

審議結果報告書

平成 28 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] モゾビル皮下注24 mg
[一 般 名] プレリキサホル
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 1 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 11 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

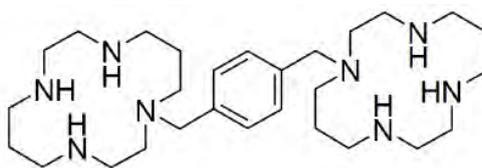
平成 28 年 10 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] モゾビル皮下注 24 mg
[一 般 名] プレリキサホル
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 27 日
[剤形・含量] 1 バイアル (1.2 mL) 中にプレリキサホル 24 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{28}H_{54}N_8$

分子量 : 502.78

化学名 :

(日 本 名) 1,1'-(1,4-フェニレンビスメチレン)ビス(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン)

(英 名) 1,1'-(1,4-Phenylenebismethylene)bis(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane)

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (27 薬) 第 372 号、平成 27 年 12 月 18 日付け薬生審査発 1218 第 1 号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、アレルギー反応及び過敏症、白血球増加症、血小板減少症、間質性肺疾患、心筋梗塞、腫瘍細胞動員並びに脾腫・脾破裂について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進

[用法・用量]

G-CSF 製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして 0.24 mg/kg を 1 日 1 回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 28 年 8 月 31 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	モゾビル皮下注 24 mg
[一般名]	プレリキサホル
[申請者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 1 月 27 日
[剤形・含量]	1 パリアル (1.2 mL) 中にプレリキサホル 24 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植のための G-CSF 製剤との併用による造血幹細胞の末梢血中への動員促進
[申請時用法・用量]	通常、成人にはプレリキサホル 0.24 mg/kg を 1 日 1 回、連日皮下投与する。 本剤の投与は、G-CSF 製剤を連日投与した後、G-CSF 製剤との併用において末梢血幹細胞採取終了時まで連日投与する。なお、本剤の投与期間は最大 4 日間とする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	64
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	64

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病

APBSCT	autologous peripheral blood stem cell transplantation	自家末梢血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BFU-E	burst forming units-erythroid	赤芽球バースト形成細胞
CCR	C-C motif chemokine receptor	C-C モチーフ ケモカイン受容体
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CFU-GEMM	colony forming units-granulocyte erythroid megakaryocyte macrophage	顆粒球・赤芽球・巨核球・マクロファージコロニー形成細胞
CFU-GM	colony forming units-granulocyte 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
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CrCL	creatinine clearance	クレアチニクリアランス
CUP	Compassionate Use Program	コンパッションネート・ユースプログラム
CXCR	C-X-C motif chemokine receptor	C-X-C モチーフ ケモカイン受容体
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
C201 試験		AMD3100-C201 試験
ECG	electrocardiogram	心電図
ESMO	European Society for Medical Oncology	
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GH	growth hormone	成長ホルモン
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球単球コロニー刺激因子
GTP γ S	guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate)	グアノシン 5'-O- (3-チオ三リン酸)
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HL	Hodgkin's lymphoma	ホジキンリンパ腫
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSC	hematopoietic stem cells	造血幹細胞
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IR	infrared spectroscopy	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
LC-ECD	liquid chromatography/electrochemical detection	液体クロマトグラフィー/電気化学検出
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LLT	lowest level term	下層語
LTB4	leukotriene B4	ロイコトリエン B4
LTF	long-term follow-up	長期フォローアップ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	

NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms	
NHL	non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴スペクトル
NMRI	Naval Medical Research Institute	
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	apparent permeability in basolateral to apical direction	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
P-gp 発現 MDCK II 細胞株		ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMN	polymorphonuclearleukocyte	多核白血球
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
Q/F	inter-compartment clearance	コンパートメント間クリアランス
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
SD	Sprague Dawley	
SDF-1	stromal cell-derived factor 1	間質細胞由来因子-1
SK _{CA} チャネル	small-conductance calcium-activated potassium channels	小コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネル
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SRBC	sheep red blood cell	ヒツジ赤血球
TFA	trifluoroacetyl group	トリフルオロアセチル基
TNC	total nucleated cell count	総有核細胞数
V _c /F	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V _p /F	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
1101 試験		AMD3100-1101 試験
12781 試験		ACT12781 試験
13710 試験		ACT13710 試験
3101 試験		AMD3100-3101 試験
3102 試験		AMD3100-3102 試験
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したプレリキサホル
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
申請		製造販売承認申請
フィルグラスチム		フィルグラスチム (遺伝子組換え)
プラセボ/G-CSF		プラセボと G-CSF 製剤の併用
本薬		プレリキサホル
本薬/G-CSF		本薬と G-CSF 製剤の併用
本薬八塩酸塩		プレリキサホル八塩酸塩
モキシフロキサシン		モキシフロキサシン塩酸塩

レノグラスチム	レノグラスチム (遺伝子組換え)
---------	------------------

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

HSCの細胞膜上には、7回膜貫通型Gタンパク共役型受容体であるCXCR4が発現しており、CXCR4が骨髄中の間質細胞の細胞表面に発現するCXCL12(SDF-1)と結合すること等により、HSCは骨髄に生着すると考えられている(Immunol Rev 2000; 177: 175-84)。

本薬は、英国Johnson Matthey plc社により創製された低分子化合物であり、CXCR4に結合し、CXCR4とSDF-1との結合を阻害することにより、骨髄から末梢血中へのHSCの動員を促進すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、カナダAnorMED社(現仏国Sanofi社)により、健康成人を対象とした本薬単独投与の第I相試験(AMD3100-1002試験)が[]年[]月から実施された。また、AnorMED社により、MM患者及びNHL患者を対象とした本薬単独投与及び本薬/G-CSF投与の第I相試験(AMD3100-1004試験)が[]年[]月から実施された。その後、米国Genzyme社(現Sanofi社)により、NHL患者を対象とした本薬/G-CSF投与の第III相試験(3101試験)が2005年1月から、MM患者を対象とした本薬/G-CSF投与の第III相試験(3102試験)が2005年[]月から実施された。

米国及びEUでは、3101試験及び3102試験を主要な試験成績として、2008年6月に本薬の申請が行われ、米国では2008年12月に「Mozobil (plerixafor injection) is indicated in combination with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) to mobilize hematopoietic stem cells to the peripheral blood for collection and subsequent autologous transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and multiple myeloma (MM).」、EUでは2009年7月に「Mozobil is indicated in combination with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) to enhance mobilisation of haematopoietic stem cells to the peripheral blood for collection and subsequent autologous transplantation in adult patients with lymphoma and multiple myeloma whose cells mobilise poorly.」を効能・効果として承認された。

なお、2016年7月時点において、本薬は、APBSCTのためのHSCの末梢血中への動員促進に関する効能・効果で、54の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2009年6月に開催された第21回未承認薬使用問題検討会議において、「国内での治験が早期に開始されるべき」と結論付けられ(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0618-10b.pdf>)、申請者により、MM患者を対象とした本薬/G-CSF投与の第II相試験(13710試験)が2014年10月から、NHL患者を対象とした本薬/G-CSF投与の第II相試験(12781試験)が2014年11月から実施された。

今般、3101試験、3102試験、13710試験及び12781試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は「自家末梢血幹細胞移植のためのG-CSFとの併用による造血幹細胞の末梢血中への動員促進」を予定される効能・効果として、2015年12月に希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号：(27薬)第372号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～帯黄白色の固体であり、性状、融点、溶解性、pH、酸解離定数、分配係数、吸湿性及び粉末 X 線回折について検討されている。原薬には、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの2種類の結晶形の存在が確認されている。実生産においてはXXXXXXXXXXとして製造されるが、大気下でXXXXXXXXXXからXXXXXXXXXXへの可逆的な転移が認められていることから、原薬の水分をXXXX%で管理することによって原薬中の水和物の混在を管理している。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、紫外吸収スペクトル、質量スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -NMR) により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬はXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。

重要工程は、XXXXXXXXXXのXXXX工程、XXXXXXXXXXのXXXX工程XXXXXXXXXXのXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び HPLC)、純度試験 (溶状、重金属、類縁物質 (HPLC)、不純物 A* (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー) 及び 不純物 B* (HPLC))、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 (二重) + アルミニウム袋 (XXXX 入 り) + ポリエチレン容 器 ³⁾	60 カ月
加速試験	実生産スケール： 3ロット	40℃	75%RH		9 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、XXXXXXXXXXとともにアルミニウム袋に入れて室温で保存するとき、60 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル (1.2 mL) 中に原薬 24.0 mg を含有する無色～淡黄色澄明の注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

1) XXXXXXXXXX

2) XXXXXXXXXX

3) 保管及び輸送時の衝撃から保護する目的でポリエチレン容器に梱包された。

CCRF-CEM細胞株を用いて、CXCR4とSDF-1との結合に対する本薬の阻害作用が、³⁵S標識したGTPγSのGタンパクへの結合量を指標に検討された。その結果、本薬のEC₅₀値(平均値±標準偏差、n=4)は15.4±4.4 nmol/Lであった。

イヌ(2例)に本薬4 mg/kgを単回皮下投与し、投与6時間後に採取したPBMCをフィットヘマグルチニン及びIL-2存在下で培養したイヌ培養PBMCにおけるCXCR4の発現が、フローサイトメトリー法及び¹²⁵I標識したSDF-1を用いて検討された。その結果、イヌ培養PBMCにおけるCXCR4の発現が認められた。また、上記のイヌ培養PBMCを用いて、CXCR4とヒトSDF-1との結合に対する本薬の阻害作用が、SDF-1によるCXCR4の活性化に伴う細胞内カルシウム濃度の変化を指標に検討された。その結果、本薬のIC₅₀値は248.7及び649 nmol/Lであった。

3.1.2 CXCR4以外のケモカイン受容体に対する作用(CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-11 [参考資料])

CCR4及びCCR7を発現するCCRF-CEM細胞株並びにCCR1、CCR2b、CXCR3又はCCR5を強制発現させたヒト胎児腎由来HEK293F細胞株を用いて、CCR4、CCR7、CCR1、CCR2b、CXCR3及びCCR5とそれぞれに特異的なリガンドとの結合に対する本薬の阻害作用が、リガンドによる受容体の活性化に伴う細胞内カルシウム濃度の変化を指標に検討された。その結果、いずれの受容体に対しても本薬のIC₅₀値は100 μmol/L超であった。

LTB4受容体を強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来CHO-S細胞株を用いて、LTB4受容体とLTB4との結合に対する本薬の阻害作用が、³H標識したLTB4の結合を指標に検討された。その結果、本薬のIC₅₀値は100 μmol/L超であった。

CXCR7を強制発現させたイヌ胸腺由来Cf2Th細胞株を用いて、CXCR7とSDF-1との結合に対する本薬の阻害作用が、¹²⁵I標識したSDF-1の結合を指標に検討された。その結果、本薬のIC₅₀値は10 μmol/L超であった。

3.1.3 HSCの動員促進作用(CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-13 [以上、参考資料])

本薬の骨髄からのHSCの動員促進作用について、以下の検討が行われた。

- 本薬0.1 mmol/Lを大腿動脈から灌流され、10分間持続投与されたマウス(4~5例/群)の大腿静脈より採取した灌流液を用いて、動員されたCD34陽性細胞及びCFU数が、それぞれフローサイトメトリー法及びコロニー形成法で計測することにより検討された。その結果、CD34陽性細胞及びCFU数は、溶媒(灌流緩衝液)群と比較して、いずれも6.5倍の増加が認められた。また、G-CSF(2.5 μg)を4日間連日皮下投与後のマウスにおいて、上記と同様に本薬が投与され、CFU数が検討された(4~5例/群)。その結果、CFU数は、溶媒群と比較して、G-CSF単独、本薬単独及び併用投与群で、それぞれ11、7及び22倍の増加が認められた。
- 本薬5 mg/kgを単回皮下投与されたマウス(3例/群)の投与1時間後の血液を用いて、CFU-GM、BFU-E及びCFU-GEMM数が、コロニー形成法で計測することにより検討された。その結果、CFU-GM、BFU-E及びCFU-GEMM数は、溶媒(生理食塩液)群と比較して、それぞれ9.11、3.12及び4.35倍の増加が認められた。

