収され、見かけの分布容積は小さく、終末相消失半減期の中央値は 4.6 時間で速やかに消失したことが示された。NHL 患者と MM 患者で比較したところ、本治験に組み入れた 2 つの患者集団間の PK パラメータの差は、plerixafor の PK において予測されるバラツキの範囲内にあり、臨床的な関連性はないと考えられた。
- 未知の安全性所見は認められなかった。投与／アフェレーシス期間中によく見られた AE は、注射部位反応、胃腸に関連する事象、疲労、骨痛及び背部痛であった。投与期間中に重度の AE は認められなかった。大量化学療法後に報告された AE のほとんどは、患者が受けている治療又は患者の疾患状態によるものと一致していた。
- Period 1 で報告されたすべての SAE は plerixafor の投与前に発現していた。他の SAE はすべて、細胞毒性を有する大量化学療法実施後の Period 2 及び Period 3 で認められた。死亡例は報告されなかった。

本治験では、G + plerixafor を投与された NHL 患者及び MM 患者において、移植のための CD34 陽性細胞が十分動員され、これらの細胞を移植後、予測した期間内に PMN 及び PLT が生着した。安全性データから、CD34 陽性細胞の動員及び採取のための G + plerixafor は、自家造血幹細胞移植を受ける NHL 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。

報告書の日付：2008 年 6 月 18 日

2.17.2 安全性の評価

すべての有害事象を表 77 、表 78 、表 79 に示す。

表 77 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-C201 試験 Period 1）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=14)		NHL (N=8)		ALL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	14 (100%)	0	8 (100%)	0	22 (100%)	0
感染症および寄生虫症	2 (14.3%)	0	0	0	2 (9.1%)	0
カテーテル菌血症	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
インフルエンザ	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
上気道感染	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
血小板減少症	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
代謝および栄養障害	1 (7.1%)	0	2 (25.0%)	0	3 (13.6%)	0
食欲減退	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
低マグネシウム血症	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
精神障害	1 (7.1%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.1%)	0
不安	1 (7.1%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.1%)	0
神経系障害	4 (28.6%)	0	4 (50.0%)	0	8 (36.4%)	0
錯感覚	1 (7.1%)	0	4 (50.0%)	0	5 (22.7%)	0
頭痛	1 (7.1%)	0	3 (37.5%)	0	4 (18.2%)	0
浮動性めまい	2 (14.3%)	0	0	0	2 (9.1%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=14)		NHL (N=8)		ALL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
感覚鈍麻	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
感覚消失	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
血管障害	2 (14.3%)	0	2 (25.0%)	0	4 (18.2%)	0
潮紅	2 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	3 (13.6%)	0
蒼白	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (57.1%)	0	5 (62.5%)	0	13 (59.1%)	0
呼吸困難	2 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	3 (13.6%)	0
労作性呼吸困難	2 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	3 (13.6%)	0
咳嗽	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
鼻閉	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
湿性咳嗽	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
鼻漏	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
咽喉絞扼感	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
胃腸障害	11 (78.6%)	0	5 (62.5%)	0	16 (72.7%)	0
下痢	7 (50.0%)	0	1 (12.5%)	0	8 (36.4%)	0
悪心	4 (28.6%)	0	3 (37.5%)	0	7 (31.8%)	0
上腹部痛	2 (14.3%)	0	0	0	2 (9.1%)	0
腹部膨満	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=14)		NHL (N=8)		ALL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
便秘	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
消化不良	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
鼓腸	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
口の感覚鈍麻	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
レッチング	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
歯痛	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.1%)	0
多汗症	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
寝汗	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
顔面腫脹	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (85.7%)	0	6 (75.0%)	0	18 (81.8%)	0
骨痛	6 (42.9%)	0	1 (12.5%)	0	7 (31.8%)	0
背部痛	2 (14.3%)	0	4 (50.0%)	0	6 (27.3%)	0
筋痙縮	2 (14.3%)	0	2 (25.0%)	0	4 (18.2%)	0
関節痛	1 (7.1%)	0	2 (25.0%)	0	3 (13.6%)	0
筋骨格不快感	2 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	3 (13.6%)	0
筋痛	2 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	3 (13.6%)	0
四肢痛	1 (7.1%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.1%)	0
関節硬直	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
筋骨格痛	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
筋骨格硬直	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=14)		NHL (N=8)		ALL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
腎および尿路障害	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
頻尿	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
全身障害および投与局所様態	12 (85.7%)	0	8 (100%)	0	20 (90.9%)	0
注射部位紅斑	6 (42.9%)	0	4 (50.0%)	0	10 (45.5%)	0
疲労	6 (42.9%)	0	3 (37.5%)	0	9 (40.9%)	0
カテーテル留置部位紅斑	6 (42.9%)	0	1 (12.5%)	0	7 (31.8%)	0
カテーテル留置部位疼痛	4 (28.6%)	0	2 (25.0%)	0	6 (27.3%)	0
注射部位疼痛	3 (21.4%)	0	1 (12.5%)	0	4 (18.2%)	0
カテーテル留置部位出血	2 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	3 (13.6%)	0
注射部位そう痒感	2 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	3 (13.6%)	0
発熱	3 (21.4%)	0	0	0	3 (13.6%)	0
注射部位刺激感	1 (7.1%)	0	1 (12.5%)	0	2 (9.1%)	0
注射部位腫脹	2 (14.3%)	0	0	0	2 (9.1%)	0
無力症	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
カテーテル留置部位発疹	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
胸部不快感	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
胸痛	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
悪寒	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
注射部位内出血	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=14)		NHL (N=8)		ALL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
末梢性浮腫	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
腫脹	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
臨床検査	1 (7.1%)	0	2 (25.0%)	0	3 (13.6%)	0
血中ブドウ糖増加	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
心拍数増加	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
尿量増加	0	0	1 (12.5%)	0	1 (4.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
挫傷	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0
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_c201_1_i.rtf (27AUG2015 - 12:40)

表 78 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-C201 試験 Period 2）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=14)		NHL (N=8)		ALL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	4 (28.6%)	3 (21.4%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	6 (27.3%)	5 (22.7%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
敗血症	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
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）	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
腎膨大細胞腫	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
呼吸窮迫	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
胃腸障害	2 (14.3%)	1 (7.1%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)
下痢	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
腸管虚血	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
悪心	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
口腔粘膜障害	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
嘔吐	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=14)		NHL (N=8)		ALL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
全身障害および投与局所様態	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
粘膜の炎症	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0
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_c201_2_i.rtf (27AUG2015 - 12:40)

表 79 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-C201 試験 Period 3）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=14)		NHL (N=8)		ALL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	4 (28.6%)	2 (14.3%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (22.7%)	3 (13.6%)
感染症および寄生虫症	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
免疫系障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
薬物過敏症	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
代謝および栄養障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
脱水	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
神経系障害	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
顔面神経麻痺	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
心臓障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
心筋梗塞	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
血管障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
低血圧	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
胃腸障害	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
小腸閉塞	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=14)		NHL (N=8)		ALL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
酒さ	1 (7.1%)	0	0	0	1 (4.5%)	0
全身障害および投与局所様態	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
粘膜の炎症	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
股関節部骨折	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 10.0
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_c201_3_i.rtf (27AUG2015 - 12:41)

2.18 非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫又は多発性骨髄腫患者を対象に、自家移植のための Plerixafor 及び G-CSF 併用投与の安全性の検討（MOZ00808 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-4]

2.18.1 概要

表 80 - 概要（MOZ00808 試験）

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

治験の標題：

非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫（HL）又は多発性骨髄腫（MM）患者における自家幹細胞移植のための Plerixafor 及び G-CSF 併用投与による末梢血幹細胞の動員－一般的な自家移植対象集団における安全性試験

治験責任医師：

Prof. Nigel Russell Nottingham University Hospital NHS Trust, Centre for Clinical Haematology, Nottingham, United Kingdom

Prof. Dr. Anthony Ho UniversitätsKlinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

Dr. Per Ljungman Karolinska Universitetssjukhus Huddinge, Institutionen for Medicin, Stockholm, Sweden

Prof. Mohamad Mohty CHU Hôtel Dieu, Hématologie Clinique, Nantes, France

Prof. Roberto Lemoli University of Bologna L. & A. Seragnoli, Bologna, Italy

Dr. Norma Gutierrez Hospital Universitario De Salamanca, Salamanca, Spain

治験実施医療機関：

26 施設（EU：イギリス、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）

公表文献：

Russell N, Douglas K, Ho A, Mohty M, Carlson K, Ossenkoppele G, et al. Plerixafor (Mozobil®) and G-CSF for front-line peripheral blood stem cell mobilization for autologous transplantation in lymohoma or multiple myeloma; preliminary results from the EU PREDICT study [Abstract]. Haematologica. 2011; In press.

治験期間：

最初の患者の同意日：2008 年 9 月 8 日

最後の患者の完了日：2010 年 11 月 18 日

開発のフェーズ：後期第 3 相

目的：

主要目的：

- 自家造血幹細胞移植に適格なリンパ腫又は MM 患者において、幹細胞動員に用いられる plerixafor の安全性プロファイルを確認する。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

副次目的：

- 動員レジメンとして用いられる plerixafor 及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の有効性を、各アフェレーシスで採取された CD34 陽性細胞数を計測することにより評価する。
- Plerixafor 及び G-CSF で動員された幹細胞の臨床的有効性を、造血細胞の生着及び移植細胞の状態により評価する。
- 注入された CD34 陽性細胞の用量が、生着までの時間、生着及び移植細胞の状態へ及ぼす影響を検討する。

治験方法：

本治験は、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫（HL）又は多発性骨髄腫（MM）患者を対象として、plerixafor の安全性及び有効性を検討する多施設、オープンラベル、単一群試験であった。以前に幹細胞動員の試みに失敗した患者、若しくは幹細胞の自家移植を 2 回以上行った患者又は同種移植を行った患者は、本治験の対象としなかった。

G-CSF 初回投与前 30 日以内に適格性のスクリーニングを行った。ベースラインの臨床検査評価は、治験への組入れの適格性について最終決定をするために、G-CSF の初回投与前 7 日以内に行った。患者には、G-CSF（毎朝 10 µg/kg 皮下投与）及び plerixafor（G-CSF 投与開始後 4 日目から毎夕 240 µg/kg 皮下投与）による幹細胞動員レジメンが行われた。Plerixafor の投与は、plerixafor 投与とアフェレーシス実施の間隔が 10～11 時間になるよう調整された。末梢血検体は、CD34 陽性細胞の解析のために、plerixafor 初回投与前後に採取された。また、それぞれのアフェレーシスで採取された血液成分から検体を採取し、1 日に採取される CD34 陽性細胞数を測定した。引き続き、plerixafor の夕投与及び翌朝の G-CSF 投与後にアフェレーシスを実施し、この一連の療法を、NHL 患者及び HL 患者に対しては CD34 陽性細胞の至適採取数 5×10^6 cells/kg が得られるまで、また MM 患者に対しては 6×10^6 cells/kg が得られるまで最大で 5 回まで行った。担当医師の判断により、5 回以内のアフェレーシスでより多くの細胞を採取できることとした。必要な場合及び各移植（タンデム移植を含めない）に必要な CD34 陽性細胞の最小採取量として 2×10^6 cells/kg が可能な場合、動員された幹細胞はタンデム移植に用いることができるとした。

最終アフェレーシス実施後 2 か月以内に移植前の大量化学療法を行い、採取した末梢血幹細胞を移植した。採取された CD34 陽性細胞数が移植に不十分な場合、細胞を保管・プールし、治験責任医師が治験依頼者から最初の許可取得後に移植に用いることができるとした。移植後 12 か月間、患者をフォローアップし、移植後 100 日、6 か月及び 12 か月の再来院時に安全性と有効性を評価した。患者は 12 か月時点の来院で治験を完了したと判断された。

患者数／被験者数：

予定：約 100 名

ランダム化：該当なし

スクリーニング：126 名

投与：118 名

評価：

有効性：118 名

安全性：118 名

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

診断及び選択基準：

選択基準：

下記のすべての選択基準を満たした者を本治験の参加に適格とした。

1. 部分寛解（PR）又は完全寛解（CR）である MM 患者、NHL 患者又は HL 患者
2. 自家造血幹細胞移植に適格で、実施が計画されている患者
3. 同意文書に署名した患者
4. 年齢 18 歳以上の患者
5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 である患者
6. 白血球数 ≥ 2.5×10^9 /L
7. 好中球数（ANC） ≥ 1.5×10^9 /L
8. 血小板数 ≥ 100×10^9 /L
9. 血清クレアチニン ≤ 2.2 mg/dL
10. 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニンアミノ トランスフェラーゼ）及び総ビリルビンが基準値上限の 2.5 倍未満
11. アフェレーシス及び移植を行うのに十分な心臓、腎臓及び肺の機能を有する患者、すなわち自家幹細胞移植に関する各実施医療機関の基準に合致している患者
12. 治験治療の期間及び plerixafor 投与後少なくとも 3 か月は、極めて有効な避妊法を用いることに同意した患者（妊娠の可能性のある女性患者及び妊娠の可能性のあるパートナーのいる男性患者）。有効な避妊法として、a) 経口避妊薬、プロゲステロンのデポ製剤又は子宮内避妊具＋バリア式避妊法、あるいは b）2 種類のバリア式避妊法とした。有効なバリア法として、男性用及び女性用コンドーム、ベッサリー及び殺精子剤（殺精子剤を含むクリーム又はジェル）。ホルモン避妊法を用いている患者に関する plerixafor とホルモン避妊剤との相互作用は明らかではない。

除外基準：

下記の除外基準のいずれかに抵触した患者を本治験の参加に不適格とした。

1. 急性又は慢性白血病の既往を有する患者（骨髄異形成症候群を含む）
2. 過去に同種移植又は 2 回以上の自家移植を受けた患者
3. 過去に CD34 陽性細胞採取の試みに失敗している患者（アフェレーシスによる細胞の収量が不十分、又は CD34 陽性細胞の末梢血への動員が不十分なためアフェレーシスが不適格であった者）
4. 直近の抗がん剤治療（化学療法、生物学的／免疫学的療法、放射線療法を含む）から 4 週間未満の患者、若しくは直近のニトロソウレア剤又はミトマイシンによる治療（長期作用型製剤による治療では少なくとも半減期の 2 倍の投与休止期間が必要）から 6 週間未満の患者。ただし、サリドマイド、デキサメタゾン、レナリドミド（Revlimid®）、又はボルテゾミブ（ベルケイド®）による治療は、G-CSF の初回投与前最大 7 日間可能とした。
5. 直近の骨髄穿刺液又は骨髄生検による評価で骨髄障害が 20%を超える患者

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

6. 動員のための G-CSF 初回投与前 14 日以内に G-CSF 又は他のサイトカインを投与された患者
7. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性であることが既知の患者
8. 活動性 B 型肝炎又は C 型肝炎を有する患者
9. 投与前 24 時間以内に急性感染症（38°C を超える発熱）を発現した患者又は G-CSF 初回投与前 7 日間以内に抗生物質治療を受けた患者
10. 高カルシウム血症（基準値上限より 1 mg/dL を超える）を有する患者
11. 本治験の登録前 4 週間以内に他の治験薬を投与された患者又は動員期に他の治験に登録されている患者
12. 脳転移又は癌性髄膜炎を含む中枢神経系の障害を有する患者
13. 妊娠又は授乳中の女性患者
14. 心電図又は検査結果（運動検査、スキャン）から心虚血又は臨床的に意味のある調律異常（不整脈）の既往を有する患者、若しくは、治験責任医師が本治験から除外すべきと判断した前年に発現した伝導異常を有する患者
15. 治験責任医師により、治療による合併症のリスクが高まると判断された併発症のある患者又は治験治療及び治験実施計画書への適合性が損なわれると判断された併発症を有する患者

治験治療

Plerixafor

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与
- 用量：240 µg/kg、1 日 1 回
- ロット番号：08-000365

G-CSF

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与
- 用量：10 µg/kg/day
- バッチ番号：該当なし

投与期間：

最低 1 日間から最大 5 日間の投与及びアフェレーシス

評価基準：

有効性：

CD34 陽性細胞のアフェレーシスごとの採取数及び末梢血 CD34 陽性細胞の増加倍数とともに、CD34 陽性細胞の最小細胞数（2 x 10^6 cells/kg 以上）及び至適細胞数（NHL 患者及び HL 患者では 5 x 10^6 cells/kg 以上、MM 患者では 6 x 10^6 cells/kg 以上）に達するのに要したアフェレーシス日数を評価した。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

多核白血球（PMN）及び血小板（PLT）の回復は以下の基準に従って評価した：

- PMN の生着は、異なる 3 日で 3 回連続して好中球数（ANC）が 0.5 x 10^9 /L 以上となった最初の日と定義した。
- PLT の生着は、輸血をせずに 7 日間以上にわたり、血小板数が少なくとも 3 回連続して 20 x 10^9/L 以上となった最初の日と定義した。
- 輸血をせずに 7 日間以上にわたり、PLT 値が少なくとも 2 回は 50 x 10^9/L 以上に達した日付を記録した。
- 直近の 7 日間で輸血をせずにヘモグロビン値が 10 g/L 以上に達した日付を記録した。
- PLT の生着の遅延は、血小板数 20 x 10^9 /L 以上を持続（輸血をせずに 7 日間以上安定）するが、50 x 10^9/L 以上には達しない状態と定義した。これは、移植後 100 日以内に 7 日間以上にわたって少なくとも 2 回連続して得られる血小板の測定値で定義したものと同様であった。

進行がん、腎不全、慢性出血、重症感染症、薬剤誘発性血球減少症、新規の血液学的問題（栄養的など）など他に原因となる根拠がない場合、生着不全は以下のように定めた：

- 主要な PMN 生着不全は、移植後 30 日以内に好中球数（ANC）0.5 x 10^9/L 以上の持続（異なる 3 日の 3 回連続した測定値に基づく）を達成できないことと定義した。
- 主要な PLT の生着不全は、移植後 100 日以内に PLT 数 20 x 10^9/L 以上の持続（輸血をせずに 7 日間以上にわたり少なくとも 3 回連続した 20 x 10^9/L 以上の測定値に基づく）を達成できないことと定義した。
- 副次的な PLT 生着不全は、主要な PLT の回復、すなわち 20 x 10^9/L 以上に到達した後、PLT 数が 10 x 10^9/L 未満へ減少（7 日間以上にわたり連続して 2 回以上の PLT の測定値に基づく）した場合又は持続的な PLT 輸血が必要な場合と定義した。
- 副次的な PMN 生着不全は、好中球数（ANC）が 0.5 x 10^9/L 以上へ持続的に回復した後に、好中球数（ANC）が減少した場合、すなわち、増殖因子の使用にかかわらず絶対好中球が 7 日間以上 0.5 x 10^9/L 未満へ減少した状態と定義した。

治験責任医師の判断に基づき、移植後最初の 12 か月間は疾患の再発、悪化又は死亡について評価した。

安全性：

患者の安全性は、曝露量及び有害事象（AE）のモニタリングに基づき評価した。治験責任医師は National Cancer Institute（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0 を用いて、AE をグレード分けした。AE は以下のように記録された：

- スクリーニング期間中（同意文書署名から G-CSF の初回投与まで）は、治験手順に関連した AE のみを記録した。
- G-CSF 初回投与から、plerixafor の最終投与後 30 日又は大量化学療法の初回投与のどちらか早い方までに発現した、グレード 3 及びグレード 4 の AE 並びに重篤な有害事象（SAE）をすべて記録した。
- 投与（注射）直後（plerixafor 投与後 30 分～1 時間）に発現した AE を、グレードを問わずすべて記録した。
- 動員期間中に plerixafor の投与中止に至った AE を、グレードを問わずすべて記録した。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

- 30 日フォローアップ後に発現し、治験実施医療機関のスタッフが治験治療との因果関係があると推測した SAE は、経過時間にかかわらず治験依頼者へ報告された。
- グレード 3 又はグレード 4 の AE、治験治療との因果関係がある AE、及びすべての SAE は、それらの事象が消失するまで、又はベースラインに復するまで、又は治験責任医師と治験依頼者の安全性担当の医師の双方が合意して中止するまで追跡した。
- 疾患の悪化、生着不全及び／又は死亡は、SAE として移植後 12 か月まで報告された。
- 検査値の臨床的意義は、医療における介入若しくは変更に至った検査項目の変動と定義した。臨床的に意味のある検査項目として、SAE の基準に合ったもの、治験薬の投与量の変更又は投与の遅延を引き起こしたもの、患者が治験を中止した理由となるものなどを含めた。

統計手法：

本治験は、オープンラベルの多施設共同試験であり、ランダム化は行わなかった。

検出力及び症例数：

正式な症例数設定は行わなかった。

解析対象集団：

安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS）は同一の集団であり、plerixafor を 1 回以上投与されたすべての患者とした。

有効性：

すべての有効性のデータは FAS を用いて解析した。以下の有効性パラメータを集計した。：

- 4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の最小目標数（cells/kg）に到達した患者
  4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の最小目標数(cells/kg)に到達した患者数とその割合(%)。最小目標数は、累積収量として 2 x 10^6 cells/kg 以上と定義した。
- CD34 陽性細胞の最小目標数（cells/kg）に到達するのに要した日数
  最小目標数、すなわち CD34 陽性細胞 2 x 10^6 cells/kg 以上を採取するのに要したアフェレーシスの回数の中央値を集計した。
- 4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の至適目標数（cells/kg）に到達した患者
  4 日以内のアフェレーシスで CD34 陽性細胞の至適目標数に到達した患者数とその割合（%）。至適目標数は、累積収量として NHL 患者及び HL 患者では 5 x 10^6 cells/kg 以上、MM 患者では 6 x 10^6 cells/kg 以上と定義した。
- CD34 陽性細胞の至適目標数（cells/kg）に到達するのに要した日数
  至適目標数に到達するのに要した日数を集計した。
- アフェレーシス実施日ごとの CD34 陽性細胞採取数（cells/kg）
  アフェレーシス中に採取された 1 日あたりの CD34 陽性細胞数（cells/kg）についてアフェレーシスの実施日ごとの要約統計量を示した。
- 移植のパラメータ
  移植された CD34 陽性細胞数（cells/kg）の要約統計量を示した。PMN 及び PLT が生着した患者数と

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

その割合（%）、並びに生着までの時間を示した。

- 移植細胞の定着
  移植後 100 日、6 か月及び 12 か月時点に移植細胞の定着が認められた患者数とその割合（%）を示した。
- 末梢血 CD34 陽性細胞数及び増加倍数
  末梢血 CD34 陽性細胞（cells/μL）の要約統計量、並びに plerixafor の投与前と比較した投与後の末梢血 CD34 陽性細胞（cells/μL）の増加倍数。

安全性：

安全性のデータは安全性解析対象集団を用いて解析した。以下の安全性パラメータを集計した。

- 曝露量：以下の項目について要約統計量を示した。
  - 動員のため（plerixafor 投与前）の体重あたりの G-CSF の 1 日用量（μg/kg）
  - 体重あたりの plerixafor の 1 日用量（μg/kg）
  - 動員のための G-CSF の投与回数（plerixafor 投与前）
  - アフェレーシス実施日の G-CSF の投与回数
  - Plerixafor の投与回数
- 有害事象（AE）
  AE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 13.1 を用いてコード化された。報告されたすべての AE を表に示した。治験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、plerixafor の初回投与日以降すなわち大量化学療法の Day 1 前に発現した AE と定義し、表に示した。Non-TEAE は一覧表にのみ示した。発現日が不明確な場合、例えば、発現日が部分的に欠落していた場合は TEAE として扱うなどの保守的なアプローチで取り扱った。AE の概観を示した表には、AE、SAE、治験治療との因果関係のある AE、中止に至った AE 及び重度の AE について、発現患者数とその割合（%）を示した。治験治療との因果関係は、「definite」、「probable」、「possible」、「remote/unlikely」及び「not related」で判定され、「possible」、「probable」、「definite」又は不明の場合は因果関係ありと定義した。重症度では、CTCAE グレード 3 以上又は不明の場合は重度と定義した。
- 重篤な有害事象（SAE）
  SAE が認められた患者の数とその発現割合（%）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した。複数の患者に複数の種類の SAE が発現した場合は、SOC 内にそれぞれの PT をカウントした。1 名の患者に同じ PT の SAE が複数回発現した場合は、その患者について当該 PT は 1 回のみの発現としてカウントした。
- 死亡
  すべての死亡を一覧表に示した。最小限の情報として患者 ID、投与開始日及び中止日、SOC、PT、因果関係及び重症度を示すこととした。
- 因果関係別の SAE
  SAE が認められた患者の数とその発現割合（%）を、治験治療との因果関係別、SOC 別及び PT 別に示した。複数の患者に複数の種類の因果関係がある SAE が発現した場合は、SOC 内にそれぞれの PT をカウントした。1 名の患者に同じ PT の因果関係がある SAE が複数回発現した場合は、その患者について当該 PT は 1 回のみの発現としてカウントした。同じ PT の AE が複数回発現している患者については、最も因果関係の強い AE のみをカウントした。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