3.1.4 自家造血幹細胞移植に及ぼす影響及びHSCの動員促進作用(CTD 4.2.1.1-14 [参考資料])

3.1.4.1 HSCの動員促進作用

本薬 4 mg/kg を単回皮下投与されたイヌ（4 例）の投与 1～24 時間後の血液を用いて、CD34 陽性細胞及び CFU 数が、それぞれフローサイトメトリー法及びコロニー形成法で計測することにより検討された。その結果、CD34 陽性細胞数は本薬投与 8～10（3/4 例）及び 2（1/4 例）時間後に 3～10 倍、CFU 数は本薬投与 8～10 時間後に 2～5 倍の増加が認められた。

3.1.4.2 自家造血幹細胞移植に及ぼす影響

本薬により動員された HSC の自家移植後の生着について、本薬 4 mg/kg を単回皮下投与されたイヌ（4 例）に、投与 6～7 時間後からアフエレーシス（3～4 時間）を実施して採取された PBMC（TNC=4～23 ×10⁸/kg、CD34 陽性細胞数=2.0～8.7×10⁶/kg）を、骨髄破壊的な全身照射（920 cGy）されたイヌに自家移植し、末梢血中の好中球数及び血小板数を計測することにより検討された。その結果、好中球及び血小板の生着⁴⁾が確認された。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

3.2.1.1 神経伝達物質受容体及びトランスポーターに及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3 [以上、非 GLP 試験、参考資料]）

ウシアドレナリン α₁ 及び α₂ 受容体、ウシドパミン D₁ 及び D₂ 受容体、ラット μ オピオイド受容体、ブタ 5-HT_{1A}、ウシ 5-HT_{1D}、ラット 5-HT_{2A} 並びにブタ 5-HT_{2C} 受容体に対する本薬の作用が、放射性リガンドを用いて検討された。その結果、ウシアドレナリン α₁ 及び α₂ 受容体並びにウシドパミン D₂ 受容体に対する本薬の親和性が認められた。

ラットアドレナリン α₁、α₂ 及び β 受容体、GABA トランスポーター、GABA アゴニスト部位等に対する本薬 6 μmol/L の作用が、放射性リガンドを用いて検討された。その結果、ラットアドレナリン α₁ 及び α₂ 受容体に対して、それぞれ 40 及び 41%の本薬の阻害作用が認められた。

3.2.1.2 行動及び神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-4、4.2.1.3-5 [以上、非 GLP 試験、参考資料]、4.2.1.3-6）

マウス（3 例/群）に本薬八塩酸塩 0.1、1 及び 10 mg/kg が単回皮下投与され、行動及び神経系に及ぼす本薬の影響が、Irwin 法により検討された。その結果、本薬 10 mg/kg の投与 5 分後より運動量の低下、自発運動の低下及び立ち上がりが認められたが、1 時間後には回復した。

ラット（6 例/群）に本薬八塩酸塩 5、10 及び 20 mg/kg が単回皮下投与され、行動及び神経系に及ぼす影響が、Irwin 法により検討された。その結果、投与 1 時間までに用量依存的な運動量及び自発運動の低下が認められた。また、投与 1 時間後に筋及び呼吸の異常な変化（腹部の筋緊張低下、努力呼吸等）が認められた。上記所見は一過性であった。

ラット（6 例/群）に本薬 2、10 及び 20 mg/kg が単回皮下投与され、行動及び神経系に及ぼす本薬の影響が、Irwin 法により検討された。その結果、本薬 20 mg/kg の投与 30 分後に、中枢神経系抑制物質様作用（自発運動の低下、無関心、警戒性の低下、驚愕反応の低下等）及び中枢神経系刺激物質作用（呼吸数の増加、恐怖心の増加、攻撃性等）が認められたが、一過性であり投与 2 時間後に消失した。また、投与 120 分後に色素涙が認められた。

⁴⁾ 好中球及び血小板の生着は、それぞれ好中球数 500/μL 超が連続 3 日間及び血小板数 20,000/μL 超が 5 日間連続したときと定義された。

申請者は、以下の理由等から、中枢神経系への影響について、添付文書を用いて注意喚起を行う必要はないと考える旨を説明している。

- ラットにおいて、中枢神経系への影響（自発運動の低下、無関心、警戒性の低下、驚愕反応の低下等）が認められた本薬の投与量 20 mg/kg (120 mg/m³) は臨床投与量 (8.9 mg/m³) の 13.5 倍であること。
- ラットにおいて、本薬の中枢神経系への移行が低いこと (4.2.1 参照)。
- 臨床試験で認められた有害事象のうち、ラットにおいて認められた中枢神経系への影響に関連する可能性のある事象は認められなかったこと (7.R.3 参照)。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD4.2.1.3-8)

hERG を導入したヒト胎児腎由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 (5 及び 50 µg/mL) の影響が検討された。その結果、溶媒 (HEPES 緩衝生理食塩水) 対照と比較して、本薬投与による統計学的に有意な阻害作用は認められなかった ($p > 0.05$ 、Dunnett 多重比較検定)。

3.2.2.2 酵素及び受容体に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-9、4.2.1.3-10 [以上、非 GLP 試験、参考資料])

ACE 及び中性エンドペプチダーゼに対する本薬の阻害作用が、それぞれに特異的な基質の分解を指標に検討された。その結果、本薬 6 及び 18 µmol/L では ACE の活性をそれぞれ 73~75 及び 66~75%阻害する作用が認められ、IC₅₀ 値は 2.5 µmol/L であった。一方、中性エンドペプチダーゼに対しては明らかな阻害作用は認められなかった。

ニューロペプチド YY₁、Y₂ 及び Y₃ 受容体に対する本薬のアゴニスト及びアンタゴニスト作用が等尺収縮を指標に検討された。その結果、本薬 18 µmol/L ではニューロペプチド YY₁、Y₂ 及び Y₃ 受容体に対するアゴニスト作用はそれぞれ 37、70 及び 97%であった。

3.2.2.3 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-11、4.2.1.3-12 [以上、非 GLP 試験、参考資料]、4.2.1.3-13、4.2.1.3-14 [非 GLP 試験、参考資料])

ラット (5 例/群) に本薬八塩酸塩 0.1、1 及び 10 mg/kg が持続静脈内投与又は 20 mg/kg が皮下投与され、平均動脈血圧、心拍数、dP/dt、心拍出量、末梢血管抵抗及び ECG に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 1 mg/kg 投与では、中等度の動脈血圧低下及び+dP/dt の低下並びに末梢血管抵抗の減少の傾向が認められた。本薬 10 mg/kg 投与では、全例の死亡が認められ、死亡前に、平均動脈圧、心拍数、dP/dt 及び心拍出量の大幅な減少並びに軽度の末梢血管抵抗の上昇が認められた。本薬 20 mg/kg 投与では、中等度の平均動脈血圧、心拍数、dP/dt 及び心拍出量の減少が認められた。また、P 波は平坦化、陰性化又は検出不能であった。

イヌ (1 例) に本薬 5.064、7.530 及び 10 mg/kg が段階的漸増投与法により 1 時間持続静脈内投与され、ECG 及び一般状態に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 5.064 及び 7.530 mg/kg の持続投与期間中に ECG 及び一般状態の変化は認められなかった。一方、本薬 10 mg/kg の持続投与期間中に心拍数、血圧上昇及び T 波形変化が認められた。

イヌ (2 例/群) に本薬 (①5 mg/kg/h で 1 時間投与後 3.33 mg/kg/h で 7 時間又は②2.5 mg/kg/h で 1 時間投与後 1.67 mg/kg/h で 7 時間) が持続静脈内投与され、全身血圧、左室圧、左室の弛緩/収縮率、肺動脈圧、心拍数、ECG、平均心拍出量及び一般状態に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、投与群

①において、ECGの変化は認められなかったものの、心拍数の増加、並びに全身血圧及び肺動脈圧の一過性の上昇が認められた。また、一般状態の変化（活動性の低下、振戦、横臥位、努力性呼吸等）が認められた。投与群②においては、心血管系及び一般状態に対する本薬の影響は認められなかった。

ラット大動脈平滑筋の初代培養細胞を用いて、アンジオテンシンⅡ誘発性収縮に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、アンジオテンシンⅡ誘発性収縮に対する本薬⁵⁾ 2及び20 µg/mLの用量依存的な阻害が認められた。

3.2.3 呼吸器系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-7）

ラット（8例/群）に本薬2、10及び20 mg/kgが皮下投与され、呼吸数及び1回換気量に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬10及び20 mg/kg投与により、1回換気量の一過性の減少が認められた。

3.2.4 内分泌系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-15 [非 GLP 試験、参考資料]）

ラット（8例/群、対照群のみ16例）に本薬⁵⁾ 0.01、0.1、1及び10 mg/kgが皮下投与され、血清中のGH、プロラクチン、LH、テストステロン、コルチコステロン、グルコース及びカルシウム濃度が測定された。その結果、対照群と比較して、GH濃度の低下、コルチコステロン濃度の増加及び本薬10 mg/kg群でプロラクチン濃度の統計学的に有意な増加（ $p < 0.05$ 、Dunnett 多重比較検定）が認められた。

3.2.5 受容体、イオンチャネル等に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-16、4.2.1.3-17、4.2.1.3-18 [以上、非 GLP 試験、参考資料]）

各種受容体、イオンチャネル等に対する本薬10 µmol/Lの作用が放射性リガンドを用いて検討された。その結果、50%以上の阻害作用が認められたイオンチャネル及び受容体は、N型カルシウム及びSKCaチャネル、並びにヒスタミンH₃、ムスカリンM₁、ムスカリンM₂、アドレナリンα_{1B}、アドレナリンα_{2C}、ニューロペプチドYY₁及びグルタミン酸NMDAポリアミン受容体であった。

また、N型カルシウムチャネル並びにヒスタミンH₃、ムスカリンM₁、ムスカリンM₂、アドレナリンα_{1B}及びアドレナリンα_{2C}受容体について、本薬（0.3～30 µmol/L）による阻害、アゴニスト及びアンタゴニスト作用が放射性リガンド、³⁵S標識したGTPγS等を用いて検討され、結果は以下のとおりであった。

- N型カルシウムチャネル及びヒスタミンH₃受容体に対する本薬のIC₅₀値は、それぞれ1.09及び0.123 µmol/Lであった。
- ムスカリンM₁、ムスカリンM₂、アドレナリンα_{1B}及びアドレナリンα_{2C}受容体に対して本薬10又は30 µmol/Lは、それぞれ71、33、28及び28%のアンタゴニスト作用が認められた。また、ヒスタミンH₃受容体に対しては逆アゴニスト作用が認められた。
- N型カルシウムチャネル（hCav2.2）に対する本薬のIC₅₀値は30 µmol/L超であった。

申請者は、本薬による阻害作用が認められた上記のイオンチャネル及び受容体は中枢及び末梢神経系に存在するが、臨床用量におけるヒトにおける最高血漿中濃度（1 µg/mL（2 µmol/L））が*in vitro*での使用濃度（5 µg/mL（10 µmol/L））の1/5であること（3.2.5及び6.2参照）、及びラットにおいて脳内濃度は

⁵⁾ 遊離塩基又は八塩酸塩の別が不明であった。

血漿中濃度の 1/10～1/15 であることを考慮すると、中枢神経において上記受容体及びイオンチャンネルに起因する作用が起こる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の、骨髄から末梢血中への HSC の動員促進作用は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

HSC は 7 回膜貫通型 G タンパク共役型受容体である CXCR4 を細胞膜上に発現し、骨髄中の間質細胞の細胞表面に発現する SDF-1 に結合すること等により、骨髄に生着すると考えられている (Immunol Rev 2000; 177: 175-84)。

本薬は、CXCR4 に結合し、CXCR4 と SDF-1 との結合を阻害することにより、骨髄から末梢血中への HSC の動員を促進する (3.1.1、3.1.2 及び 3.1.3 参照) と考えられている。また、本薬と CXCR4 の結合には、CXCR4 の 171、262 及び 288 番目のアミノ酸であるアスパラギン酸、アスパラギン酸及びグルタミン酸が重要であると考えられている (J Biol Chem 2004; 279: 3033-41)。なお、本薬によって動員された HSC は移植後に宿主に生着することが確認されている (3.1.4 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性マウスに本薬 5 mg/kg を単回皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 3)。皮下投与後、本薬は速やかに吸収された。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 1.2 mg/kg を単回静脈内投与、又は 1 若しくは 12.1 mg/kg を単回皮下投与し、血漿中本薬及び放射能濃度が検討された (表 3 及び 4)。 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を皮下投与した際の ^{14}C 標識体の吸収率は約 100%であった。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 0.25 mg/kg を単回静脈内又は皮下投与し、血漿中本薬及び放射能濃度が検討された (表 3 及び 4)。 ^{14}C 標識体を皮下投与した際の ^{14}C 標識体の吸収率及び本薬の BA はいずれも約 100%であった。

表 3 各動物種における本薬の PK パラメータ*1

動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	性別	n*2	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)	V/F (mL/kg)
マウス	5	皮下	雄	2	10,951	0.25	8,823*3	8,858	0.75	564	612
ラット	1	皮下	雄	4	1,550	0.5	2,720*4	2,736	0.90	365	477
	12.1	皮下	雄	4	14,125	1	38,903*5	38,970	1.16	310	521
イヌ	0.25	静脈内	雄	3	1,142	0.08	1,710*6	1,735	1.56	144	324
	0.25	皮下	雄	3	568	0.5	1,738*6	1,773	1.58	141	322

*1: PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、*2: 測定時点ごとの例数、*3: AUC_{0-6h}、*4: AUC_{0-7h}、*5: AUC_{0-24h}、*6: AUC_{0-10h}

表 4 各動物種における放射能の PK パラメータ*1

動物種	投与量 (mg/kg)	投与経路	性別	n*2	C _{max} (ng Eq./mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng Eq.·h/mL)	AUC _{inf} (ng Eq.·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)	V/F (mL/kg)
ラット	1.2	静脈内	雄	4	2,658	0.25	3,462*3	3,466	0.97	346	483
	1	皮下	雄	4	1,513	0.5	3,444*4	3,447	0.99	290	412
	12.1	皮下	雄	4	15,403	1	47,346*5	47,373	1.22	255	450
イヌ	0.25	静脈内	雄	3	1,057	0.08	2,061*4	2,065	1.74	121	303
	0.25	皮下	雄	3	525	0.5	2,179*4	2,184	1.93	114	318

*1: PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、*2: 測定時点ごとの例数、*3: AUC_{0-72h}、*4: AUC_{0-168h}、*5: AUC_{0-144h}

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 0.6~15.2 mg/kg を 1 日 1 回、又は 1 回 0.3 若しくは 12 mg/kg を 1 日 2 回、4 週間反復皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 5)。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、概ね用量に比例して増加し、明確な性差は認められなかった。また、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、投与第 1 日目と比較して、投与第 28、29 又は第 30 日目で高値を示した。当該理由については不明である、と申請者は説明している。

表5 本薬のPKパラメータ（雌雄ラット、4週間反復皮下投与）

投与方法	投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
1日1回	0.6	1	雄	4	2.45±0.80	0.5 (0.5, 0.5)	8.76±6.66
			雌	4	1.39±0.32	0.5 (0.5, 0.5)	3.31±1.40
		30	雄	4	2.73±0.85	0.5 (0.5, 0.5)	18.2±10.1
			雌	4	1.87±0.38	0.5 (0.5, 0.5)	6.51±1.01
	1.9	1	雄	4	6.08±1.25	0.5 (0.5, 1.0)	21.9±3.34
			雌	4	4.89±0.23	1.0 (1.0, 1.0)	19.6±4.85
		30	雄	4	7.55±0.87	0.5 (0.5, 0.5)	30.4±4.43
			雌	4	6.25±1.37	0.5 (0.5, 1.0)	22.4±8.70
	7.6	1	雄	4	17.1±1.16	0.75 (0.5, 1.0)	57.0±7.93
			雌	4	17.0±3.34	1.0 (1.0, 1.0)	67.4±14.0
		30	雄	4	26.6±5.08	0.5 (0.5, 0.5)	63.5±3.69
			雌	4	27.1±10.5	0.5 (0.5, 1.0)	62.7±10.6
	11.4	1	雄	4	36.9±4.4	1.0 (0.5, 1.0)	125.6±14.6
			雌	4	28.4±8.7	1.0 (1.0, 1.0)	111.8±20.0
		29	雄	4	47.8±4.1	0.5 (0.5, 1.0)	134.8±21.0
			雌	4	47.0±7.4	0.5 (0.5, 1.0)	110.9±10.1
	15.2	1	雄	4	33.4±4.6	1.5 (1.0, 2.0)	139.9±0.90
			雌	4	32.1±5.6	1.0 (1.0, 2.0)	129.4±32.0
		29	雄	0	—	—	—
			雌	2	51.2, 58.1	0.5, 1.0	146.0, 177.4
1日2回	0.3 ^{*2}	1	雄	3 ^{*3}	0.39	0.5	0.46
			雌	3 ^{*3}	0.44	0.5	0.49
		28	雄	3 ^{*3}	0.42	0.5	0.82
			雌	3 ^{*3}	0.50	0.5	1.06
	12.0 ^{*2}	1	雄	3 ^{*3}	11.07	0.5	29.28
			雌	3 ^{*3}	13.58	0.6	36.22
		28	雄	3 ^{*3}	23.97	0.5	47.85
			雌	3 ^{*3}	19.81	0.5	41.30

平均値±標準偏差（n=2の場合は個別値）、—：該当せず、*1：中央値（範囲）、*2：PKパラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、*3：測定時点ごとの例数

雌雄イヌに本薬0.25～4 mg/kgを1日1回、又は1回0.15～4 mg/kgを1日2回、4週間反復皮下投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表6）。検討された用量範囲において、本薬のC_{max}及びAUC_{0-24h}は、概ね用量に比例して増加し、明確な性差は認められなかった。また、反復投与による本薬のC_{max}及びAUC_{0-24h}への影響は認められなかった。

表6 本薬のPKパラメータ（雌雄イヌ、4週間反復皮下投与）

投与法	投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
1日1回	0.25	2	雄	3	0.27±0.14	2.0 (2.0, 2.0)	2.06±0.39	—
			雌	3	0.22±0.07	1.0 (1.0, 1.0)	1.59±0.28	—
		28	雄	3	0.29±0.18	2.0 (2.0, 2.0)	2.55±0.56	—
			雌	3	0.19±0.06	1.0 (1.0, 1.0)	1.50±0.20	—
	1	2	雄	3	0.87±0.23	1.0 (0.5, 2.0)	4.58±0.81	—
			雌	3	1.09±0.33	1.0 (0.5, 1.0)	6.26±3.04	—
		28	雄	3	1.24±0.53	1.0 (1.0, 1.0)	6.92±3.47	—
			雌	3	1.30±0.50	1.0 (0.5, 1.0)	7.61±3.76	—
	4	2	雄	3	4.57±1.19	1.0 (1.0, 1.0)	22.7±6.84	—
			雌	3	6.88±1.32	1.0 (0.5, 1.0)	31.3±2.68	—
		28	雄	3	6.09±2.70	1.0 (0.5, 1.0)	25.8±9.44	—
			雌	3	12.1±4.21	0.5 (0.5, 1.0)	39.1±7.12	—
1日2回*2	0.15	1	雄	3	0.19±0.053	0.5 (0.5, 1.0)	0.58±0.04*3	1.6±0.3
			雌	2	0.13, 0.25	0.5, 2.0	0.57, 0.62*3	1.4, 1.8
		28	雄	3	0.17±0.01	1.0 (1.0, 1.0)	0.58±0.036	2.1±0.3
			雌	3	0.19±0.026	1.0 (1.0, 2.0)	0.65±0.038	2.0±0.1
	0.75	1	雄	3	1.16±0.20	0.5 (0.5, 0.5)	3.95±0.57*3	2.3±0.1
			雌	3	1.45±0.18	0.5 (0.5, 0.5)	4.62±0.056*3	2.2±0.1
		28	雄	3	1.07±0.11	0.5 (0.5, 1.0)	4.47±0.34	5.6±1.2
			雌	3	1.30±0.30	0.5 (0.5, 1.0)	4.93±1.19	5.6±0.6
	4	1	雄	4	14.1±3.64	0.5 (0.5, 0.5)	29.9±2.25*3	3.0±0.3
			雌	4	13.2±1.9	0.5 (0.5, 0.5)	34.5±2.9*3	3.1±0.2
		28	雄	4	8.26±1.59	0.5 (0.5, 0.5)	25.7±1.14	5.7±0.3
			雌	4	9.26±1.24	0.5 (0.5, 0.5)	31.8±5.19	5.6±0.5

平均値±標準偏差 (n=2の場合は個別値)、—: 該当せず、*1: 中央値(範囲)、*2: 各測定日の2回目投与後のPKパラメータ、*3: AUC_{0-17h}

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラットに ¹⁴C 標識体 12.1 mg/kg を単回皮下投与、又は雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 1.23 mg/kg を単回皮下投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。アルビノラットにおいて、放射能濃度は大部分の組織で投与4時間後までに最高値に達し、放射能濃度の最高値が血液中 (7,972 ng Eq./g) と比較して高値を示した組織は、腎臓 (腎皮質及び腎髄質、それぞれ 31,000 超及び 30,238 ng Eq./g)、肝臓 (30,599 ng Eq./g)、軟骨 (26,245 ng Eq./g)、血管壁 (18,428 ng Eq./g)、脾臓 (16,763 ng Eq./g)、眼膜 (14,446 ng Eq./g)、胃壁 (13,931 ng Eq./g) 及び肺 (8,063 ng Eq./g) であった。投与144時間後において、腎皮質、肝臓及び脾臓では血液中放射能濃度 (116 ng Eq./g) の100倍以上の放射能濃度が認められた (それぞれ 31,000 超、28,748 及び 16,763 ng Eq./g)。有色ラットにおいて、投与336時間後における血液中の放射能は定量下限未満であった一方、ブドウ膜及び皮膚では放射能が測定可能であった (それぞれ 194 及び 45.5 ng Eq./g) ことから、本薬がメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

雌雄アルビノラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を1日1回、7日間反復投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、腎臓、肝臓、軟骨、骨髄及び脾臓で放射能の蓄積が認められた。

4.2.2 血漿タンパク結合

本薬 1、3 及び 10 µg/mL をラット、イヌ及びヒトの血漿と 37°C で 15 分間インキュベートし、限外ろ過法により本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率 (平均値) は、それぞれラットで 54.3、52.0 及び 33.0%、イヌで 38.0、46.0 及び 34.0%、並びにヒトで 53.5、58.0 及び 37.0% であった。本薬高濃度存在下で、血漿タンパク結合率が低下する傾向が認められた理由については不明である、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

¹⁴C 標識体 0.1 又は 1 µmol/L をラット、イヌ及びヒトの血液と 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。ラット及びイヌにおいて、放射能の血球への移行は認められなかった。また、ヒトにおける放射能の血球/血液中濃度比は 0.11~0.20 であり、本薬の血球移行性は低いことが示された。