- 中止に至った SAE
  SAE により治験を中止した患者を一覧表に示した。
- 重症度別の SAE
  SAE が認められた患者数とその発現割合（%）を、重症度別、SOC 別及び PT 別に示した。患者に重症度の違う SAE が発現した場合は、SOC 内それぞれの PT にカウントした。1 名の患者に同じ PT で重症度の違う SAE が発現した場合は、その患者については当該 PT の発現を 1 回のみとしてカウントした。同じ PT で重症度の違う事象を複数回発現している患者については、当該 PT について 1 回だけカウントした。1 つの PT の事象を複数回発現している患者については、最も重症度の重い事象でカウントした。

要約：

集団の特性：

合計 118 名の患者に治験薬を 1 回以上投与した。全体として、105 名（89%）の患者が移植を受け、89 名（75%）が 12 か月フォローアップの評価を完了した。1 名の患者は 12 か月フォローアップを完了したが、SAE として疾患の再発が認められ（12 か月の来院時に判明）、当該事象により治験を中止した。患者の多くは白人であり（患者全体の 93%）、2%が黒人、アジア人、先住ハワイ人又は他の太平洋諸島の人、若しくはそれ以外であった。患者の多く（76%、90/118 名）は MM と診断され、次いで NHL（21%、25/118 名）及び HL（2.5%、3/118 名）であった。

有効性の結果：

有効性解析対象 118 名のうち、アフェレーシスを実施した患者は 114 名で、110 名（96%）が 4 日以内に最小細胞数の採取を達成した。疾患別では、NHL 患者の 80%（20/25 名）及び MM 患者の 98%（88/90 名）が最小細胞数の採取を達成した。4 日以内のアフェレーシスで至適目標採取数に達した患者は 80%（94/118 名）で、疾患別では NHL 患者の 48%（12/25 名）及び MM 患者 89%（80/90 名）であった。最小採取数を達成するのに要した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。また、至適目標採取数を達成するのに要した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。採取された CD34 陽性細胞の総数の平均は 8.25 x 10^6 cells/kg（範囲：0.1 x 10^6～24 x 10^6 cells/kg）であった。NHL 患者において、CD34 陽性細胞の目標採取数 5 x 10^6 cells/kg 以上に達した患者の割合が、第 3 相試験（約 60%）と比べて低いのは、本治験の症例数が少ないこと、また、NHL 患者の 4 名については、治験責任医師の判断により、至適目標採取数に達する前又は最大 5 日間のアフェレーシスの前に採取を中止したことによると考えられる。末梢血 CD34 陽性細胞の収量に影響した可能性のある他の要因は、一部の患者が治験前に受けていた化学療法による広範な骨髄抑制、並びにこれらのレジメンの回数及びサイクル数であった。全体として、plerixafor の初回投与と関連した末梢血 CD34 陽性細胞数の平均増加倍数は 3.85（範囲：0.2～94.0）であり、これは第 3 相試験より多少低かった。

移植を受けた 105 名のうち、100 名（95%）には PMN の生着が認められ、103 名（98%）には PLT の生着が認められた。リンパ腫及び MM 患者では、通常、移植後 12 日以内に PMN が生着するが、遅ければ移植後 21 日に生着することもあり得る。PMN の生着に要した日数の中央値は 14 日であった（最小 9 日、最大 61 日）。これは、すべての患者が移植後 G-CSF を投与された第 3 相試験で得られた日数（10～11 日）より長かった。MOZ00808 試験で移植を受けた患者の約半数（46%）が移植後に G-CSF を投与されず、このことが PMN の生着までの日数に影響した可能性があると考えられる。

PLT 生着までに要した日数の中央値は 18 日（最小 0 日、最大 61 日）であった。合計 18 名の患者で移植後 22 日までに PMN の生着は認められず、また 31 名は 22 日までに PLT の生着が認められなかった。しかし、PMN が生着しなかったのは 2 名のみで、PLT が生着しなかったのは 1 名のみであった。本治験で PLT の生着により長い時間（最大 61 日）を要したのは、一部の患者が PMN 生着後に自宅へ戻ったことが影響している可能性がある。これらの患者では、PLT の生着を評価するための血液サンプルが毎日は採取され

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

なかったと考えられ、実際の生着日に評価が行われなかったために、PLT の生着に要した日数が増えた可能性がある。

移植細胞の定着は、移植後 100 日に患者 100 名中 97 名で、移植後 6 か月に 99 名中 96 名で、及び移植後 12 か月に 89 名中 85 名で認められた。二次的な生着不全は報告されなかった。12 名の患者には移植後 12 か月以内に疾患の悪化又は再発が認められた。また、3 名の患者は 12 か月フォローアップ中に 2 回目の治験外の同種移植を受けた。

安全性の結果：

本治験では NHL、HL 又は MM と診断された 118 名の成人患者に plerixafor を投与し、そのうち 113 名は自家末梢血幹細胞移植を受けるのは初めてであり、5 名は 2 回目であった。安全性は TEAE／治験治療下で発現した SAE（TESAE）の発現割合、血液生化学的検査及び血液学的検査により評価した。

118 名の患者のうち 45 名（38%）に TEAE が認めらた。患者全体で多く発現した TEAE は、下痢（9 名）、悪心（7 名）及び骨痛（5 名）であった。その他の TEAE はすべて 4 名以下に発現した。

患者全体で、グレード 1 の事象は 22 名に、グレード 2 の事象は 15 名に、グレード 3 の事象は 5 名に、グレード 4 の事象は 2 名に、グレード 5 の事象は 1 名に認められた。多く認められたグレード 1 又はグレード 2 の TEAE は、下痢（9 名）、悪心（7 名）、骨痛（5 名）、腹痛（4 名）、頭痛（4 名）、低カリウム血症（4 名）、注射部位紅斑班（4 名）、浮動性めまい（3 名）及び嘔吐（3 名）であった。

治験治療との因果関係があると判断された TEAE の発現割合は 20%（24/118 名）であった。そのうち、多く発現した事象は、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）及び嘔吐（2 名）であった。その他の因果関係がある TEAE は、すべて 1 名の患者に認められた。因果関係ありと判断された TEAE の多くはグレード 1 又はグレード 2 であったが、5 名の患者には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 TEAE が認められた（1 名には心筋梗塞［グレード 3、SAE］、1 名に再発ミエローマ［グレード 3、SAE］、1 名に注射部位反応［グレード 3、非重篤の AE］、1 名に白血球増加症及び好中球数増加［いずれもグレード 3、非重篤の AE］、並びに、1 名に重篤の AE として処置合併症［グレード 3］、好中球減少症［グレード 4］及び血小板減少症［グレード 4］）。

死亡は 4 名報告され、そのすべてが plerixafor の最終投与後 46 日以上経過後に発現し、plerixafor との因果関係はないと判断された。5 名の患者に TESAE が認められた（再発ミエローマ［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］）。5 名のうち 3 名には、治験治療との因果関係のある SAE（心筋梗塞［1 名、MM 患者］、血中マグネシウム減少［1 名、NHL 患者］及び骨髄腫の発生［1 名、MM 患者］）が認められた。また、2 名には、治験治療の中止又は変更に至った TEAE が認められた（1 名には血小板数減少［plerixafor との因果関係なし］、他の 1 名には血中マグネシウム減少［plerixafor との因果関係「possibly related」］）。

2 名以上の患者に認められた臨床的に意味のある臨床検査所見は、カリウム値の低値（4 名：3 名は初回アフェレーシスの時点で発現し、うち 1 名はスクリーニング時でも低値であった。1 名は 2 回目のアフェレーシスの時点で発現した。）、白血球数又は好中球数（ANC）の高値（3 名：全員初回アフェレーシスの時点で発現）、並びにヘモグロビン値の低値（2 名：1 名はスクリーニング時及び初回アフェレーシス時に発現、1 名は 12 か月フォローアップ時に発現）であった。

治験実施計画書の識別コード：MOZ00808

結論：

全体的な安全性プロファイルは plerixafor の第 3 相試験で得られたプロファイルと類似していた。本治験で認められ、治験治療との因果関係があると判断された TEAE のうち主な事象は、下痢、注射部位紅斑、悪心、注射部位反応、腹痛及び嘔吐であった。これらの事象は、G-CSF による動員の際に発現する既知のリスク（下痢、悪心、注射部位の局所反応、疲労、骨痛、頭痛、不眠症、低血圧及び臨床検査値異常）、アフェレーシスにおける既知のリスク（抗凝固剤の使用に伴う悪心及び錯感覚）、並びに EU での添付文書に記載され、G-CSF との併用で実施した plerixafor の第 3 相試験で多く発現した事象（下痢、悪心、嘔吐、鼓腸、注射部位反応及び浮動性めまい）であった。本治験は plerixafor + G-CSF 併用療法で認められている安全性プロファイルを支持するものである。

本治験では、plerixafor + G-CSF 併用投与による動員で、MM 患者又は NHL 患者の多くで、移植に十分な量の細胞を採取することができた。第 3 相試験では、NHL 患者の 59%（89/150 名）が CD34 陽性細胞の目標採取数 5 x 10^6 cells/kg 以上を達成することができ、MM 患者の 72%（106/148 名）が目標採取数 6 x 10^6 cells/kg 以上を達成することができた。本治験では、NHL 患者の 48%（12/25 名）が NHL 及び HL に対する CD34 陽性細胞の至適採取数 5 x 10^6 cells/kg 以上を達成し、MM 患者の 89%（80/90 名）が MM に対する CD34 陽性細胞の至適採取数 6 x 10^6 cells/kg 以上を達成した。本治験において、目標細胞採取数を達成した NHL 患者の割合が第 3 相試験と比べ、数字としてはわずかに低いが、本治験で得られたデータから plerixafor + G-CSF 併用投与はリンパ腫患者及び MM 患者の広範な集団において有効的に使用できることが考えられる。

報告書の日付：2011 年 7 月 22 日

2.18.2 安全性の評価

治験治療下で発現したすべての有害事象を表 81 に示す。

表 81 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（MOZ00808 試験 Period 1）

	MM (N=90)		NHL (N=25)		HD (N=3)		ALL (N=118)	
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	36 (40.0%)	7 (7.8%)	8 (32.0%)	1 (4.0%)	1 (33.3%)	0	45 (38.1%)	8 (6.8%)
感染症および寄生虫症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
医療機器関連感染	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	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 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
再発ミエローマ	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0	2 (1.7%)	2 (1.7%)
白血球増加症	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血小板減少症	0	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	4 (4.4%)	1 (1.1%)	2 (8.0%)	0	0	0	6 (5.1%)	1 (0.8%)
低カリウム血症	2 (2.2%)	0	2 (8.0%)	0	0	0	4 (3.4%)	0
高血糖	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低カルシウム血症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
テタニー	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
神経系障害	7 (7.8%)	0	0	0	0	0	7 (5.9%)	0
頭痛	4 (4.4%)	0	0	0	0	0	4 (3.4%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=90)		NHL (N=25)		HD (N=3)		ALL (N=118)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
浮動性めまい	3 (3.3%)	0	0	0	0	0	3 (2.5%)	0
錯感覚	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
心臓障害	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)
心筋梗塞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
洞性頻脈	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
血管障害	2 (2.2%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	3 (2.5%)	0
低血圧	1 (1.1%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	2 (1.7%)	0
深部静脈血栓症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (4.0%)	0	0	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)
過換気	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
胃腸障害	12 (13.3%)	0	5 (20.0%)	0	1 (33.3%)	0	18 (15.3%)	0
下痢	3 (3.3%)	0	5 (20.0%)	0	1 (33.3%)	0	9 (7.6%)	0
悪心	6 (6.7%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	7 (5.9%)	0
腹痛	2 (2.2%)	0	2 (8.0%)	0	0	0	4 (3.4%)	0
嘔吐	3 (3.3%)	0	0	0	0	0	3 (2.5%)	0
便秘	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
胃腸音異常	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
口の感覚鈍麻	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
口の錯感覚	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=90)		NHL (N=25)		HD (N=3)		ALL (N=118)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	3 (3.3%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	4 (3.4%)	0
寝汗	1 (1.1%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	2 (1.7%)	0
多汗症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
発疹	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.0%)	0	0	0	0	0	9 (7.6%)	0
骨痛	5 (5.6%)	0	0	0	0	0	5 (4.2%)	0
背部痛	2 (2.2%)	0	0	0	0	0	2 (1.7%)	0
胤径部痛	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
筋痙縮	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
筋肉痛	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
頚部痛	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
乳房痛	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (12.2%)	2 (2.2%)	0	0	0	0	11 (9.3%)	2 (1.7%)
注射部位紅斑	4 (4.4%)	0	0	0	0	0	4 (3.4%)	0
注射部位反応	3 (3.3%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)
カテーテル留置部位出血	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)
注射部位過敏反応	2 (2.2%)	0	0	0	0	0	2 (1.7%)	0
疲労	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=90)		NHL (N=25)		HD (N=3)		ALL (N=118)	
	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 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
倦怠感	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
非心臓性胸痛	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
発熱	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
臨床検査	4 (4.4%)	2 (2.2%)	2 (8.0%)	0	0	0	6 (5.1%)	2 (1.7%)
血小板数減少	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (4.0%)	0	0	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
血中マグネシウム減少	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	0
血中カリウム減少	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
好中球数増加	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
ＰＯ２低下	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
白血球数増加	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.2%)	0	0	0	0	0	2 (1.7%)	0
処置合併症	2 (2.2%)	0	0	0	0	0	2 (1.7%)	0
処置による悪心	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 13.1 and graded using NCI CTC version 3.0
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_0808_1_i.rtf (27AUG2015 - 12:41)