雄性ラットに ¹⁴C 標識体 12.1 mg/kg を単回皮下投与し、本薬の血球移行性が検討された。その結果、血球中放射能濃度は、投与 0.5~4 時間後では血漿中放射能濃度と比較して低値を示したが、投与 7~144 時間後では、血漿中放射能濃度と比較して高値を示した。当該理由について、本薬によって HSC が骨髄から末梢血中へ動員されたことに伴い、末梢血中に動員された HSC に発現している CXCR4 に本薬が結合したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ウサギ (妊娠 6~18 日目) に本薬 0.6、1.8 及び 6.1 mg/kg を 1 日 1 回、13 日間反復皮下投与し、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。その結果、妊娠 18 日目の投与 6 時間後における母動物の血漿中本薬濃度に対する胎児組織中の本薬濃度の比は、それぞれ 0.62、1.97 及び 1.55 であったことから、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝

本薬 0.1、1.0 及び 10 µmol/L をマウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームと 37°C で 60 分間インキュベート、又はラット、イヌ及びヒトの肝細胞と 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの検討においても、本薬の代謝は認められなかった。

本薬 0.1 及び 1.0 µmol/L をラット、イヌ及びヒトの血液と 4 時間インキュベートし、本薬の代謝又は分解について検討された。その結果、検討されたいずれの濃度においても、本薬の代謝又は分解は認められなかった。

4.3.2 *in vivo* 代謝

雄性ラットに ¹⁴C 標識体 1.23 mg/kg を単回皮下投与し、血漿及び尿中代謝物が検討された。投与 2 時間後の血漿中には、未変化体及び未変化体の銅錯体が認められたが (それぞれ血漿中放射能の 94.2 及び 5.77%)、代謝物は認められなかった。また、投与 48 時間後までの尿中においても、未変化体及び未変化体の銅錯体が認められ、代謝物は認められなかった。

以上より、本薬は代謝されないことが示唆された、と申請者は説明している。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び呼気中排泄

以下の検討結果より、本薬は主に尿中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

- 雌雄ラットに ^{14}C 標識体 1.23 mg/kg を単回皮下投与した結果、雌及び雄ラットにおける、投与 168 時間後までの放射能の尿中、糞中及び呼気中排泄率（投与放射能に対する%）は、それぞれ 71.8 及び 66.4%、8.12 及び 11.3%、並びに 0.50 及び 0.25%であった。
- 雄性イヌに ^{14}C 標識体 0.25 mg/kg を単回皮下投与した結果、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）は、それぞれ 67.9 及び 4.7%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。なお、本薬は親水性薬物（log P 値：0.94）であること等から、乳汁中への移行性は低いと考えるものの、本薬は低分子化合物であり、弱塩基性であることを考慮すると、本薬が乳汁中に移行する可能性は否定できない（J Pediatr 2004; 80: 189-98）、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

本薬 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$ ⁶⁾ 存在下で、CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質⁷⁾ をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

本薬 6.4 nmol/L~100 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で、CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質⁸⁾ を遺伝子組換えヒト CYP 分子種とインキュベートし、CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬 0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ を 3 日間処置し、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の酵素活性及び mRNA 発現量が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種においても、本薬処置による酵素活性及び mRNA 発現量の変化は認められなかった。

4.5.3 トランスポーター

P-gp 発現 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した ^{14}C 標識体（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体の $P_{\text{appA}\rightarrow\text{B}}$ に対する $P_{\text{appB}\rightarrow\text{A}}$ の比は、P-gp 発現 MDCK II 細胞株と非発現細胞株との間で、明確な差異は認められなかったことから、本薬は P-gp の基質ではないことが示唆された。

⁶⁾ CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の検討では、本薬 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$

⁷⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、デキストロメトルフアン及びクロルゾキサゾンが用いられた。また、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

⁸⁾ CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれ 7-ethoxy-3-cyanocoumarin、7-methoxy-4-trifluoromethylcoumarin、7-ethoxy-3-cyanocoumarin、3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin 及び dibenzylfluorescein が用いられた。

P-gp 発現 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシシン (2 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp を介したジゴキシシンの輸送に対する明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬のメラニンへの結合が示唆されていること (4.2.1 参照) から、本薬のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時において安全性上問題となる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットを用いた組織分布試験の結果を考慮すると、本薬を申請用法・用量で反復投与した場合に、メラニン含有組織に本薬が蓄積する可能性があると考え。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

- イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験において、本薬投与による皮膚、眼等のメラニン含有組織に対する毒性所見は認められていないこと (5.2.4 参照)。
- 日本人患者を対象とした 13710 試験及び 12781 試験、並びに外国人患者を対象とした 3101 試験において、皮膚、眼、聴覚等のメラニン含有組織に関連する有害事象の発現が認められなかったこと (7.3 参照)。
- 外国人患者を対象とした 3102 試験において、本薬/G-CSF 群 147 例のうち、難聴、耳鳴及び日光黒子の発現が各 1 例に認められたものの、いずれの有害事象も治験治療との因果関係が否定されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

in vivo 試験については、本薬の用量は遊離塩基換算量で示されており、また、特記した試験を除き、溶媒として生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウス単回皮下投与毒性試験

マウス (NMRI、雌雄各 5 例/群) に本薬八塩酸塩 0 (溶媒対照)、2、14 及び 20 mg/kg が単回皮下投与された。14 mg/kg 群の 3/10 例及び 20 mg/kg 群の 7/10 例で死亡が認められた。生存例において、一般状態の変化として、14 mg/kg 以上の群で鎮静、痙攣、呼吸困難及び腹臥位が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 14 mg/kg と判断された。

5.1.2 マウス単回静脈内投与毒性試験

マウス (NMRI、雌雄各 5 例/群) に本薬八塩酸塩 0 (溶媒対照)、2、5 及び 8 mg/kg が単回静脈内投与された。5 mg/kg 群の 4/10 例及び 8 mg/kg 群の 9/10 例で死亡が認められた。生存例において、一般状態

の変化として、2 mg/kg 以上の群で鎮静、5 mg/kg 群で呼吸困難、5 mg/kg 以上の群で痙攣、8 mg/kg の群で腹臥位が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 5 mg/kg と判断された。

5.1.3 ラット単回皮下投与毒性試験

ラット (Wistar、雌雄各 5 例/群) に本薬八塩酸塩 0 (溶媒対照)、2、20、30、40 及び 50 mg/kg が単回皮下投与された。40 mg/kg 群の 3/10 例及び 50 mg/kg 群の 3/10 例で死亡が認められた。生存例において、一般状態の変化として、20 mg/kg 以上の群で鎮静、呼吸困難、痙攣、腹臥位及び非協調運動、30 mg/kg 以上の群で粗毛、40 mg/kg 群で円背位が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 40 mg/kg と判断された。

5.1.4 ラット単回静脈内投与毒性試験

ラット (Wistar、雌雄各 5 例/群) に本薬八塩酸塩 0 (溶媒対照)、2、5 及び 8 mg/kg が単回静脈内投与された。5 mg/kg 群の 4/10 例並びに 8 mg/kg 群の 9/10 例で死亡が認められた。生存例において、一般状態の変化として、2 mg/kg 以上の群で鎮静、5 mg/kg 群で腹臥位、5 mg/kg 以上の群で痙攣及び呼吸困難が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 5 mg/kg と判断された。

5.1.5 ブタ単回皮下投与毒性試験 (非 GLP 試験、参考資料)

ブタ (ヨークシャー、雄各 1 例/群) に本薬 1 及び 6 mg/kg が単回皮下投与、又は 2 及び 8 mg/kg 並びに 4 及び 12 mg/kg (溶媒: クエン酸ナトリウム水溶液) が 48 時間の間隔をおいて 2 回皮下投与された。12 mg/kg 群の 1 例で死亡が認められた。生存例において、一般状態の変化として、4 mg/kg 群で軟便、8 mg/kg 群で横臥位が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 12 mg/kg と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラット 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与毒性試験 (参考資料)

ラット (Wistar、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、0.6、1.9 及び 7.6 mg/kg が 1 日 1 回、4 週間皮下投与された。また、別の対照群及び 7.6 mg/kg/日群の雌雄各 6 例/群では投与期間終了後に 4 週間の休薬期間が設けられた。

0.6 mg/kg/日以上以上の群でリンパ球数の高値、髄外造血の出現頻度の増加及び血清中マグネシウムの低値、1.9 mg/kg/日以上以上の群で単球数の高値、尿中カルシウムの高値及び脾臓重量の増加、7.6 mg/kg/日群で腹臥位、攣縮、ラッセル音、体重及び摂餌量の減少、好中球数、好酸球数及び好塩基球数の高値、尿中マグネシウムの高値、肝臓重量の増加並びに投与部位の皮下出血及び炎症の出現頻度の増加が認められた。4 週間の休薬期間後に、これらの所見には回復又は回復傾向が認められた。0.6 mg/kg/日以上以上の群で認められたリンパ球数の高値及び髄外造血の出現頻度の増加について、本薬の薬理作用に関連する変化と判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 1.9 mg/kg/日と判断された。

ラット (Wistar、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、11.4 及び 15.2 mg/kg が 1 日 1 回、4 週間皮下投与された。また、別の雌雄各 6 例/群では投与期間終了後に 6 週間の休薬期間が設けられた。

15.2 mg/kg/日群の 17/32 例で死亡が認められた。11.4 mg/kg/日以上群で腹臥位、努力性呼吸、過興奮性、体重増加抑制、摂餌量の減少、リンパ球数、単球数、好中球数、好酸球数及び好塩基球数の高値による総白血球数の高値、網状赤血球数の低値、血清中マグネシウムの低値、尿中カルシウム及びマグネシウムの高値、胸腺重量の減少、脾臓重量の増加、胸腺の萎縮、肝臓及び脾臓髓外造血の出現頻度又は程度の増加、副腎皮質の髓外造血、投与部位の炎症及び出血の出現頻度又は程度の増加並びに脛骨及び上腕骨の骨塩量及び骨密度の低値、15.2 mg/kg/日群で攣縮が認められた。6 週間の休薬期間後に、これらの所見には回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 11.4 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.2 ラット 1 日 2 回 4 週間反復皮下投与毒性試験

ラット (Wistar、雌雄各 10 例/群) に本薬 1 回 0 (溶媒対照)、0.3、0.6、2 及び 12 mg/kg が 1 日 2 回、4 週間反復皮下投与された。また、別の雌雄各 5 例/群では投与期間終了後に 2 週間の休薬期間が設けられた。

2 mg/kg 以上の群で総白血球数の高値、尿中カルシウムの高値、胸腺重量の減少及び肝臓重量の増加、12 mg/kg の群で呼吸数、異常呼吸音及び異常発声の増加、体重及び摂餌量の減少、ALT の高値、血清中マグネシウムの低値、脾臓重量の増加並びに投与部位の皮下の炎症及び出血の出現頻度の増加が認められた。2 週間の休薬期間後に、白血球数の高値を除いてこれらの所見には回復が認められた。病理組織学的変化が認められなかったことから、これらの所見に毒性学的意義はないと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 12 mg/kg と判断された。

なお、本試験の無毒性量における C_{max} 及び AUC_{0-24h} (それぞれ 19,809~23,974 ng/mL 及び 41,300~47,851 ng·h/mL) は、臨床曝露量⁹⁾ のそれぞれ 19.3~23.3 及び 8.25~9.55 倍であった。

5.2.3 イヌ 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与毒性試験 (参考資料)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、0.25、1 及び 4 mg/kg が 1 日 1 回、4 週間皮下投与された。また、別の対照群及び 4 mg/kg/日群の雌雄各 2 例/群では投与期間終了後に 2 週間の休薬期間が設けられた。

1 mg/kg/日以上群で投与部位の肥厚の出現頻度の増加、摂餌量の減少及び下痢の出現頻度の増加、4 mg/kg/日群で活動性低下、消瘦、心拍数の増加、QT 間隔の短縮、尿量の増加及び尿比重の低値が認められた。2 週間の休薬期間後に、これらの所見には回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.25 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 イヌ 1 日 2 回 4 週間反復皮下投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 1 回 0 (溶媒対照)、0.15、0.75 及び 4 mg/kg が 1 日 2 回、4 週間皮下投与された。また、別の対照群及び 4 mg/kg 群の雌雄各 1 例/群では投与期間終了後に 2 週間の休薬期間が設けられた。

⁹⁾ 海外第 II 相試験 (C201 試験) において、MM 患者に本薬 240 µg/kg を単回皮下投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 1,029 ng/mL 及び 5,009 ng·h/mL であった。

0.15 mg/kg 以上の群でグロブリン濃度の低値及びアルブミン/グロブリン比の高値、0.75 mg/kg 以上の群で摂餌量の減少、体重増加抑制、総白血球数の高値、血清中マグネシウムの低値及び尿中カルシウムの高値、4 mg/kg 群で流涎が認められた。2 週間の休薬期間後に、これらの所見には回復が認められた。これらの所見は軽度又は一過性であり、毒性学的意義のある病理組織学的変化は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 4 mg/kg と判断された。

なお、本試験の無毒性量における C_{max} 及び AUC_{0-24h} (それぞれ 8,261~9,257 ng/mL 及び 25,713~31,812 ng·h/mL) は、臨床曝露量⁹⁾ のそれぞれ 8.03~9.00 及び 5.13~6.35 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験 (*in vitro* 試験 2 試験は参考資料)

in vitro 遺伝毒性試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 遺伝毒性試験としてラットを用いた骨髄の小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。

5.4 がん原性試験

本薬の申請用法・用量における投与期間は最大 4 日間であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する探索的毒性試験、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験並びにウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験が実施された。

5.5.1 受胎能及び胚・胎児発生に関する探索的毒性試験

ラット (SD、雌各 22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3 及び 15 mg/kg が 1 日 1 回、14 日間皮下投与された。2 週間の休薬期間をおいた後に雄ラットと交配させ、妊娠 21 日に帝王切開した。

15 mg/kg/日群の 6/15 例で死亡が認められた。これらの動物では痙攣、横臥位、努力呼吸が認められ、死亡は本薬の投与に関連すると判断された。15 mg/kg/日群で痙攣、活動低下、横臥位、筋攣縮、皮膚蒼白、努力呼吸、振戦、運動失調、異常呼吸及び体重増加量又は体重の減少が認められた。受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に本薬に関連した変化は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 3 mg/kg/日、受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に対して 15 mg/kg/日と判断された。

申請者は、本薬の受胎能に対する影響について、以下のように説明している。

ラット及びイヌ反復投与毒性試験において雌雄の生殖器に病理組織学的な変化は認められないこと、並びに休薬後の雌受胎能及び胚・胎児発生に関する探索的試験において、受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に変化は認められなかったことから、本薬が受胎能に影響を及ぼすリスクは低いと考える。

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、各 22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、0.5、3 及び 15 mg/kg が 1 日 1 回、妊娠第 6 日から第 17 日まで皮下投与された。

3 mg/kg/日以上で摂餌量減少、15 mg/kg/日群で体重増加量、体重及び妊娠子宮重量の減少、早期、中期及び後期吸収胚数の増加、総吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増加、生存胎児数及び胎児体重の減少、大奇形（嗅脳室拡張を伴う水頭症、頭部、眼、心臓、大血管、腹部、四肢及び尾）及び小奇形（外表並びに側脳室及び嗅脳室拡張を含む内臓）が認められた胎児の総出現頻度の増加、未化骨化（仙椎椎弓）、並びに骨格変異（胸椎椎体、第5胸骨分節及び剣状突起）の出現頻度の増加が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して0.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して3 mg/kg/日と判断された。

なお、本試験の母動物及び胚・胎児に対する無毒性量における C_{max} 及び AUC_{0-24h} （それぞれ924及び5,951 ng/mL並びに2,102及び16,751 ng・h/mL）は、臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ0.90及び5.78倍並びに0.42及び3.34倍であった。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験（非GLP試験、参考資料）

妊娠ウサギ（NZW、各6例/群）に本薬0（溶媒対照）、0.6、1.8及び6.1 mg/kgが1日1回、妊娠第6日から第18日まで皮下投与された。

1.8 mg/kg/日群の1/6例及び6.1 mg/kg/日群の3/6例で死亡が認められた。これらの動物では四肢の脱力、側臥位、腹臥位、緩徐呼吸、自発運動の亢進、鎮静、筋緊張の低下、筋収縮、縮瞳、眼球突出、角膜反射消失、チアノーゼ及び浅呼吸が認められた。0.6 mg/kg/日以上で体重増加量又は体重及び摂餌量の減少、1.8 mg/kg/日以上で趾及び頭部の奇形、6.1 mg/kg/日群で着床前損失率及び着床後胚損失率の増加、並びに同腹児数の減少が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して0.6 mg/kg/日未満、胚・胎児発生に対して0.6 mg/kg/日と判断された。

なお、本試験の胚・胎児に対する無毒性量における C_{max} 及び AUC_{0-6h} （1,761 ng/mL及び4,882 ng・h/mL）は、臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ1.71及び0.97倍であった。

5.6 局所刺激性試験（非GLP試験、参考資料）

ウサギ（NZW、雌雄各1~2例/群）の1群の各部位に、塩酸で調整した本薬1.5、3、6、12、25及び50.1 mg/mL、別の群の各部位にクエン酸で調整した本薬1.5、3、6、12、25、50及び124.7 mg/mLが0.2 mL皮内投与された。また、溶媒対照として生理食塩液、陽性対照として綿実油が各個体のそれぞれ6カ所に皮内投与された。投与直後及び投与24、48及び72時間後に刺激性を評価した結果、本薬塩酸調整液では3 mg/mL以上で、本薬クエン酸調整液では25 mg/mL以上で弱い刺激性が認められた。申請者は、本薬を3 mg/mL以上の濃度で投与した場合に、注射部位の局所刺激性が誘発される可能性がある、と説明している。

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

本薬の光毒性試験は実施されていない。申請者は、290~700 nmの波長における本薬の吸光度を基に算出したモル吸光係数は $50 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ であり、 $1,000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を超えないことから、本薬に光毒性の懸念はないと判断した、と説明している。

5.7.2 *in vivo* 抗体産生に対する影響（非GLP試験、参考資料）

SRBC への *in vivo* 抗体 (IgM) 産生に対する本薬の影響を評価することを目的として、SRBC の静脈内投与により免疫したラット (Oncins France Strain A、雌各 5 例/群) に本薬 0、5.1 及び 12.7 mg/kg が 1 日 1 回、4 日間皮下投与された。本薬投与群において脾臓重量及び脾臓あたりの細胞数の減少は認められず、本薬は SRBC に対する一次抗体 IgM 応答阻害作用を示さないと判断された。

5.7.3 ヒト全血を用いた溶血性試験

本薬 (最終濃度 0.2 µg/mL) をヒト全血に加え、37°C で 1 時間インキュベートした結果、本薬はヒト全血に対して溶血性及び凝集性を示さなかった。

5.7.4 金属ホメオスタシスに対する影響 (非 GLP 試験、参考資料)

本薬投与による尿中の金属濃度に対する影響を評価する目的で、ラット (Wistar、雌各 4 例/群) に本薬 9.49 mg/kg が 1 日 1 回、14 日間皮下投与された。血漿中カルシウム濃度及びマグネシウム濃度の減少並びに尿中カルシウム、銅及び亜鉛濃度の増加が認められた。尿中カルシウム濃度は本薬濃度を上回ったことから、カルシウムと本薬との結合はカルシウムの尿中排泄の増加に直接関与していない、と申請者は説明している。

5.7.5 不純物に関する安全性評価

安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬に含まれる不純物として、類縁物質* A 及び B が存在し、以下の検討により安全性は確認されたものと判断された。

5.7.5.1 不純物の一般毒性について

申請者は、本薬の臨床使用時において、類縁物質* A 及び B の規格値上限から算出される 1 日あたりの最大摂取量 (それぞれ ■■■■ 及び ■■■■ µg/kg/日) は、ラット 1 日 2 回、4 週間反復皮下投与毒性試験 (5.2.2 参照) における無毒性量での類縁物質* A 及び B の投与量 (それぞれ 34 及び 38 µg/kg/日) を下回ることから、これらの不純物の一般毒性について、安全性は確認されていると説明している。

5.7.5.2 不純物の遺伝毒性について

申請者は、本薬の臨床使用時において、類縁物質* A 及び B の規格値上限から算出される 1 日あたりの最大摂取量 (体重 50 kg の患者において ■■■■ 及び ■■■■ µg) は、1 カ月間までの投与における変異原性不純物の許容可能な 1 日摂取量である 120 µg (「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)) を下回ることから、これらの不純物による遺伝毒性のリスクは低いと説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

*新薬承認情報提供時に置換え

機構は、申請時に提出された添付文書(案)において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、本薬を投与する旨が記載されていたことから、当該設定とした理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚致死性、胎児毒性及び胎児異常が認められ、また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験において趾及び頭部の奇形が認められた。これらの結果に基づくと、妊娠中に本薬を投与した場合には、胎児に影響を及ぼすリスクが存在すると考えられる。しかしながら、本薬が投与される MM 及び NHL 患者の疾患の重篤性を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与を禁忌とはせず、より安全な治療選択肢がない場合又は治療を遅らせることができない場合には、当該婦人に対しても本薬の投与が可能な設定とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験結果から、本薬投与により催奇形性が生じるリスクが示されていることを考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用は適切ではなく、当該婦人に対する本薬の投与については禁忌とする必要があると判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において提出された各臨床試験において使用された製剤は、表7のとおりであった。なお、製剤2～4は、等張化剤である塩化ナトリウム含量のみが異なっており(1 mLあたりの塩化ナトリウム含量はそれぞれ■、■及び■mg)、市販予定製剤は、製剤4と同一の処方である。

表7 各臨床試験で使用された製剤

製剤	1 mLあたりの本薬含有量 (mg)	試験名
製剤1	■	海外第I相試験 (AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験、AMD3100-1004 試験、AMD3100-1005 試験)、海外第II相試験 (AMD3100-2101 試験、AMD3100-2102 試験、C201 試験)
製剤2	■	海外第II相試験 (C201 試験、AMD3100-2112 試験)、海外第III相試験 (3101 試験、3102 試験*)
製剤3		海外第I相試験 (1101 試験)、海外第II相試験 (AMD3100-2112 試験)、海外第III相試験 (3101 試験、3102 試験*)
製剤4		海外第I相試験 (MOZ00707 試験)、海外第III相試験 (MOZ00808 試験)、海外第IV相試験 (MOZ11809/MS12830 試験)、国内第I相試験 (MOZ24211/POP12425 試験)、国内第II相試験 (13710 試験、12781 試験)

*: 1例の患者において、誤って製剤3が投与された以外は、製剤2が使用された。

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-ECD法及びLC-MS/MS法により行われ、定量下限値はいずれも5 ng/mLであった。また、ヒト尿中における本薬の定量はLC-MS/MS法により行われ、定量下限値は100 ng/mLであった。

6.1.2 本薬のPKに及ぼす製剤の影響に関する申請者の考察

本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験と位置付けられる海外第III相試験(3101試験及び3102試験)で用いられた製剤(製剤2及び3)と市販予定製剤(製剤4)の処方が同一でないことから、製剤3が用いられた海外第I相試験(1101試験)、製剤4が用いられた海外第I相試験(MOZ00707試験)

験)及び海外第IV相試験(MOZ11809/MS12830 試験)、並びに製剤2が用いられた海外第II相試験(C201 試験)で得られた本薬のPKデータを基に、製剤の差異が本薬のPKに及ぼす影響が検討された。その結果、本薬のC_{max}、t_{max}及びAUC_{0-10h}に製剤間で明確な差異は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬のPKは、本薬単独投与時及びフィルグラスチム併用投与時について検討された。

6.2.1 海外臨床試験

6.2.1.1 海外第I相試験(CTD 5.3.3.1-1: MOZ24211/POP12425 試験<2011年9月~2012年2月>)

日本人健康成人24例(PK解析対象は18例)を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本薬160、240及び400µg/kgを単回皮下投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された(表8)。本薬のC_{max}及びAUC_{0-24h}は、検討された用量範囲において、概ね用量に比例して増加した。