2.19 動員不良の成人患者に対する G-CSF 動員レジメンに併用した plerixafor（240 µg/kg）の安全性及び有効性の検討（AMD3100-2112 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-5]

2.19.1 概要

表 82 - 概要（AMD3100-2112 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2112

治験の標題：

過去に幹細胞の採取又は採取の試行に失敗した動員不良の成人患者を対象に、G-CSF 動員レジメンに併用した plerixafor（240 µg/kg）の安全性及び有効性を検討する第 2 相、多施設共同、プロスペクティブ、オープンラベル、観察試験

治験責任医師又は治験調整医師：

Site 01: John McCarty, MD (Virginia Commonwealth University, Richmond, VA)

Site 02: Joseph McGuirk, MD (Kansas City Cancer Center, Kansas City, MO)*

Site 03: Lia Perez, MD (Moffitt Cancer Center, Tampa, FL)

Site 04: Scott Solomon, MD (Blood and Marrow Transplant Group of Georgia, Atlanta, GA)

Site 05: Stephanie Elkins, MD (University of Mississippi, Jackson, MS)

Site 06: Pieman Hematti, MD (University of Wisconsin, Madison, WI)

Site 07: Scott Rowley, MD (Hackensack University Hospital, Hackensack, NJ)

Site 08: Auayporn Nademanee, MD (City of Hope, Duarte, CA)

* 4 名登録後閉鎖、その後 University of Kansas Medical center で再開。

治験実施医療機関：8 施設（米国）

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の患者の完了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的：

主要目的

1. 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）による動員レジメンと併用した plerixafor について、全般的な安全性及び忍容性が良好であるかを明らかにする
2. 従来の方法による動員で以前に失敗した患者において、G-CSF と plerixafor との併用による動員に成功した患者の割合を明らかにする

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2112

副次目的

1. 多核白血球（PMN）及び血小板（PLT）の生着にかかる期間を明らかにする
2. 移植から 3 か月、6 か月、12 ヵ月後の定着を評価する
3. G-CSF での動員又は plerixafor 投与のいずれかの後、非ホジキンリンパ腫（NHL）腫瘍細胞が動員されるかどうかを明らかにする
4. がん患者において、4 日間の G-CSF による動員後 plerixafor 240 μg/kg を反復投与した際の薬物動態（PK）を評価すること

治験方法：

本試験は、過去に従来の方法による動員又は採取に失敗した患者を対象に、自家幹細胞移植のための末梢血（PB）幹細胞採取を目的とした標準的 G-CSF 動員レジメンに併用した plerixafor 注射液（plerixafor）240 μg/kg の安全性及び有効性を評価する多施設共同、プロスペクティブ、オープンラベルの第 2 相観察試験であった。さらに、選択基準を満たし除外基準に抵触しない場合は、予めタンデム移植が計画されており、4 x 10^6 cells/kg を超える CD34 陽性細胞を採取できなかった患者も適格とした。標準治療に対する変更は、各アフェレーシス実施日の前夜に plerixafor の投与を追加することのみであった。

G-CSF（10 μg/kg）を連続 4 日間、朝に投与する動員レジメンを実施した。各アフェレーシス実施の前夜に plerixafor を投与し（初回投与は Day 4）、投与とアフェレーシス開始との間隔は 10～11 時間であった。各アフェレーシス実施日の朝、アフェレーシス実施前 1 時間以内に G-CSF を投与した。最低 2 回から最大 7 回まで、若しくは CD34 陽性細胞を 2 x 10^6 cells/kg 以上採取するまでのいずれか早い時点までアフェレーシスを実施した。

CD34 陽性細胞の蛍光活性化細胞選別（fluorescence activated cell sorting［FACS］）解析のため、plerixafor 投与前、アフェレーシス開始前に血液検体を採取し、かつアフェレーシス採取物から検体を採取した。Plerixafor 反復投与後の薬物動態を評価するため、選択された 2 施設から最大 40 名分の血液検体を採取した。Plerixafor 投与前及び投与後 11 時間まで（すなわち、アフェレーシス開始前 15 分以内）に検体を採取した。さらに、*BCL2* 陽性と診断された又は *BCL2* 状態不明の既知の濾胞性リンパ腫又は既知の形質転換したリンパ腫（濾胞性からびまん性大細胞型）の NHL 患者を対象に、NHL 腫瘍細胞の動員を評価した。

2 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取できた場合、大量化学療法を実施し、その後に移植が実施された。Plerixafor による初回動員で 2 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取できなかった場合は、治験責任医師の裁量により、移植のために、plerixafor による 2 回目の動員（又は他の薬剤による以前の動員）から得られた細胞と共に細胞を保存した。Plerixafor による 2 回目の動員を実施する場合、初回レジメンの最終アフェレーシスと 2 回目の動員での G-CSF 初回投与との間に、最低 1 週間の休薬期間を設けることとした。2 回目の動員では、（1 回目の動員における 7 回のアフェレーシスに追加して）最大 7 回のアフェレーシスが可能であった。

患者の医学的状態を確認するため、移植後 3 か月、6 か月、12 か月にフォローアップを行った。PMN 及び PLT の生着に要する期間を観察し、移植時から生着日までの全血球数（CBC）（白血球［WBC］数、PMN 及び PLT）を測定した。定着を評価するため、移植後 3 か月、6 か月、12 か月に CBC 及び分画を測定した。タンデム移植の場合、両移植についてデータを収集し、初回移植後、3 か月、6 か月及び 12 か月時点、又は 2 回目の幹細胞移植のための化学療法までのいずれか早い時点まで、患者を追跡しデータを記録した。2 回目の移植後 3 か月、6 か月、12 か月にもデータを記録した。

患者／被験者数：

予定：100 名

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2112

ランダム化：該当なし

投与：100 名

評価：

有効性：100 名

安全性：100 名

薬物動態：19 名

診断及び選択基準：

Plerixafor 投与前に選択／除外基準を再評価した。これらの基準を満たさない患者は、治験依頼者が許可しない限り、不適格とした。

特定の適応での白血病細胞動員の可能性に関する新情報を盛り込み、NHL 患者での腫瘍細胞動員の可能性に関する追加情報を提供するため、本試験実施中に選択／除外基準が改訂された。以下の基準は最終の治験実施計画書改訂（Amendment 3）を反映している。

<u>選択基準</u>

以下の選択基準をすべて満たした患者を本試験への参加に適格とした。

1. 70 名が登録された時点で、以降はリンパ腫と診断された患者を登録することとした
2. 18～78 歳の患者
3. 自家移植に適格な患者
4. G-CSF、化学療法と G-CSF 又はサイトカインなどの他の従来の療法、化学療法とサイトカイン又は骨髄採取による動員レジメンにおいて、過去に採取又は採取試行に失敗した患者
   注）動員レジメン、アフェレーシス収量及び／又は末梢血 CD34 陽性細胞数を含め、失敗した採取及び／又は採取試行の全内容を記録することとした。タンデム移植患者では、予め計画したタンデム移植の記録も必要とした。
5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 である患者
6. 直近の化学療法の最終サイクルから 3 週間以上経過している患者（サリドマイド、デキサメタゾン及び Velcade™ は本治験の目的から事前の化学療法と判断しなかった）
   注）サリドマイド、デキサメタゾン及び Velcade™ は本治験では事前の化学療法と判断しないが、いずれの薬剤も G-CSF の初回投与前 7 日以内に投与されていないこと（除外基準参照）。
7. 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る患者
8. 白血球数 >2.5 × 10^9/L
9. 好中球数 >1.5 × 10^9/L
10. 血小板数 >85 × 10^9/L
11. 血清クレアチニン≤1.5 mg/dL
12. クレアチニンクリアランス>60 mL/分
13. 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、血清グルタミン酸ピルビン酸トラ

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2112

ンスアミナーゼ（SGPT）及び総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2 倍未満

14. 左室駆出率（LVEF）>45%の患者（通常の心エコー図又は multiple gate acquisition［MUGA］スキャンによる）
15. 努力性呼気 1 秒量（FEV1）>60%（予測値）又は一酸化炭素拡散能（DLCO）≥45%（予測値）の患者
16. B 型肝炎又は C 型肝炎の進行中の感染がない患者
17. ヒト免疫不全ウイルス陰性の患者
18. 治験参加同意書に署名済み
19. 妊娠の可能性がある女性で、承認された避妊法を用いることに同意している者

除外基準：

以下の除外基準のいずれかに該当する患者は、本試験への参加に不適格とした。

1. リンパ腫以外（例えば、急性骨髄性白血病［AML］、慢性リンパ性白血病［CLL］、又は多発性骨髄腫［MM］）と診断された患者
2. 治験責任医師の判断により、投与によるリスクが高い合併症を有する患者
3. 事前の化学療法に起因する急性の医学的症状を残存している患者
4. G-CSF 初回投与前 7 日以内に Neupogen™、サリドマイド、デキサメタゾン及び／又は Velcade™ が投与された患者
5. 脳転移又はがん性髄膜炎を有する患者
6. 急性感染症を有する患者
7. 発熱（体温>38ºC/100.4ºF）を有する患者
8. 高カルシウム血症（ULN の>1 mg/dL）の患者
9. 妊娠検査陽性の女性
10. 授乳中の女性
11. 適切な避妊法の使用に同意しない妊娠可能な患者
12. 実際の体重が理想体重の 175%を超える患者
13. 本治験登録の 4 週以内に治験治療を受けた患者又は動員期間中に別の治験に登録している患者

除外基準 1 は、コンパッショネート・ユースプログラムにおいて、AML 患者及び CLL 患者における腫瘍細胞の動員が認められたことから、自家移植による腫瘍細胞の再移入の潜在的リスクを減らすために、AML 患者及び CLL 患者を除外するために追加した（Version 2）。本試験の患者集団において NHL 腫瘍細胞動員を解析するために、NHL 患者からの十分なデータを確保するため、MM 患者を後に除外した（Amendment 3）。

治験治療

Plerixafor：

- 剤型：注射剤

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2112

- 投与経路：皮下投与（腹部）
- 用量：240 µg/kg
- バッチ番号：PD04084、PD05044

G-CSF（Neupogen®）：

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与
- 用量：10 µg/kg
- バッチ番号：該当なし

投与期間：

Plerixafor は最初のアフェレーシスでは最大 7 日間投与され、2 回目の動員を実施の場合にはさらに 7 日間投与された。

評価基準：

有効性：

有効性は、末梢血及びアフェレーシス採取物中の CD34 陽性細胞数、移植後の PMN 及び PLT 回復、並びに移植細胞の定着により評価した。

CD34 陽性細胞解析用の末梢血検体は、plerixafor の各投与前及び各アフェレーシス前（アフェレーシス前 60 分以内に投与される G-CSF の投与前 30 分以内）に採取した。各アフェレーシス採取物の検体も CD34 陽性細胞の解析のために収集した。CD34 陽性細胞数は、実施医療機関の検査室と中央検査室の両方で測定した。実施医療機関の検査室の結果はアフェレーシスをモニターするために、また、移植用細胞数を測定するために用いられた。中央検査室の結果は有効性データを解析するために用いられたが、中央検査室のデータがない場合は実施医療機関の検査室の結果を用いた。

移植後、PMN が生着する（0.5 x 10^9/L 以上 3 日間又は 1.0 x 10^9/L 以上 1 日間）まで、PMN 及び PLT を毎日モニターした。PMN 生着後、PLT が生着する（輸血なしで 20 x 10^9/L 以上 7 日間）まで、PLT を週 3 回以上モニターした。その後、輸血に関係なく、PLT が 50 x 10^9/L 以上になるまで 3～4 日ごとに測定した。

移植細胞の定着を評価するために、3 か月、6 か月、12 か月時点で、全血球数（CBC）及び分画を測定した。治験責任医師は、12 か月フォローアップ来院時（12 か月来院前に試験を中止した患者では最終連絡時点）に移植細胞の定着を評価した。