表8 本薬のPKパラメータ

投与量 (µg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
160	401±46.9	0.50 (0.50, 0.50)	1,740±276	1,810±287	5.56±1.30	4.85±0.959	39.1±14.5
240	685±132	0.50 (0.50, 0.50)	2,690±319	2,790±355	5.94±0.777	4.47±0.547	38.0±3.17
400	1,020±92.1	0.50 (0.25, 1.00)	4,600±413	4,740±407	5.49±0.522	5.07±0.425	40.3±6.38

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値(範囲)

6.2.1.2 海外第I相試験(CTD 5.3.3.1-2: AMD3100-1002 試験<■■年■月~■■年■月>)

健康成人24例(PK解析対象は18例)を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬40、80、160及び400µg/kgを単回皮下投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された(表9)。本薬のC_{max}及びAUC_{0-10h}は、検討された用量範囲において、概ね用量に比例して増加した。

表9 本薬のPKパラメータ

投与量 (µg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
40	3	128±13.8	0.50 (0.50, 0.50)	400±11.2	—	3.1±0.12	5.71±0.90	25.6±3.10
80	5	236±31.1	0.50 (0.25, 1.02)	933±90.8	—	3.7±0.97	5.45±0.45	29.3±6.55
160	5	565±127	0.50 (0.50, 1.00)	1,932±194	—	3.7±0.82	4.71±1.04	25.2±9.54
240	5	847±95.6	0.50 (0.25, 1.00)	3,159±344	3,817±384	4.8±0.64	4.55±0.85	32.0±8.63

平均値±標準偏差、—：算出せず、*：中央値(範囲)

6.2.1.3 海外第II相試験(CTD 5.3.5.2-3: AMD3100-C201 試験<2005年1月~2007年12月>)

MM又はNHL患者22例(PK解析対象は13例)を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第1~4日目の朝にフィルグラスチム10µg/kgを1日1回、皮下投与し、第4日目の夜に本薬240µg/kgを皮下投与することとされ、第5日目の朝にフィルグラスチム10µg/kgを皮下投与し、1時間後にアフエレーシスが実施された。なお、アフエレーシスは最大4回実施し、アフエレーシスの実施前日の夜に本薬240µg/kg、実施1時間前にフィルグラスチム10µg/kgを皮下投与することとされた。本薬初回投与時(第4日目)におけるPKパラメータは表10のとおりであった。

表 10 本薬初回投与時の PK パラメータ

C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
926±237	0.5 (0.3, 1.0)	3,594±697	4,500±946	5.1±2.2	4.77±1.06	33.6±10.5

平均値±標準偏差、n=13、*：中央値（範囲）

本薬とフィルグラスチムとの薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないものの、以下の点を踏まえると、当該相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- 本薬及びフィルグラスチムの投与経路はいずれも皮下投与であるが、本薬とフィルグラスチムの投与時間は12時間程度異なること（7.1.2 参照）、及び本薬及びフィルグラスチムの t_{max}（それぞれ 0.5～1.0 及び 3 時間（臨床医薬 1989; 5: 2231-52））を考慮すると、吸収過程において、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること。
- 本薬は肝臓で代謝されないことが示唆されており（4.3 参照）、主に未変化体として尿中に排泄される（6.2.2 参照）一方、フィルグラスチムはタンパク製剤であり、本薬と消失経路は異なることから、代謝・排泄過程において、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること。

6.2.1.4 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5：AMD3100-2112 試験< 年 月～ 年 月 >）

MM、NHL、HL 患者等 100 例（PK 解析対象は 19 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1～4 日目朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与し、第 4 日目夜に本薬 240 µg/kg を皮下投与することとされ、第 5 日目朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を皮下投与し、1 時間後にアフエレーシスが実施された。なお、アフエレーシスは最大 7 回実施し、アフエレーシスの実施前日の夜に本薬 240 µg/kg、実施 1 時間前にフィルグラスチム 10 µg/kg を皮下投与することとされた。本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであり、反復投与による本薬の蓄積は認められなかった。

表 11 本薬の PK パラメータ

測定日（日）	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)
1	19	796±305	0.50 (0.05, 0.75)	4,581±1,730*2
2	19	842±289	0.50 (0, 0.67)	4,935±1,637
3	15	882±261	0.50 (0.43, 1.00)	5,265±1,438
4	15	894±227	0.50 (0.42, 0.60)	5,442±1,233*3
5	5	823±159	0.50 (0.47, 0.58)	4,283±1,655
6	3	793±117	0.50 (0.50, 0.53)	4,891±884
7	2	536、1,050	0.43、0.48	3,152、6,524

平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）、*1：中央値（範囲）*2：n=17、*3：n=14

6.2.1.5 海外第Ⅳ相試験（CTD 5.3.5.1-7：MOZ11809/MSC12830 試験<2010 年 10 月～2013 年 2 月 >）

体重 70 kg 以下の NHL 患者 61 例（PK 解析対象は 61 例）を対象に、本薬を体重換算用量又は固定用量で投与した際の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、第 1～4 日目の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与し、第 4 日目の夜に本薬 240 µg/kg（体重換算用量）又は 20 mg（固定用量）を皮下投与することとされ、第 5 日目の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を皮下投与し、1 時間後にアフエレーシスが実施された。なお、アフエレーシスは最大 4 回実施し、アフエレーシスの実施前日の夜に本薬 240 µg/kg 又は 20 mg、実施 1 時間前にフィルグラスチム 10 µg/kg を皮下投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであり、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-10h} は、体重換算用量群と比較して固定用量群で高値を示した。なお、体重換算用量群及び固定用量群における体重の中央値（範囲）(kg) は、それぞれ 64.0 (34.2, 70.0) 及び 61.0 (48.5, 70.0) であった。

表 12 本薬の PK パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	AUC_{0-10h} (ng·h/mL)
240 µg/kg	31	711±136	0.50 (0.42, 1.02)	2,820±436
20 mg	30	957±216	0.50 (0.42, 1.08)	4,040±602

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

6.2.2 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : AMD3100-1101 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

健康成人 6 例、並びに軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者 17 例（それぞれ 5、6 及び 6 例）を対象に、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 240 µg/kg を単回皮下投与することとされ、血漿中及び尿中本薬濃度が検討された。

健康成人及び腎機能障害患者における本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。軽度、中等度及び重度腎機能障害患者における本薬の AUC_{0-24h} は、健康成人と比較して、それぞれ 7、32 及び 39%高値を示した一方、 C_{max} に明確な差異は認められなかった。また、投与 24 時間後までの本薬の尿中排泄率（投与量に対する%）は、健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ 71、40、27 及び 14%であった。

表 13 健康成人及び腎機能障害患者における本薬の PK パラメータ

腎機能*	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*2} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
正常	6	980±196	0.6 (0.5, 1.0)	5,070±979	4.87±0.562	4.38±0.82	30.3±3.62
軽度	5	739±76.1	0.5 (0.5, 1.0)	5,410±1,070	7.80±2.15	3.50±1.69	35.7±5.58
中等度	6	936±280	0.5 (0.3, 1.0)	6,780±1,660	12.1±2.06	2.42±1.11	40.9±13.5
重度	6	861±193	0.8 (0.5, 1.0)	6,990±1,010	15.8±5.79	1.82±0.38	40.6±14.1

平均値±標準偏差、*1：CrCL が 90 mL/分超では正常、CrCL が 51 mL/分以上 80 mL/分以下では軽度、CrCL が 31 mL/分以上 50 mL/分以下では中等度、CrCL が 31 mL/分未満かつ血液透析不要では重度と判定された、*2：中央値（範囲）

6.2.3 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、当該患者に対して本薬を投与した際の情報は限られている。しかしながら、本薬は肝臓で代謝されないことが示唆されていることから（4.3 参照）、肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

6.2.4 QT/QTc 間隔に及ぼす影響等に関する試験 (CTD 5.3.4.1-2 : MOZ00707 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

健康成人 48 例（PK 解析対象は 46 例）を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QTcF 間隔に及ぼす本薬の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 240 若しくは 400 µg/kg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回皮下投与又は経口投与することとされた。本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14 本薬の PK パラメータ

投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	$\text{AUC}_{0-10\text{h}}$ ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$\text{AUC}_{0-22.5\text{h}}$ ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
240	42	729 \pm 101	0.65 (0.35, 1.60)	3,108 \pm 335	3,688 \pm 442	3,807 \pm 481	4.56 \pm 0.81	4.50 \pm 0.58	29.58 \pm 6.59
400	45	1,297 \pm 170	0.82 (0.35, 1.60)	5,514 \pm 655	6,621 \pm 875	6,900 \pm 978	4.92 \pm 1.05	4.18 \pm 0.67	29.46 \pm 7.06

平均値 \pm 標準偏差、*：中央値（範囲）

本薬 240 又は 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時において、プラセボ投与時の値で補正した QTcF 間隔のベースライン値からの変化量の 95%CI の上限値は、いずれの測定時点においても 10 ms 未満であった。また、血漿中本薬濃度とプラセボ投与時の値で補正した QTcF 間隔のベースライン値からの変化量の関係について線形混合効果モデルを用いて解析した結果、血漿中本薬濃度と QTcF 間隔との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、申請用法・用量で投与した際に本薬が QT/QTc 間隔に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 PPK 解析

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（AMD3100-1002 試験及び 1101 試験）、MM 及び NHL 患者を対象とした海外第 II 相試験（C201 試験）及び HL 患者を対象とした海外第 II 相試験（AMD3100-2106 試験）から得られた PK データ（63 例、526 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM ver. VI 1.0）。なお、本薬の PK は、一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の CL/F、Vc/F、Vp/F、Q/F 及び ka に対する共変量として、性別、人種、年齢、身長、体重、除脂肪体重、体表面積、CrCL、血清クレアチニン、アルブミン、総タンパク濃度、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン濃度、及び健康成人又はがん患者について検討された。

その結果、CL/F に対する有意な共変量として CrCL、Vc/F に対する有意な共変量として体重、Vp/F に対する有意な共変量として年齢が選択された。

申請者は、上記の解析結果について、以下のように説明している。

- CrCL の影響について、CrCL が 100 mL/分の患者と比較して、CrCL が 30 mL/分の患者では、本薬の CL/F は 50.8%低値を示すことが推定されたことから、腎機能障害患者に対して、本薬を減量する必要があると考える。
- 体重の影響について、体重が 70 kg の患者と比較して、体重が 50 及び 140 kg の患者では、本薬の Vc/F はそれぞれ 55.7%低値及び 435%高値を示すことが推定されたことから、体重に基づき、本薬の用量を調節することは妥当と考える。なお、体重換算用量（240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）で本薬を投与した際の C_{max} について、体重による明確な差異は認められないこと、及び AUC について、50 kg の患者と比較して、150 kg の患者で 61%増加することが推定された。
- 年齢の影響について、50 歳の患者と比較して、20 歳及び 80 歳の患者では、本薬の Vp/F はそれぞれ 43.1%低値、及び 34%高値を示すことが推定された。しかしながら、海外第 IV 相試験（MOZ11809/MS12830 試験）において、体重換算用量（240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）で本薬を投与した際に、年齢（20～69 歳）と曝露量（ C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-10\text{h}}$ ）との間に明確な関連が認められなかったことから、年齢が本薬の Vp/F に及ぼす影響は、臨床的に重要ではないと考える。なお、年齢により当該差異が生じた理由は不明である。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

NHL患者を対象とした海外第IV相試験(MOZ11809/MS12830試験)の結果を基に、本薬を240 µg/kg又は20 mgで投与した際の曝露量(C_{max} 及び AUC_{0-10h})とアフエレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量(C_{max} 及び AUC_{0-10h})とアフエレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

海外第IV相試験(MOZ11809/MS12830試験)の結果を基に、本薬を240 µg/kg又は20 mgで投与した際の曝露量(C_{max} 及び AUC_{0-10h})と有害事象の発現状況との関連が検討された。その結果、曝露量(C_{max} 及び AUC_{0-10h})の中央値(それぞれ835 ng/mL及び3,338 ng•h/mL)以上の患者と中央値未満の患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬の曝露量と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められていないと考える、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬のPKの国内外差について

申請者は、本薬のPKの国内外差について、以下のように説明している。

海外第I相試験(MOZ24211/POP12425試験)における日本人健康成人、及び海外第I相試験(MOZ00707試験)における外国人健康成人から得られた本薬のPKデータに基づき、本薬のPKにおける国内外差を検討した。

本薬単回投与時の C_{max} については、日本人と外国人との間で明確な差異は認められていないと考える一方、 AUC_{inf} は、外国人と比較して日本人で低値を示す傾向が認められたことについて、下記の点を考慮し、当該2試験において得られた AUC_{inf} を体重で標準化(体重70 kg)し、日本人及び外国人における本薬のPKを比較した。

- PPK解析において、 C_{max} は体重による明確な影響が認められない一方で、 AUC は低体重の患者と比較して、高体重の患者において増加することが推定されたこと(6.2.5参照)。
- 本薬が体重換算用量で投与されたMOZ24211/POP12425試験とMOZ00707試験との間で被験者の体重の平均値に差異があったこと(それぞれ51.4及び76.9 kg)。

その結果、日本人及び外国人における体重で標準化した AUC_{inf} (平均値±標準偏差)は、それぞれ3,830 ± 517及び3,523 ± 570 ng•h/mLであり、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

以上より、MOZ24211/POP12425試験とMOZ00707試験との間で AUC に差異が認められた要因として、試験間における被験者の体重差が影響した可能性が考えられ、臨床試験に組み入れられた日本人と外国人の体重差を考慮すると、本薬のPKに明確な国内外差はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

用法・用量に関連する使用上の注意の項において、中等度及び重度の腎機能障害患者に対する本薬の用量について、160 µg/kg に減量する旨が設定されていた（7.R.5 参照）。機構は、当該用量を設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3101 試験、3102 試験、13710 試験及び 12781 試験では、選択除外基準において腎機能に関連する一定の基準を設け、基準に満たない腎機能障害患者は除外される規定であったため、いずれの試験においても減量の規定は設けられていなかった。しかしながら、腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（1101 試験）において、健康成人と比較して中等度及び重度の腎機能障害患者における本薬の AUC は、それぞれ 32 及び 39%高値を示した（6.2.2 参照）。

以上より、中等度及び重度の腎機能障害患者に本薬を投与した際の AUC が、健康成人に本薬を投与した場合の AUC と同程度になるよう、中等度及び重度の腎機能障害患者に対する用量を、通常用量に対して 1/3 減量し、160 µg/kg と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1101 試験の結果を踏まえると、中等度及び重度の腎機能障害患者に本薬を投与する場合には、本薬の曝露量が上昇する可能性が考えられることから、本薬の減量が必要となる可能性があると考え。しかしながら、当該患者に対して本薬 160 µg/kg を投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、中等度及び重度の腎機能障害患者に対する上記用量の適切性については不明と考える。したがって、添付文書等により、1101 試験の結果について医療現場に適切に情報提供した上で、当該患者に本薬を投与する場合には、1101 試験の結果を参考に、本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切と考える（7.R.5 参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す国内第 II 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 15 に示す海外第 I 相試験 4 試験、海外第 I b/II a 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 5 試験、海外第 III 相試験 1 試験、海外第 III 相フォローアップ試験 2 試験及び海外第 IV 相試験 1 試験が提出された。

表 15 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ACT13710	II	MM 患者	14 ① 7 ② 7	第 1～4 日目の朝にフィルグラスチム 400 µg/m ² を 1 日 1 回、皮下投与 第 4 日目の夜に①本薬 240 µg/kg、②投与なし、第 5 日目より朝にフィルグラスチム 400 µg/m ² を 1 日 1 回、皮下投与及び 1 時間後アフエレーシスを、最長 8 日目まで又は 6×10 ⁶ cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返す	有効性 安全性
		ACT12781	II	NHL 患者	32 ① 16 ② 16	第 1～4 日目の朝にフィルグラスチム 400 µg/m ² を 1 日 1 回、皮下投与 第 4 日目の夜に①本薬 240 µg/kg、②投与なし、第 5 日目より朝にフィルグラスチム	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目	
海外						400 µg/m ² を1日1回、皮下投与及び1時間後アフエレーシスを、最長8日目まで又は5×10 ⁶ cells/kg以上のCD34陽性細胞を採取するまで繰り返す		
	MOZ24211/POP12425	I	健康成人	24		本薬 160、240 及び 400 µg/kg 単回皮下投与	安全性 PK/PD	
	MOZ00707	I	健康成人	48		本薬 240 及び 400 µg/kg 単回皮下投与	安全性 PK/PD	
	AMD3100-3102	III	MM 患者	302 ① 148 ② 154		第1～4日目の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を1日1回、皮下投与 第4日目の夜に①本薬 240 µg/kg、②プラセボ、第5日目より朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を1日1回、皮下投与及び1時間後アフエレーシスを、最長8日目まで又は6×10 ⁶ cells/kg以上のCD34陽性細胞を採取するまで繰り返す	有効性 安全性	
	AMD3100-3101	III	NHL 患者	298 ① 150 ② 148		第1～4日目の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を1日1回、皮下投与 第4日目の夜に①本薬 240 µg/kg、②プラセボ、第5日目より朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を1日1回、皮下投与及び1時間後アフエレーシスを、最長8日目まで又は5×10 ⁶ cells/kg以上のCD34陽性細胞を採取するまで繰り返す	有効性 安全性	
参考	海外	AMD3100-1002	I	健康成人	24		本薬 40、80、160 及び 240 µg/kg 単回皮下投与 3 例（うち 2 例は単回投与コホートと重複）は、本薬 80 µg/kg を1日1回3日間反復皮下投与	安全性 PK/PD
		AMD3100-1003	I b/ II a	健康成人	31 ① 9 ② 6 ③ 9 ④ 7		第1～4日目にフィルグラスチム 10 µg/kg を1日1回、皮下投与 第5日目に①本薬 160 µg/kg 及びフィルグラスチム 10 µg/kg、②本薬 160 µg/kg、③フィルグラスチム 10 µg/kg、④本薬 240 µg/kg 及びフィルグラスチム 10 µg/kg を皮下投与	安全性 PD
		AMD3100-1004	I	MM 及び NHL 患者	21 ① 6 ② 7 ③ 8		①本薬 160 µg/kg 単回皮下投与 ②本薬 240 µg/kg 単回皮下投与 ③第1日目に本薬 320 µg/kg を単回皮下投与、7日間休薬し、第8から第16日目の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を1日1回皮下投与、第11から第16日目のアフエレーシスの10から11時間前に本薬 320 µg/kg を皮下投与	有効性 安全性
		AMD3100-1005	I	健康成人	10		本薬 240 及び 320 µg/kg 単回皮下投与	安全性 PK/PD
		AMD3100-1101	I	腎機能障害患者	23		本薬 240 µg/kg 単回皮下投与	安全性 PK
		AMD3100-2101	II	MM 及び NHL 患者	25 ① 7 ② 18		3 又は 4 日間フィルグラスチム 10 µg/kg を1日1回皮下投与後、アフエレーシス当日に①本薬 160 又は 240 µg/kg、②投与なし、フィルグラスチム 10 µg/kg を1日1回、皮下投与及びアフエレーシスを、最長8日目まで又は5×10 ⁶ cells/kg以上のCD34陽性細胞を採取するまで繰り返す 13 から 16 日間の休薬期間後、①及び②のクロスオーバーを行う	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		AMD3100-2102	II	MM 患者	20	4 又は 5 日間フィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回皮下投与後、アフエレーシスの 10～11 時間前に本薬 240 µg/kg、アフエレーシス当日の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与及びアフエレーシスを、最大 7 回又は 5×10 ⁶ cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返す	有効性 安全性
		AMD3100-2105	II	MM 及び NHL 患者	49	第 1～4 日目の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与 第 4 日目の夜に本薬 240 µg/kg、第 5 日目より朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与及びアフエレーシスを、最長 9 日目まで又は 5×10 ⁶ cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返す	有効性 安全性
		AMD3100-C201	II	MM 及び NHL 患者	23	第 1～4 日目の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与 第 4 日目夜に本薬 240 µg/kg、第 5 日目より朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与及びアフエレーシスを、最長 9 日目まで又は 5×10 ⁶ cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返す	有効性 安全性
		AMD3100-2112	II	MM、NHL、HL 患者等	100	第 1～4 日目の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与 第 4 日目夜に本薬 240 µg/kg、第 5 日目より朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与及びアフエレーシスを、最長 11 日目まで又は 2×10 ⁶ cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返す	有効性 安全性
		MOZ00808	III	MM、NHL 及び HL 患者	118	第 1～4 日目の朝にフィルグラスチム又はレノグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与 第 4 日目の夜に本薬 240 µg/kg、第 5 日目より朝にフィルグラスチム又はレノグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与及びアフエレーシスを、最長 9 日目まで又は 6×10 ⁶ cells/kg 以上 (MM 患者) 若しくは 5×10 ⁶ cells/kg 以上 (NHL 患者及び HL 患者) の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返す	有効性 安全性
		AMD3100-3102-LTF	フォローアップ	MM 患者	163	治験薬の投与なし	有効性
		AMD3100-3101-LTF	フォローアップ	NHL 患者	167	治験薬の投与なし	有効性
		MOZ11809/MS12830	IV	低体重の NHL 患者	61 ① 31 ② 30	第 1～4 日目の朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与 第 4 日目夜に①本薬 240 µg/kg、②本薬 20mg、第 5 日目より朝にフィルグラスチム 10 µg/kg を 1 日 1 回、皮下投与及びアフエレーシスを、最長 8 日目まで又は 5×10 ⁶ cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返す	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され (6.2 参照)、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : MOZ24211/POP12425 試験<2011 年 9 月~2012 年 2 月>)

7.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-2 : MOZ00707 試験<■年■月~■月>)

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : ACT13710 試験<2014 年 10 月~2015 年 7 月>)

MM 患者 (目標症例数 : 14 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が、国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、全例に第 1~4 日目の朝にフィルグラスチム 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回、皮下投与し、第 4 日目の夜に G-CSF 単独群には投与なし、本薬/G-CSF 群には本薬 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与することとされ、両群ともに第 5 日目より朝にフィルグラスチム 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を皮下投与し、1 時間後にアフエレーシスが実施された。なお、アフエレーシスは最長第 8 日目まで、又は 6×10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返され、アフエレーシスの実施前日の夜に G-CSF 単独群には投与なし、本薬/G-CSF 群には本薬 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を、アフエレーシス実施 1 時間前に両群ともにフィルグラスチム 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を皮下投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 14 例全例 (本薬/G-CSF 群 7 例、G-CSF 単独群 7 例) が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたアフエレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、表 16 のとおりであった。

表 16 アフエレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 (有効性解析対象集団)

	例数 (%)	
	本薬/G-CSF 群 7 例	G-CSF 単独群 7 例
CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上	5 (71.4)	0
群間差 [90%CI] (%) *	71.4 [29.30, 100.00]	

* : Farrington-Manning score 統計量に基づく。

安全性について、動員及びアフエレーシス処置期間中 (フィルグラスチムを投与開始した日からアフエレーシス後 30 日まで又は初回化学療法開始前日までのどちらか早い方まで、以下、同様) の死亡例は認められなかった。

7.1.2.2 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : ACT12781 試験<2014 年 11 月~2016 年 3 月>)

NHL 患者 (目標症例数 : 30 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が、国内 15 施設で実施された。

用法・用量は、全例に第 1~4 日目の朝にフィルグラスチム 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回、皮下投与し、第 4 日目の夜に G-CSF 単独群には投与なし、本薬/G-CSF 群には本薬 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与することとされ、両群ともに第 5 日目より朝にフィルグラスチム 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を皮下投与し、1 時間後にアフエレーシスが実