安全性：

安全性は、有害事象（AE）の発現割合、重篤な有害事象（SAE）及び臨床検査値異常（生化学検査、CBC と分画を含む血液学的検査、尿検査、凝固検査、女性患者では妊娠検査）、バイタルサインパラメータ、身体所見、並びに NHL 腫瘍細胞動員により評価した。AE は本試験終了時点まで収集し、ICH 国際医薬用語集（MedDRA） version 12.1 を用いてコード化し、治験責任医師による重症度（修正された世界保健機構［WHO］の AE グレーディングスケールを用いる）並びに治験治療との因果関係について評価した。治験薬の初回投与以降に発現した AE は、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）と判断した。最終移植から 12 か月後までの生着不全は SAE として判断した。

スクリーニング／ベースライン（G-CSF 初回投与前 7 日以内）及び最終のアフェレーシスから 24 時間後に採取した血液検体は、血液学的検査及び生化学的検査に用いられた。臨床検査の評価項目は、実施医療機関検査室のデータを用いて要約した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2112

さらに、*BCL2* 陽性と診断された又は *BCL2* 状態不明の既知の濾胞性リンパ腫又は既知の形質転換したリンパ腫（濾胞性からびまん性大細胞型）の NHL 患者から得られた、利用可能な腫瘍細胞、アフェレーシス検体及び血液検体（スクリーニング／ベースライン、plerixafor 初回投与直前、投与／アフェレーシス期間中）は、NHL 腫瘍細胞動員の評価のために用いた。

薬物動態：

選択された実施医療機関において、PK 評価のために、plerixafor 投与前 15 分以内、投与後 30 分（±5 分）、アフェレーシス前 2 時間（±15 分）、アフェレーシス前 15 分以内の時点で血液検体（各 3 mL）を採取した。PKサンプルはAvTechでバリデートされた高速液体クロマトグラフ･タンデム型質量分析法（LC-MS/MS）を用いて plerixafor 濃度について分析した。算出した PK パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）であった。

統計手法：

本試験は本質的に探索的であり、poor mobilizer と判断された患者のために追加の安全性及び有効性データを提供することを目的としていた。したがって、本治験に必要な症例数を規定しなかった。反復投与時の PK 及び NHL 腫瘍動員の追加解析を実施する施設における予測される患者数により、サンプルサイズを決定した。

欠測値を推定するために特別なデータ調整は行わなかった。特定の解析について欠測データがある患者は、その特定の時点での解析に組み入れなかった。

疾患別及び全体について要約統計量を提示した。記述統計量（症例数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）は連続変数で示され、頻度及びパーセントはカテゴリー変数で示された。疾患サブグループ間の注目すべきパラメータの差を比較する正式な仮説検証は実施しなかった。

<u>有効性</u>

有効性解析には、本試験において plerixafor を 1 回以上投与された患者の最大の解析対象集団（full analysis set）を用いた。

（1）2 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞が採取できた患者の割合、（2）5 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞が採取できた患者の割合、（3）2 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞数が採取されるまでに要したアフェレーシス日数、（4）5 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞数が採取されるまでに要したアフェレーシス日数について要約統計量を提示した。末梢血 CD34 陽性細胞数の増加は、plerixafor 投与ごとに循環 CD34 陽性細胞（cells/μL）の患者内増加倍数として算出した。

移植後の PMN 及び PLT の生着は総移植回数について評価した。移植から PMN 生着までの期間、PLT 生着までの期間、幹細胞が定着した患者の割合について要約統計量を提示した。

安全性：

安全性解析対象集団は、本治験中に治験薬（G-CSF 又は plerixafor）を 1 回以上投与されたすべての患者とした。

重症度別及び因果関係別の TEAE について要約統計量を提示した。一人の患者に同じ AE が 2 回以上発現した場合、重症度の最も重いもの及び治験薬と最も関連しているものを要約表に提示した。治験治療との因果関係が、「possibly related」、「probably related」、「definitely related」及び因果関係の評価が欠測の事象は因果関係ありとして分類した。「probably not related」又は「not related」との事象は因果関係なしとして分類した。AE は治験全体及び以下の発現時期ごとに要約した。

- Period 1：治験薬の初回投与日から、移植のための大量化学療法開始前日まで。2 回目の動員を受けた

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2112

患者の事象は Period 1 に含めた。

- Period 2：最初の移植前大量化学療法開始日から、PMN 生着日又は PLT 生着日のいずれか遅い方まで
- Period 3：PMN 生着日又は PLT 生着日のいずれか遅い方から、最終移植後 12 か月来院終了まで。2 回目の移植を受けた患者の事象は Period 3 に含めた。

注目すべき主要な臨床検査パラメータ（ヘモグロビン値、血小板数、白血球数、カルシウム値、クロール値、クレアチニン値、リン値、カリウム値及びナトリウム値）について要約統計量を提示した。ベースラインから最終アフェレーシスの 24 時間後までの変化量、及びベースラインから最終アフェレーシスの 24 時間後までの推移について基準値との関係を示すシフトテーブルも示した。

NHL 腫瘍細胞動員解析のための検体を、*BCL2* 遺伝子の主要切断点領域（MBR）の転座を検出するリアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により分析した。*BCL2* 転座の検出は、血液又は骨髄サンプルを用いてB細胞非ホジキンリンパ腫例を特定しモニターする診断的ツールである。β-actinの遺伝子*ACTB*を対照遺伝子として用いた相対的定量法により、*BCL2* 遺伝子 MBR 転座が生じた腫瘍細胞を 0.002%即ち 1/50,000 細胞の感度で検出できる。%*BCL2*/*ACTB* は、以下の式及び *BCL2* と *ACTB* のために作成された標準曲線を用いて決定した：

$\%BCL2/ACTB = 100*E_{BCL2}(Ct{:}control_{BCL2}\text{-}Ct{:}sample_{BCL2})/E_{ACTB}(Ct{:}control_{ACTB}\text{-}Ct{:}sample_{ACTB})$

t(14;18)転座 *BCL2* 遺伝子が未検出の結果の場合は、動員された腫瘍細胞はないことを示す。

薬物動態：

血漿中 plerixafor の薬物動態パラメータは、バリデートされた WinNonlin® Enterprise（5.2 版又は最新版）を用いて算出した。定量限界未満（BLQ）として報告された plerixafor の血漿中濃度は 0 とした。以下の plerixafor の薬物動態のパラメータは、ノンコンパートメント法を用いて検体採取日ごとに算出された。

- 線形台形法を用いた、時間 0 から投与後 10 時間までの定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}10}$）
- 線形台形法を用いた、0 時間から定量可能な最終時間までの定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）
- 濃度－時間データから直接求めた最高血漿中濃度（C_{max}）
- 濃度－時間データから直接求めた最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）

投与後の実際の検体採取時間を用いて薬物動態解析を行った。Plerixafor の血漿中濃度及び plerixafor パラメータは、記述統計量（例数、平均値、標準偏差［SD］、変動係数［CV%］、中央値、最小値［Min］、最大値［Max］、幾何平均、幾何学的 CV%など）でアフェレーシスの日数別に要約した。

Plerixafor 血漿中濃度の定常状態到達までの時間を求めるために、7 回にわたって採取した plerixafor の血漿中トラフ（plerixafor 投与 15 分前に採取した検体）濃度の差を、繰り返し分散分析（ANOVA）から推定した Helmert 対比を用いて解析した。

検体採取時間は固定効果としてモデル化し、各患者内の相関は、様々な分散共分散行列構造を用いてモデル化した。Helmert 対比は、各投与前値の最小二乗平均（LSM）が次の時点の平均値と比較されるように構築された。Helmert 対比が両側 α5%で統計学的に有意でない場合は、定常状態と結論した。さらに、各時点の投与前濃度について幾何平均を算出した。Helmert 対比解析は WinNonlin® LinMix Module を用いて行われた。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2112

要約：

集団の特性：

本試験では、過去に従来の方法での動員及び／又は採取に失敗した患者 100 名が plerixafor による動員の後にアフェレーシスを行った。7 名にはアフェレーシスを 2 回実施した。合計 87 名の患者が自家幹細胞移植を受け、7 名には移植を 2 回施行した。

有効性の結果：

本試験から、以下の有効性の結論が導かれた。

- 最初のアフェレーシス期間中では、78 名（78.0%）が 2 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取でき、37 名（37.0%）は 5 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取できた。1 回目と 2 回目の両アフェレーシス期間では、84 名（84.0%）が 2 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取でき、39 名（39.0%）は 5 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取できた。
- Plerixafor 初回投与後の末梢血 CD34 陽性細胞の増加倍数（中央値）は 2.7 倍（範囲：0.3～9.7 倍）であった。その後の投与では増加倍数が低下した。
- 最初の移植後、87 名中 85 名（97.7%）は PMN 生着に成功し、83 名（95.4%）は PLT の生着に成功した。PMN 生着までの期間（中央値）は 12.0 日（範囲：2～19 日）で、PLT 生着までの期間（中央値）は 21.0 日（範囲：7～88 日）であった。
- 2 回の移植を受けた 7 名全員は、PMN 及び PLT の生着に成功した。PMN 生着までの期間（中央値）は 11.0 日（範囲：7～13 日）で、PLT 生着までの期間（中央値）は 21.0 日（範囲：3～81 日）であった。
- 全体として、移植を受けた 87 名中 79 名は、最終確認時又は死亡まで移植細胞の定着が治験責任医師により確認されたが、4 名は定着していないと評価され、4 例は移植細胞の定着の評価がなかった。12 か月来院時に生存が確認された 68 名のうち、65 名（96%）では移植細胞の定着が認められた。

安全性の結果：

全体として、治験中、100 名に plerixafor が投与された。7 名には 2 コースの plerixafor 投与が行われた。Plerixafor の投与日数（中央値）は 3.0 日（範囲：1.0～11.0 日）であった。本試験から安全性に関して以下の結論が導かれた：

- G-CSF と plerixafor 併用後アフェレーシスを行った期間（Period 1）中、最も多く認められた TEAE（発現割合 10%以上）は、疲労（42.0%）、下痢（32.0%）、注射部位紅斑（27.0%）、骨痛（26.0%）、悪心（25.0%）、頭痛及び低マグネシウム血症（各 20%）、低カリウム血症（19.0%）、錯感覚（18.0%）、鼓腸、関節痛、不眠症（各 12.0%）、疼痛（11.0%）、浮動性めまい及び不安（各 10.0%）であった。Period 1 において、すべての患者において少なくとも 10%以上の割合で発現した因果関係ありの TEAE は、注射部位紅斑（27.0%）、下痢（24.0%）、悪心（15.0%）、疲労（13.0%）、鼓腸（12.0%）、頭痛（11.0%）及び錯感覚（10.0%）であった。
- Period 1 において、8 名（8.0%）に重度の TEAE が認められ、その内訳は、カテーテル留置部位疼痛、膵炎、高尿酸血症、血液培養陽性及び培養陽性、カテーテル留置部位感染及び中心静脈カテーテル感染、不安、腸閉塞、精巣絨毛癌（各 1 名）であった。治験責任医師が治験治療と因果関係ありと判断した重度の TEAE はなかった。
- 治験中、合計 32 名に SAE が認められたが、治験治療と因果関係ありと判断された事象はなかった。Period 1 中、6 名に SAE が認められ、その内訳は、腸閉塞、膵炎、心房細動、カテーテル留置部位感染及び中心静脈カテーテル感染、不安、及び嚥下性肺炎（各 1 名）であった。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2112

- 治験中、16 名が死亡したが、すべて自家幹細胞移植後の 12 か月フォローアップ期間中であった。死亡の半数（8 名）は疾患の進行によるもので、他の死因は呼吸不全、敗血症及び心停止（各 2 名）、脳内出血及び不整脈（各 1 名）であった。治験治療と因果関係ありと判断された死亡はなかった。
- Plerixafor の投与中止に至った AE はなかった。
- 生着不全の報告はなかった。
- 血液学的検査項目において、ベースラインから最終アフェレーシス 24 時間後まででよくみられた変化は、白血球数増加、血小板数減少、ヘモグロビン値の低下であった。生化学検査項目ではカルシウム、クロール、カリウムの低下、ナトリウムの上昇であった。
- NHL 腫瘍細胞動員の分析では、1 名（[redacted]、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）のみから分析に十分な DNA を有する腫瘍検体が得られた。当該検体は *BCL2* 転座陽性であったが、当該患者の plerixafor 投与後の血液検体及びアフェレーシス採取物から *BCL2* 転座は検出されなかった。2 例目の患者（[redacted]、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）では、plerixafor 投与後の 5 検体で検出下限に近い%*BCL2*/*ACTB* が示されたが、腫瘍組織の分析結果は得られなかった。G-CSF 投与前検体には *BCL2* 転座は検出されず、plerixafor 投与前検体には分析に必要な十分な DNA がなかった。そのため、観察された結果が G-CSF 又は plerixafor 投与の結果かどうかを決めることは不可能であり、偽陽性の可能性を否定できなかった。

薬物動態の結果：

Plerixafor を 2 回以上投与された 19 名から PK 解析用の検体を得た。

全体として、plerixafor の平均血漿中濃度－時間プロファイルは、すべてのアフェレーシス日で類似していた。Plerixafor の血漿中濃度のピークは投与後約 30 分であり、分析の LOQ（5.00 ng/mL）を十分に上回っていた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はアフェレーシス日全体で類似しており、平均 C_{max} は 793～894 ng/mL の範囲にあり、平均 $AUC_{0\text{-}last}$ は 4377～5496 ng･h/mL の範囲にあった。Plerixafor の短い消失半減期（5.3 時間）に一致して、連日（反復）投与においても plerixafor の有意な蓄積は認められず、G-CSF が投与されたがん患者において時間によらずほぼ一定のクリアランスが示された。

Plerixafor のトラフ濃度は Day 4 に定常状態に達し、Day 4 のトラフ値（59.4 ng/mL）は Day 5～7 の平均値（60.7 ng/mL）と統計学的な差はなかった。全体として、上記の結果から、plerixafor の PK パラメータは plerixafor の 4 日間の連日（反復）投与後の定常状態において評価されたことが示唆された。

結論：

結論すると、過去に従来の方法を用いた動員及び／又は末梢血からの CD34 陽性幹細胞の採取に失敗した患者において、G-CSF による動員レジメンと併用した plerixafor は安全で忍容性が良好であると考えられる。Plerixafor の平均血漿中濃度－時間プロファイルは、アフェレーシス日全体で類似しており、血漿中濃度のピークは plerixafor 投与の約 30 分後であった。連日（反復）投与後、plerixafor の有意な蓄積は認められず、また、4 日間の連日（反復）投与後に定常状態に達した。全体として、過去に動員に失敗した患者の 84%では plerixafor による動員後に 2 x 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取し、87%が本治験において自家幹細胞移植を受けた。PMN 及び PLT の生着は概ね予測された期間内（PMN の生着［中央値］は 12.0 日、PLT の生着［中央値］は 21.0 日）に認められた。12 か月フォローアップ来院時に生存が確認された 68 名のうち 65 名（96%）に定着が確認された。

報告書の日付：2010 年 8 月 19 日

2.19.2 安全性の評価

すべての有害事象を表 83 、表 84 、表 85 に示す。

表 83 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2112 試験 Period 1）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=66)		HD (N=21)		Other (N=3)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	9 (90.0%)	1 (10.0%)	65 (98.5%)	5 (7.6%)	20 (95.2%)	0	3 (100%)	2 (66.7%)
感染症および寄生虫症	1 (10.0%)	0	4 (6.1%)	1 (1.5%)	1 (4.8%)	0	0	0
カテーテル留置部位感染	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
中心静脈カテーテル感染	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
喉頭炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
ニューモシスティスジロヴェシ感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	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	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
精巣絨毛癌	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0%)	0	7 (10.6%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
血小板減少症	1 (10.0%)	0	4 (6.1%)	0	0	0	0	0
貧血	0	0	1 (1.5%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
白血球増加症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
リンパ節痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=66)		HD (N=21)		Other (N=3)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
代謝および栄養障害	4 (40.0%)	0	23 (34.8%)	1 (1.5%)	5 (23.8%)	0	2 (66.7%)	0
低マグネシウム血症	3 (30.0%)	0	13 (19.7%)	0	3 (14.3%)	0	1 (33.3%)	0
低カリウム血症	2 (20.0%)	0	13 (19.7%)	0	2 (9.5%)	0	2 (66.7%)	0
食欲減退	0	0	4 (6.1%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
電解質失調	1 (10.0%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
悪液質	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
痛風	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
精神障害	2 (20.0%)	1 (10.0%)	14 (21.2%)	0	4 (19.0%)	0	1 (33.3%)	0
不眠症	2 (20.0%)	0	7 (10.6%)	0	3 (14.3%)	0	0	0
不安	2 (20.0%)	1 (10.0%)	7 (10.6%)	0	0	0	1 (33.3%)	0
うつ病	1 (10.0%)	0	1 (1.5%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (10.0%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
不快気分	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (40.0%)	0	28 (42.4%)	0	8 (38.1%)	0	0	0
頭痛	2 (20.0%)	0	14 (21.2%)	0	4 (19.0%)	0	0	0
錯感覚	1 (10.0%)	0	11 (16.7%)	0	6 (28.6%)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	7 (10.6%)	0	3 (14.3%)	0	0	0
味覚異常	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
嗜眠	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=66)		HD (N=21)		Other (N=3)	
	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	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	3 (4.5%)	0	0	0	0	0
複視	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
眼部腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
黄疸眼	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	4 (6.1%)	0	2 (9.5%)	0	0	0
心房細動	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (1.5%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
不整脈	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
心粗動	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
血管障害	1 (10.0%)	0	8 (12.1%)	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	4 (6.1%)	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
低血圧	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0
血管新生	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=66)		HD (N=21)		Other (N=3)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
蒼白	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0%)	0	15 (22.7%)	0	2 (9.5%)	0	1 (33.3%)	0
咳嗽	0	0	3 (4.5%)	0	2 (9.5%)	0	1 (33.3%)	0
呼吸困難	0	0	4 (6.1%)	0	0	0	1 (33.3%)	0
鼻漏	1 (10.0%)	0	2 (3.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	0
ラ音	0	0	3 (4.5%)	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0
嚥下性肺炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
後鼻漏	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	5 (50.0%)	0	34 (51.5%)	1 (1.5%)	11 (52.4%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
下痢	4 (40.0%)	0	21 (31.8%)	0	7 (33.3%)	0	0	0
悪心	3 (30.0%)	0	15 (22.7%)	0	6 (28.6%)	0	1 (33.3%)	0
鼓腸	0	0	8 (12.1%)	0	4 (19.0%)	0	0	0
排便回数増加	0	0	5 (7.6%)	0	3 (14.3%)	0	0	0
嘔吐	0	0	5 (7.6%)	0	2 (9.5%)	0	1 (33.3%)	0
口内乾燥	0	0	4 (6.1%)	0	3 (14.3%)	0	0	0
腹痛	0	0	4 (6.1%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
便秘	0	0	5 (7.6%)	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=66)		HD (N=21)		Other (N=3)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
口の錯感覚	0	0	5 (7.6%)	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	4 (6.1%)	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	1 (1.5%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
消化不良	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
膵炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0%)	0	12 (18.2%)	0	8 (38.1%)	0	1 (33.3%)	0
寝汗	0	0	4 (6.1%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (1.5%)	0	4 (19.0%)	0	0	0
発疹	0	0	1 (1.5%)	0	2 (9.5%)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0
紅斑	1 (10.0%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0
斑状出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
顔面感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
丘疹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
顔面腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=66)		HD (N=21)		Other (N=3)	
	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 (50.0%)	0	29 (43.9%)	0	13 (61.9%)	0	0	0
骨痛	2 (20.0%)	0	17 (25.8%)	0	7 (33.3%)	0	0	0
関節痛	1 (10.0%)	0	9 (13.6%)	0	2 (9.5%)	0	0	0
背部痛	1 (10.0%)	0	4 (6.1%)	0	2 (9.5%)	0	0	0
筋痙縮	2 (20.0%)	0	2 (3.0%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
筋力低下	0	0	2 (3.0%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (1.5%)	0	2 (9.5%)	0	0	0
筋肉痛	0	0	2 (3.0%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (1.5%)	0	2 (9.5%)	0	0	0
関節硬直	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
尿臭異常	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	7 (70.0%)	0	45 (68.2%)	1 (1.5%)	12 (57.1%)	0	3 (100%)	0
疲労	4 (40.0%)	0	28 (42.4%)	0	8 (38.1%)	0	2 (66.7%)	0
注射部位紅斑	2 (20.0%)	0	18 (27.3%)	0	6 (28.6%)	0	1 (33.3%)	0
疼痛	1 (10.0%)	0	7 (10.6%)	0	3 (14.3%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=66)		HD (N=21)		Other (N=3)	
	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疼痛	2 (20.0%)	0	4 (6.1%)	1 (1.5%)	1 (4.8%)	0	1 (33.3%)	0
注射部位そう痒感	0	0	5 (7.6%)	0	0	0	2 (66.7%)	0
末梢性浮腫	0	0	6 (9.1%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
注射部位血腫	1 (10.0%)	0	4 (6.1%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
無力症	1 (10.0%)	0	4 (6.1%)	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	2 (66.7%)	0
悪寒	0	0	3 (4.5%)	0	0	0	0	0
発熱	0	0	1 (1.5%)	0	2 (9.5%)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (1.5%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0
注入部位紅斑	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0
注射部位出血	1 (10.0%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	1 (4.8%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0	0
カテーテル合併症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
カテーテル関連血栓	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
不快感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
びくびく感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
注射部位変色	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
注射部位炎症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
注射部位知覚異常	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
浮腫	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=66)		HD (N=21)		Other (N=3)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
臨床検査	1 (10.0%)	0	8 (12.1%)	1 (1.5%)	1 (4.8%)	0	1 (33.3%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	3 (4.5%)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
血液培養陽性	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0
血中尿素増加	1 (10.0%)	0	0	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
呼吸音異常	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0
心雑音	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
培養陽性	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (4.5%)	0	0	0	0	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
創部分泌	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 12.1 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_j_2112.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2112_1_i.rtf (16AUG2016 - 9:34)

表 84 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-2112 試験 Period 2）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=9)		NHL (N=61)		HD (N=16)		Other (N=1)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	4 (44.4%)	4 (44.4%)	11 (18.0%)	6 (9.8%)	4 (25.0%)	2 (12.5%)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	2 (3.3%)	2 (3.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
敗血症	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
敗血症症候群	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	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 (6.3%)	0	0	0
肺新生物	0	0	0	0	1 (6.3%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (33.3%)	3 (33.3%)	5 (8.2%)	3 (4.9%)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (22.2%)	2 (22.2%)	5 (8.2%)	3 (4.9%)	0	0	0	0
好中球減少症	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
脱水	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (11.1%)	1 (11.1%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
不整脈	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=9)		NHL (N=61)		HD (N=16)		Other (N=1)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
胃腸障害	0	0	3 (4.9%)	1 (1.6%)	3 (18.8%)	1 (6.3%)	0	0
嘔吐	0	0	1 (1.6%)	0	2 (12.5%)	0	0	0
悪心	0	0	1 (1.6%)	0	1 (6.3%)	0	0	0
盲腸炎	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
下痢	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
背部痛	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
腎不全	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	4 (6.6%)	1 (1.6%)	3 (18.8%)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	1 (1.6%)	0	3 (18.8%)	0	0	0
疲労	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
発熱	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 12.1 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_j_2112.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2112_2_i.rtf (16AUG2016 - 9:35)

表 85 - すべての有害事象ー安全性解析対象集団（AMD3100-2112 試験 Period 3）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=61)		HD (N=16)		Other (N=1)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	0	0	10 (16.4%)	9 (14.8%)	1 (6.3%)	0	1 (100%)	1 (100%)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (8.2%)	4 (6.6%)	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
大腸菌性敗血症	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
肺炎	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	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	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0	1 (100%)	1 (100%)
再発Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
再発非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
精巣絨毛癌	0	0	0	0	0	0	1 (100%)	1 (100%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
成長障害	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0	0	0
脳出血	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
心房粗動	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=10)		NHL (N=61)		HD (N=16)		Other (N=1)	
	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	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
結腸狭窄	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
胆管閉塞	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	3 (4.9%)	1 (1.6%)	1 (6.3%)	0	0	0
発熱	0	0	2 (3.3%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
無力症	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0
小結節	0	0	0	0	1 (6.3%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0	0	0
生着遅延	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
薬物毒性	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0	0	0
転倒・転落	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0

AE: Adverse Event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
Note: Adverse events are reported using MedDRA/J 12.1 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_j_2112.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2112_3_i.rtf (16AUG2016 - 9:35)

2.20　外国人非ホジキンリンパ腫患者及び多発性骨髄腫患者を対象に G-CSF による動員レジメンに plerixafor を併用した際の末梢血幹細胞数の検討（AMD3100-2105 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-6]

2.20.1 概要

表 86 - 概要（AMD3100-2105 試験）

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2105

治験の標題：

非ホジキンリンパ腫患者及び多発性骨髄腫患者を対象に、G-CSF による動員レジメンに plerixafor を併用した際の末梢血幹細胞数の検討

治験責任医師又は治験調整医師：

01 Patrick Stiff MD, Loyola University Medical Center, Maywood, IL

02 Margarida Magalhaes-Silverman MD, University of Iowa, Iowa City, IA

03 Ivana Micallef MD, Mayo Clinic, Rochester, MN

04 Guido Tricot MD, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR*

05 Phillip McCarthy MD, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY

06 Neal Flomenberg MD, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA*

07 Daniel Weisdorf MD, University of Minnesota, Minneapolis, MN

08 Mary Territo MD, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA

* 登録患者なし

治験実施医療機関：6 施設（米国）

公表文献：

Stiff P, Micallef I, McCarthy P, Magalhaes-Silverman M, Weisdorf D, Territo M, et al. Treatment with Plerixafor 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: Implications for the Heavily Pretreated Patient. Biol Blood Marrow Transplant 15:249-256, 2009

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2004 年 3 月 24 日

最後の患者の完了日：2006 年 6 月 27 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的：

主要目的

Plerixafor 注射液の安全性の検討

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2105

副次目的

1. 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）（10 μg/kg/日）及び plerixafor 投与により動員された非ホジキンリンパ腫（NHL）及び多発性骨髄腫（MM）患者において、plerixafor 投与後 0～11 時間に循環血中 CD34 陽性細胞数が 2 倍以上に増加することを確認する。
2. G-CSF（10 μg/kg 1 日 1 回［QD］）及び plerixafor 投与により動員され、5 × 10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞の移植を受けた NHL 及び MM 患者において、Day 12 まで、遅くとも Day 21 までに多核白血球（PMN）が生着することを確認する。

治験方法：

本治験は、自家移植用に末梢血幹細胞を採取するために、標準的な G-CSF 動員レジメンと併用した plerixafor 240 μg/kg の安全性及び有効性を検討するオープンラベル、単群、多施設共同試験であった。標準治療に対する唯一の変更は、各アフェレーシス実施前夜に plerixafor を G-CSF に追加して投与したことであった。

当該施設の診療ガイドラインに従い、G-CSF（10 μg/kg/日）による動員を 4 日間午前中に実施した。次に、各アフェレーシス実施前夜に plerixafor を投与した。Plerixafor 投与 10～11 時間後にアフェレーシスを開始した。各アフェレーシス実施日の朝に G-CSF を投与した。G-CSF の朝の投与及び plerixafor の夜の投与、その 10～11 時間後にアフェレーシスを実施するというレジメンを、最大 5 日間連続で繰り返した。アフェレーシス日数は、CD34 陽性細胞の目標累積採取数である 5 x 10^6 cells/kg（体重あたり）以上を達成するまでに要したアフェレーシス回数により判断した。

各アフェレーシスにおいて、末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）及び CD34 陽性細胞のアフェレーシス採取量（cells/kg）を蛍光活性化細胞選別（FACS）解析により測定した。目標細胞数の採取に要する日数（最長 5 日間）を測定した。移植のための CD34 陽性細胞数は、患者の実体重をもとに算出した。アフェレーシスから得られた移植のための細胞数が足りない場合は、治験責任医師の判断により、細胞を保存、プールし、後日移植してもよいこととした。

末梢血幹細胞採取後、末梢血幹細胞移植に備えて大量化学療法を行った。移植の 30 日後及び 3 か月後、6 か月後、12 か月後に、患者の健康状態を評価する標準的な要件に従い、患者を評価した。さらに、移植細胞の定着を評価するために、移植の 3 か月後、6 か月後、12 か月後（±1 週間）の時点で全血球数（CBC）及び白血球分画を測定した。

患者／被験者数：

予定：55 名（NHL 患者及び MM 患者）

ランダム化：該当なし

投与：49 名（NHL 患者 23 名、MM 患者 26 名）

評価：

有効性：49 名（NHL 患者 23 名、MM 患者 26 名）

安全性：49 名（NHL 患者 23 名、MM 患者 26 名）

診断及び選択基準：

本試験への登録前に、患者は以下の基準を満たすことを条件とした。

選択基準：

特に断りのない限り、最初の動員から 30 日以内に以下の基準について記録した。

1. 18～70 歳

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2105

2. 自家移植に適格で、NHL 又は MM と診断された患者
3. 事前の化学療法が 3 レジメン以下の患者（リツキサンは化学療法とはみなさない）
4. 直近の化学療法サイクルから 4 週間超が経過している患者（本治験の目的から、リツキサンは化学療法とはみなさない）。
5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 である患者
6. 事前の化学療法によるすべての急性毒性から回復している患者
7. 白血球数 > 3.0×10^9/L
8. PMN の絶対数 > 1.5×10^9/L
9. 血小板数 > 100×10^9/L
10. 血清クレアチニン ≤ 2.2 mg/dL
11. 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満。
12. 正常心エコー図又は multiple gated acquisition scan （MUGA スキャン）で左室駆出率>45%
13. 努力性呼気 1 秒量（FEV_1）が>60%（予測値）又は一酸化炭素拡散能（DLCO）>45%（予測値）
14. ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）陰性の患者
15. 同意文書に署名を行った患者
16. 妊娠可能な患者の場合、適切な避妊法を用いることを承諾した患者

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2105

除外基準

1. 治験責任医師により、治療による合併症のリスクが高まると判断された併発症のある患者
2. 過去に幹細胞の採取に失敗している患者
3. 事前の化学療法による急性疾患が残っている患者
4. 脳転移又はがん性髄膜炎を有する患者
5. 急性感染症を有する患者
6. 発熱（38°C / 100.4°F を超える）を有する患者
7. 妊娠検査陽性の女性患者
8. 授乳中の女性患者
9. 適切な避妊法を使用する意思がない妊娠可能な患者
10. 実体重が理想体重（IBW）の 175%を超える患者
11. 心室性不整脈の既往のある患者
12. 本治験の登録前 4 週間以内に他の治験治療を受けた患者、又は動員フェーズ中に他の治験に登録中の患者
13. 登録から移植時までに臨床状態又は臨床検査パラメータが悪化した患者（すなわち、組入れ基準を満たさなくなった患者）は、治験担当医師、治験責任医師または治験依頼者の判断で試験から除外した。

治験治療

Plerixafor

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与
- 用量：240 µg/kg（20 mg/mL）
- バッチ番号：31288

G-CSF（Neupogen®）

- 剤型：注射剤
- 投与経路：皮下投与
- 用量：10 µg/kg
- バッチ番号：該当なし

投与期間：本試験では、plerixafor（240 µg/kg/日）を最大 5 日間連続で投与した。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2105

評価基準：

有効性：

末梢血 CD34 陽性細胞数、アフェレーシスによる CD34 陽性細胞収量、PMN 生着、PLT 生着、移植細胞の定着

安全性：

有害事象（AE）、身体所見、バイタルサイン、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査、女性患者における妊娠検査）、併用薬のモニタリング、注射部位評価、心電図（ECG）

統計手法：

有効性：

Intent to Treat のアプローチに従い、解析で利用できるすべてのデータを用いて全データを要約した。そのため、欠測値に対するデータの特別な補間は実施しなかった。特定の解析を実施する際に、欠測値を有する患者をその解析には含めなかった。治験実施計画書の違反例を、どの解析に含めるかの決定は個別に評価を行った。それ以外は、全例を安全性データ以外の解析に含めた。すべての解析には SAS ソフトウェアを用いた。

主要有効性パラメータは、FACS 解析により測定した末梢血 CD34 陽性細胞数（cells/μL）であった。Plerixafor の初回投与に関連する増加倍数を有効性の主要解析とした。増加倍数は plerixafor 投与後の末梢血 CD34 陽性細胞数の相対的増加を割合で表わしたものであり、以下のように計算した。

> 増加倍数 =（アフェレーシス前の末梢血 CD34 陽性細胞数(cells/μL)）／（plerixafor 投与前の末梢血 CD34 陽性細胞数(cells/μL)）

増加倍数が 1 未満の場合、plerixafor 投与と 10～11 時間後のアフェレーシス開始までの間における末梢血 CD34 陽性細胞数の減少を意味する。増加倍数が 1 を超える場合、plerixafor 投与とアフェレーシス開始までの間における末梢血 CD34 陽性細胞数の増加を意味する。増加倍数は plerixafor の投与ごとに計算した。有効性の副次的評価項目を 3 つ設けた。

- CD34 陽性細胞が移植のための目標累積採取数である 5×10^6 cells/kg 以上を達成するのに要したアフェレーシス日数
- PMN の生着により測定した自家移植の成功を表す True/False の変数で示した生着の成功
- 移植日から PMN 生着までの日数で算出した生着までの日数

安全性：

治験薬を投与された患者のみ安全性の解析に含めた。治験期間を通してすべての AE を追跡した。すべての AE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 10.0 を用いてコード化された。器官別の各事象の発現頻度は重症度及び治験治療との因果関係別に要約した。同一患者に同一事象が複数回報告されることがあるため、各事象の重症度が最も重く報告された最初の発現を解析に用いた。AE は治験治療下で発現した AE を解析に用いた。治験治療（G-CSF 又は plerixafor）の初回投与時又は投与後を発現日及び発現時間とする事象は、治験治療下で発現したものと考えた。AE は 3 つの期間で要約した。発現日が不明の AE は治療により発現したものとして Period 1 に含めた。Period 1～3 は次のように定義した。

- Period 1：G-CSF 投与初日から、初回移植の準備としての大量化学療法実施の前日まで。当該期間は、G-CSF 投与、plerixafor 投与、休薬期間を含む。
- Period 2：大量化学療法実施日から、初回移植後の PMN 生着日及び PLT 生着日のいずれか遅い方まで。
- Period 3：初回移植後の生着の翌日から移植後 12 か月まで。

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2105

治験治療との因果関係は、「definitely not related」、「probably not related」、「possibly related」、「probably related」及び「definitely related」の区分で判定され、「definitely not related」及び「probably not related」は因果関係なしとして、「possibly related」「probably related」及び「definitely related」は因果関係ありとして取り扱った。

要約：

集団の特性：

49 名が登録され、その内訳は NHL 患者が 23 名、MM 患者が 26 名であった。NHL 患者の 9 名（39.1%）及び MM 患者の 10 名（38.5%）は女性であった。年齢の中央値は、NHL 患者で 56.0 歳、MM 患者で 57.5 歳であった。診断確定から治験登録までの期間の中央値（月）は、NHL 患者で 24.0 か月、MM 患者で 6.5 か月であった。すべての患者はがん治療の既往があった。41 名は治験前に細胞毒性を有する化学療法を受けており、MM 患者 8 名は細胞毒性のない化学療法を受けていた。NHL 患者の 7 名（30.4%）及び MM 患者の 8 名（30.8%）は放射線治療を受けていた。

有効性の結果：

自家移植のための末梢血幹細胞動員における plerixafor と G-CSF 併用時の有効性を、末梢血 CD34 陽性細胞数、アフェレーシス収量、PMN 及び PLT 生着、並びに移植細胞の定着により解析した。CD34 陽性細胞動員に関する plerixafor と G-CSF 併用の（代替）有効性は、plerixafor 投与前からアフェレーシス実施前までの末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数の中央値が 2.5 であったことにより示された。G-CSF と plerixafor による動員後、49 名中 38 名（77.6%、MM 患者 25 名［96.2%］及び NHL 患者 13 名［56.5%］）は、累積アフェレーシス収量が目標数である 5 x 10^6 cells/kg 以上を達成した。49 名中 47 名（95.9%、MM 患者 26 名［100.0%］及び NHL 患者 21 名［91.3%］）は、アフェレーシス収量が移植における最小必要数である 2 x 10^6 cells/kg 以上を達成した。

移植のための最小必要数を達成しなかった 2 名のうち、1 例は AE により投与／アフェレーシス期間を完了する前に試験を中止し、他の 1 名は、最大 5 回のアフェレーシスで 1.45 x 10^6 cells/kg の CD34 陽性細胞を採取した。

G-CSF 及び plerixafor により動員された細胞を用いて、47 名に合計 49 件の移植を実施した。PMN 及び PLT 生着までの期間の中央値は、それぞれ 11 日及び 14.5 日であった。PMN 生着はすべての移植で 16 日以内で認められた。PLT 生着は 49 件の移植中 48 件で 39 日以内に認められた。1 名については PLT 生着日が報告されなかったが、移植 12 か月後に移植細胞の定着が報告された。移植を行った 47 名は、最終評価時点で定着していると考えられた。3 名は移植 12 か月後に移植細胞の定着の評価を受けなかった。これらの患者のうち、1 名は移植後 3 か月のフォローアップ前に死亡し、2 名は移植後 6 か月のフォローアップ前に死亡した。本解析において、移植後 12 か月時点の定着を評価された 44 名中 43 名（97.7%）に、移植細胞の定着が認められた。移植後 12 か月時点で移植細胞の定着が認められなかった 1 名は、疾患の再発による化学療法の開始時点までは定着していたと考えられた。化学療法は移植の約 9.5 か月後であった。

安全性の結果：

本治験に登録された 49 名全員は、G-CSF 動員期間中に G-CSF 投与を 4 回受け、その後、投与／アフェレーシス期間中に G-CSF 投与を最大 5 回まで及び plerixafor 投与を 1 回以上受けた。G-CSF 動員及びアフェレーシスの既知の潜在的リスクにより予測された AE は、下痢、悪心、頭痛、不眠症、低血圧、注射部位の局所反応、錯感覚、血小板減少症であった。

重篤な有害事象（SAE）は 18 名に 47 件報告された。SAE は、概ね Period 2 及び Period 3 に発現し、治験治療との因果関係があると判断された SAE はなかった。6 名に認められたよくみられる SAE は、器官別大分類（SOC）では感染症および寄生虫症であった。胃腸障害（SOC）の事象（主に下痢及び嘔吐）は 5

治験実施計画書の識別コード：AMD3100-2105

名に認められ、全身障害および投与局所様態（SOC）の事象（主に発熱）は 5 名に認められた。Period 1 では SAE（ヘパリン起因性血小板減少症）が 1 件のみ発現した。移植後のフォローアップ期間中に 3 名が死亡した。治験治療との因果関係があると判断された死亡は認められなかった。

治験治療との因果関係が「probably not related」又は「not related」と判断された AE により、2 名が治験治療を中止した。1 名は、血小板減少症（高度）及び幹細胞採取不十分（中等度）により治験を中止する前に、plerixafor の投与を 3 日間、アフェレーシスを連続 3 日間実施した。他の 1 名は、初回アフェレーシス実施前に plerixafor の投与を 1 回受けたが、治験実施計画書に規定された 2 回目の plerixafor 投与を受けなかった。2 回目の投与を受けなかった理由は記録されなかった。当該患者には、アフェレーシス 2 日目に中等度の不安、胸痛、悪心、発汗、息切れ、うつ病、振戦が認められ、治験を中止した。本患者は治験中止後、3 日目のアフェレーシスを実施した。

49 名全員に 1 件以上の AE が認められた。40 名（81.6%）には治験治療との因果関係が「possibly related」、「probably related」、「definitely related」と判断された有害事象が認められた。最もよくみられた治験治療との因果関係がある AE は、胃腸障害（下痢及び悪心を含む）、注射部位反応、血中アルカリホスファターゼ増加、貧血、リンパ球減少症、血小板減少症であった。

結論：

本治験に登録された 49 名（NHL 患者 23 名、MM 患者 26 名）全員に、末梢血幹細胞動員のために plerixafor 及び G-CSF が投与された。47 名（95.9%）は、移植のための CD34 陽性細胞の最小採取数を達成した。38 名（77.6%）が、移植のための CD34 陽性細胞の目標採取数（5 x 10^6 cells/kg 以上）を達成した。治験治療との因果関係がある SAE は認められなかった。治験治療との因果関係があるよく認められた AE は、胃腸障害及び注射部位反応であった。plerixafor 及び G-CSF により動員された細胞の生着は速やかで定着が認められた。

本治験の結果は、plerixafor と G-CSF の併用は自家末梢血幹細胞移植実施予定の NHL 患者又は MM 患者に対して有益である可能性があることを示している。

報告書の日付：2008 年 4 月 22 日

2.20.2 安全性の評価

すべての有害事象を表 87 、表 88 、表 89 に示す。

表 87 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2105 試験 Period 1）

	MM (N=26)		NHL (N=23)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	26 (100%)	7 (26.9%)	23 (100%)	7 (30.4%)
感染症および寄生虫症	2 (7.7%)	0	1 (4.3%)	0
カテーテル関連感染	1 (3.8%)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (3.8%)	0	0	0
歯膿瘍	1 (3.8%)	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (4.3%)	0
尿路感染	1 (3.8%)	0	0	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	1 (4.3%)	0
リンパ腫	0	0	1 (4.3%)	0
血液およびリンパ系障害	8 (30.8%)	6 (23.1%)	7 (30.4%)	5 (21.7%)
貧血	5 (19.2%)	1 (3.8%)	4 (17.4%)	1 (4.3%)
リンパ球減少症	5 (19.2%)	5 (19.2%)	3 (13.0%)	3 (13.0%)
血小板減少症	3 (11.5%)	0	5 (21.7%)	3 (13.0%)
代謝および栄養障害	3 (11.5%)	0	7 (30.4%)	1 (4.3%)
低カリウム血症	2 (7.7%)	0	5 (21.7%)	1 (4.3%)
食欲不振	1 (3.8%)	0	2 (8.7%)	0
精神障害	7 (26.9%)	0	7 (30.4%)	0
不眠症	6 (23.1%)	0	5 (21.7%)	0
不安	2 (7.7%)	0	3 (13.0%)	0
神経過敏	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
異常な夢	1 (3.8%)	0	0	0
うつ病	1 (3.8%)	0	0	0
神経系障害	16 (61.5%)	2 (7.7%)	16 (69.6%)	0
錯感覚	11 (42.3%)	0	4 (17.4%)	0
頭痛	4 (15.4%)	1 (3.8%)	9 (39.1%)	0
感覚鈍麻	1 (3.8%)	0	2 (8.7%)	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (3.8%)	0	2 (8.7%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=26) All grades	MM (N=26) Grade ≥3	NHL (N=23) All grades	NHL (N=23) Grade ≥3
浮動性めまい	2 (7.7%)	0	0	0
振戦	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
片頭痛	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (4.3%)	0
眼障害	0	0	1 (4.3%)	0
眼充血	0	0	1 (4.3%)	0
心臓障害	1 (3.8%)	0	0	0
動悸	1 (3.8%)	0	0	0
血管障害	0	0	2 (8.7%)	0
出血	0	0	1 (4.3%)	0
ほてり	0	0	1 (4.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (19.2%)	0	4 (17.4%)	0
咳嗽	2 (7.7%)	0	3 (13.0%)	0
呼吸困難	3 (11.5%)	0	0	0
咽喉頭疼痛	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (4.3%)	0
鼻閉	0	0	1 (4.3%)	0
湿性咳嗽	1 (3.8%)	0	0	0
鼻漏	1 (3.8%)	0	0	0
胃腸障害	18 (69.2%)	0	21 (91.3%)	0
下痢	10 (38.5%)	0	13 (56.5%)	0
悪心	8 (30.8%)	0	9 (39.1%)	0
腹痛	0	0	4 (17.4%)	0
鼓腸	1 (3.8%)	0	3 (13.0%)	0
消化不良	1 (3.8%)	0	2 (8.7%)	0
口の錯感覚	3 (11.5%)	0	0	0
腹部膨満	2 (7.7%)	0	0	0
便秘	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
嘔吐	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
腹部不快感	0	0	1 (4.3%)	0
歯肉出血	0	0	1 (4.3%)	0
胃酸過多	1 (3.8%)	0	0	0
口腔内痛	0	0	1 (4.3%)	0
流涎過多	0	0	1 (4.3%)	0
胃不快感	0	0	1 (4.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=26) All grades	MM (N=26) Grade ≥3	NHL (N=23) All grades	NHL (N=23) Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	6 (23.1%)	0	5 (21.7%)	0
寝汗	1 (3.8%)	0	3 (13.0%)	0
斑状出血	2 (7.7%)	0	1 (4.3%)	0
多汗症	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
顔面感覚鈍麻	2 (7.7%)	0	0	0
紅斑	0	0	1 (4.3%)	0
発疹	1 (3.8%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (50.0%)	0	15 (65.2%)	2 (8.7%)
骨痛	6 (23.1%)	0	7 (30.4%)	0
筋痙縮	3 (11.5%)	0	3 (13.0%)	1 (4.3%)
背部痛	1 (3.8%)	0	4 (17.4%)	1 (4.3%)
筋骨格痛	2 (7.7%)	0	2 (8.7%)	0
関節痛	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
筋骨格不快感	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
筋痛	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
関節硬直	1 (3.8%)	0	0	0
筋攣縮	0	0	1 (4.3%)	0
筋力低下	0	0	1 (4.3%)	0
四肢痛	0	0	1 (4.3%)	0
腎および尿路障害	2 (7.7%)	0	0	0
血尿	2 (7.7%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	14 (53.8%)	1 (3.8%)	17 (73.9%)	0
疲労	4 (15.4%)	0	7 (30.4%)	0
注射部位紅斑	3 (11.5%)	0	6 (26.1%)	0
疼痛	2 (7.7%)	0	2 (8.7%)	0
発熱	1 (3.8%)	0	3 (13.0%)	0
カテーテル留置部位出血	1 (3.8%)	0	2 (8.7%)	0
カテーテル合併症	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	2 (8.7%)	0
カテーテル留置部位関連反応	2 (7.7%)	0	0	0
胸部不快感	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
胸痛	2 (7.7%)	0	0	0
悪寒	2 (7.7%)	0	0	0
空腹	0	0	2 (8.7%)	0
注射部位出血	0	0	2 (8.7%)	0
浮腫	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=26) All grades	MM (N=26) Grade ≥3	NHL (N=23) All grades	NHL (N=23) Grade ≥3
無力症	0	0	1 (4.3%)	0
カテーテル留置部位分泌物	1 (3.8%)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (4.3%)	0
カテーテル留置部位そう痒感	1 (3.8%)	0	0	0
カテーテル関連血栓	0	0	1 (4.3%)	0
冷感	1 (3.8%)	0	0	0
ヘパリン起因性血小板減少症	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
注射部位刺激感	1 (3.8%)	0	0	0
注射部位そう痒感	1 (3.8%)	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (4.3%)	0
易刺激性	0	0	1 (4.3%)	0
末梢性浮腫	1 (3.8%)	0	0	0
分泌物分泌	0	0	1 (4.3%)	0
臨床検査	10 (38.5%)	0	7 (30.4%)	2 (8.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (23.1%)	0	3 (13.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ減少	3 (11.5%)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8%)	0	1 (4.3%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	2 (8.7%)	0
便細菌検出	1 (3.8%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.8%)	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	1 (4.3%)	0
心拍数不整	0	0	1 (4.3%)	0
リンパ球数異常	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)
白血球数増加	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (13.0%)	0
血液幹細胞採取不十分	0	0	1 (4.3%)	0
頚部損傷	0	0	1 (4.3%)	0
処置後不快感	0	0	1 (4.3%)	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
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_2105.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2105_1_i.rtf (18AUG2016 - 10:59)

表 88 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2105 試験 Period 2）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=26)		NHL (N=22)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Any class	8 (30.8%)	6 (23.1%)	6 (27.3%)	3 (13.6%)
感染症および寄生虫症	2 (7.7%)	1 (3.8%)	1 (4.5%)	0
耳下腺炎	1 (3.8%)	0	0	0
肺炎	0	0	1 (4.5%)	0
敗血症	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (11.5%)	3 (11.5%)	0	0
発熱性好中球減少症	3 (11.5%)	3 (11.5%)	0	0
代謝および栄養障害	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0	0
脱水	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0	0
成長障害	1 (3.8%)	0	0	0
神経系障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
痙攣	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
心臓障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
狭心症	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
血管障害	0	0	3 (13.6%)	1 (4.5%)
起立性低血圧	0	0	2 (9.1%)	0
低血圧	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
呼吸困難	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
嚥下性肺炎	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
胃腸障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)
下痢	0	0	2 (9.1%)	1 (4.5%)
嘔吐	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (4.5%)	0
悪心	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.8%)	0	0	0
関節痛	1 (3.8%)	0	0	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
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

表 89 - すべての有害事象－安全性解析対象集団（AMD3100-2105 試験 Period 3）

	MM (N=26)		NHL (N=22)	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**All grades**	**Grade ≥3**	**All grades**	**Grade ≥3**
Any class	7 (26.9%)	6 (23.1%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)
感染症および寄生虫症	1 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)
感染	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
肺炎	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
インフルエンザ性肺炎	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
好中球減少症	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
免疫系障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
アミロイドーシス	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
代謝および栄養障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
成長障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
神経系障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
痙攣	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
心臓障害	2 (7.7%)	2 (7.7%)	0	0
心房細動	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
心停止	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
血管障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
低血圧	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
肺浸潤	1 (3.8%)	0	0	0
胃腸障害	3 (11.5%)	2 (7.7%)	0	0
下痢	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0	0
大腸炎	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
膵炎	1 (3.8%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	MM (N=26) All grades	MM (N=26) Grade ≥3	NHL (N=22) All grades	NHL (N=22) Grade ≥3
肝胆道系障害	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
静脈閉塞性肝疾患	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.8%)	0	0	0
発疹	1 (3.8%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (7.7%)	2 (7.7%)	2 (9.1%)	0
発熱	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (9.1%)	0
粘膜の炎症	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0
臨床検査	2 (7.7%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.8%)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (3.8%)	0	0	0
外科および内科処置	1 (3.8%)	0	0	0
薬物療法変更	1 (3.8%)	0	0	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
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_2105.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_s_t_j_2105_3_i.rtf (18AUG2016 - 11:00)