施された。なお、アフェレーシスは最長第8日目まで、又は 5×10^6 cells/kg以上のCD34陽性細胞を採取するまで繰り返され、アフェレーシスの実施前日の夜にG-CSF単独群には投与なし、本薬/G-CSF群には本薬240 µg/kgを、アフェレーシス実施1時間前に両群ともにフィルグラスチム400 µg/m²を皮下投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された32例全例（本薬/G-CSF群16例、G-CSF単独群16例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたアフェレーシス4日以内にCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合は、表17のとおりであった。

表17 アフェレーシス4日以内にCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合（有効性解析対象集団）

	例数 (%)	
	本薬/G-CSF 群 16例	G-CSF 単独群 16例
CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上 群間差 [90%CI] (%) *	9 (56.3)	1 (6.3)
	50.0 [23.04, 76.96]	

* : Farrington-Manning score統計量に基づく。

安全性について、動員及びアフェレーシス処置期間中の死亡例は認められなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : AMD3100-3102 試験<2005年 月~2008年1月>）

MM患者（目標症例数：300例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外3カ国40施設で実施された。

用法・用量は、全例に第1~4日目の朝にフィルグラスチム10 µg/kgを1日1回、皮下投与し、第4日目の夜に本薬/G-CSF群には本薬240 µg/kg、プラセボ/G-CSF群にはプラセボを皮下投与し、両群ともに第5日目より朝にフィルグラスチム10 µg/kgを皮下投与し、1時間以内にアフェレーシスを実施することとされた。なお、アフェレーシスは最長第8日目まで、又は 6×10^6 cells/kg以上のCD34陽性細胞を採取するまで繰り返され、アフェレーシスの実施前日の夜に本薬/G-CSF群には本薬240 µg/kg、プラセボ/G-CSF群にはプラセボを、アフェレーシス実施1時間前までに両群ともにフィルグラスチム10 µg/kgを皮下投与することとされた。

本試験に登録された302例（本薬/G-CSF群148例、プラセボ/G-CSF群154例）がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、動員及びアフェレーシス処理期間中に、G-CSF又は治験薬（本薬又はプラセボ）が1回以上投与された298例（本薬/G-CSF群147例、プラセボ/G-CSF群151例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたアフェレーシス2日以内にCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合は、表18のとおりであった。

表 18 アフェレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 (ITT 集団)

	例数 (%)	
	本薬/G-CSF 群 148 例	プラセボ/G-CSF 群 154 例
CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上	106 (71.6)	53 (34.4)
群間差 [95%CI] (%) *1	37.2 [26.8, 47.6]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1: 正規近似に基づく、*2: 層別因子 (ベースラインの血小板数 200×10^9 /L 未満及び 200×10^9 /L 以上) により調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

安全性について、動員及びアフェレーシス処理期間中の死亡は、プラセボ/G-CSF 群の 1/151 例 (0.7%) に認められ、死因は疾患進行であり、治験治療との因果関係は不明であった。

7.1.3.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-5 : AMD3100-3101 試験<2005 年 1 月~2007 年 12 月>)

NHL 患者 (目標症例数: 300 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 2 カ国 32 施設で実施された。

用法・用量は、全例に第 1~4 日目の朝にフィルグラスチム $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回、皮下投与し、第 4 日目の夜に本薬/G-CSF 群には本薬 $240 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、プラセボ/G-CSF 群にはプラセボを皮下投与し、両群ともに第 5 日目より朝にフィルグラスチム $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与し、1 時間以内にアフェレーシスを実施することとされた。なお、アフェレーシスは最長第 8 日目まで、又は 5×10^6 cells/kg 以上の CD34 陽性細胞を採取するまで繰り返され、アフェレーシスの実施前日の夜に本薬/G-CSF 群には本薬 $240 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、プラセボ/G-CSF 群にはプラセボを、アフェレーシス実施 1 時間前までに両群ともにフィルグラスチム $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与することとされた。

本試験に登録された 298 例 (本薬/G-CSF 群 150 例、プラセボ/G-CSF 群 148 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、動員及びアフェレーシス処理期間中に、G-CSF 又は治験薬 (本薬又はプラセボ) が 1 回以上投与された 295 例 (本薬/G-CSF 群 150 例、プラセボ/G-CSF 群 145 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされたアフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、表 19 のとおりであった。

表 19 アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 (ITT 集団)

	例数 (%)	
	本薬/G-CSF 群 150 例	プラセボ/G-CSF 群 148 例
CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上	89 (59.3)	29 (19.6)
群間差 [95%CI] (%) *1	39.7 [29.6, 49.9]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1: 正規近似に基づく、*2: 層別因子 (治験施設) により調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

安全性について、動員及びアフェレーシス処理期間中の死亡は、プラセボ/G-CSF 群の 3/145 例 (2.1%) に認められ、死因はいずれも疾患進行であり、治験治療との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人及び腎機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 4 試験が提出され (6.2 参照)、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : AMD3100-1002 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

7.2.1.2 海外第 I b/II a 相試験 (CTD 5.3.4.1-1 : AMD3100-1003 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-3 : AMD3100-1005 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : AMD3100-1101 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2-1 : AMD3100-1004 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

MM 又は NHL 患者 (目標症例数 : 18~24 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 21 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、MM 患者 (160 µg/kg 群) 1/10 例 (10.0%)、NHL 患者 (320 µg/kg 群) 1/11 例 (9.1%) に認められ、死因はそれぞれ多臓器不全 1 例 (10.0%)、疾患進行 1 例 (9.1%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : AMD3100-2101 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

MM 又は NHL 患者 (目標症例数 : 24 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録された 25 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、動員及びアフエレーシス処置期間中の死亡は認められなかった。

7.2.2.3 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : AMD3100-2102 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

幹細胞が動員不良であることが確定又は予測された MM 患者 (目標症例数 : 20 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 20 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、動員及びアフエレーシス処置期間中の死亡は認められなかった。

7.2.2.4 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-6 : AMD3100-2105 試験 < 2004 年 3 月 ~ 2006 年 6 月 >)

MM 又は NHL 患者 (目標症例数 : 55 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

本試験に登録された 49 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、動員及びアフエレーシス処置期間中の死亡は認められなかった。

7.2.2.5 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : AMD3100-C201 試験 < 2005 年 1 月 ~ 2007 年 12 月 >)

MM 又は NHL 患者 (目標症例数 : 25 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録された 23 例中、本薬の投与を受けた 22 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、動員及びアフエレーシス処置期間中の死亡は認められなかった。

7.2.2.6 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5：AMD3100-2112 試験<■■年■月～■■年■月>）

MM、NHL、HL 患者等（目標症例数：100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

本試験に登録された 104 例中、本薬の投与を受けた 100 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、動員及びアフエレーシス処置期間中の死亡は認められなかった。

7.2.2.7 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-4：MOZ00808 試験<2008 年 9 月～2010 年 11 月>）

MM、NHL 又は HL 患者（目標症例数：100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 26 施設で実施された。

本試験に登録された 126 例中、本薬の投与を受けた 118 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、動員及びアフエレーシス処置期間中の死亡は 1/118 例（0.8%）に認められ、死因は再発 MM であり、治験治療との因果関係は否定された。

7.2.2.8 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3：AMD3100-3102-LTF 試験<2006 年 6 月～2011 年 7 月>）

3102 試験に参加し、治験薬を 1 回以上投与された 294 例のうち、163 例（本薬/G-CSF 群 91 例、プラセボ/G-CSF 群 72 例）が本試験に登録されたが、本試験では治験薬が投与されなかったため、安全性データは収集されていない。

7.2.2.9 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-6：AMD3100-3101-LTF 試験<2006 年 6 月～2011 年 11 月>）

3101 試験に参加し、治験薬を 1 回以上投与された 289 例のうち、167 例（本薬/G-CSF 群 123 例、プラセボ/G-CSF 群 44 例）が本試験に登録されたが、本試験では治験薬が投与されなかったため、安全性データは収集されていない。

7.2.2.10 海外第Ⅳ相試験（CTD 5.3.5.1-7：MOZ11809/MSK12830 試験<2010 年 10 月～2013 年 2 月>）

低体重（70 kg 以下）の NHL 患者（目標症例数：70 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験に登録された 61 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、動員及びアフエレーシス処置期間中の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（3102 試験）及び NHL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（3101 試験）であると判断した。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、MM 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（13710 試験）、及び NHL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（12781 試験）を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、MM 及び NHL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

機構は、3102 試験及び 3101 試験の対照群として、G-CSF 製剤とプラセボの併用投与を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3102試験及び3101試験の計画時（2011年）において、G-CSF製剤は、ESMOにより幹細胞動員に使用することが推奨されており（Ann Oncol 2001; 12: 1219-20）、標準的に使用されていたこと（Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003; 419-37）から、両試験の対照群としてG-CSF製剤とプラセボの併用投与を設定した。

なお、本邦においてもG-CSF製剤であるフィルグラスチムが2000年に「造血幹細胞の末梢血中への動員」を効能・効果として承認され、日本造血細胞移植学会/日本輸血学会による「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」（2000年7月 第2版）にG-CSF製剤の使用法が記載されており、APBSCTのためのHSCを末梢血中へ動員させる薬剤としてG-CSF製剤は標準的に使用されていたと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 主要評価項目について

申請者は、3102 試験及び 3101 試験における有効性の主要評価項目について、以下のように説明している。

APBSCT に必要な CD34 陽性細胞の最少数は、 2×10^6 cells/kg とされている（Blood 1995; 85: 588-96）。また、CD34 陽性細胞数に関するその他の基準として、 5×10^6 cells/kg は早期生着に関連する旨の報告（Bio Blood Marrow Transplant 1998; 4: 84-92）、 4×10^6 cells/kg 超及び 6.1×10^6 cells/kg 以上で、それぞれ MM 患者及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者における APBSCT 後の OS 又は PFS の延長に寄与し得ることが示唆された旨が報告されている（Br J Haematol 2004; 124: 769-76、Br J Haematol 2004; 125: 605-12）。

MM 患者では、複数回の APBSCT（タンデム移植）が施行されることがあるため（N Engl J Med 2003; 349: 2495-502 等）、3102 試験では、CD34 陽性細胞の目標採取数を 6×10^6 cells/kg 以上と設定し、一方、NHL 患者を対象とした 3101 試験では、上記のように早期生着、PFS 及び OS の延長が期待されることから、CD34 陽性細胞の目標採取数を 5×10^6 cells/kg 以上と設定した。

アフエレーシスの日数については、海外第Ⅱ相試験（AMD3100-2101 試験）において MM 患者の 70%（7/10 例）がアフエレーシス 2 日以内に、NHL 患者の 66.7%（10/15 例）がアフエレーシス 4 日以内に目標採取数（ 5×10^6 cells/kg）に到達したことに加え、HSC 採取における患者負担を考慮して、3102 試験では 2 日以内、3101 試験では 4 日以内と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明のうち、主要評価項目を APBSCT に必要な CD34 陽性細胞の採取数としたこと及び海外第Ⅱ相試験（AMD3100-2101 試験）の成績とアフエレーシスによる患者負担を考慮し、主要評価項目の評価時期を MM では 2 日以内、NHL では 4 日以内に設定したことは理解可能と考える。

3102 試験及び 3101 試験において、APBSCT の回数、生着に要する期間及び APBSCT 後の予後等を考慮して、CD34 陽性細胞の目標採取数をそれぞれ 6×10^6 cells/kg 以上及び 5×10^6 cells/kg 以上と設定した旨が説明されているが、当該細胞数が臨床的意義を有する目標採取数として確立しているとは言いえないと考える。したがって、主要評価項目に加え、APBSCT に必要な最少数として認知され、また、副次評価項目として設定されている、CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg を達成した患者の割合、並びにアフエレーシスに伴う患者負担の軽減に関連する指標として、目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数を含め、総合的に検討することとした。なお、本薬併用により採取された CD34 陽性細胞が APBSCT に及ぼす影響を確認するため、APBSCT 後の PMN 及び血小板の生着についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

MM 患者を対象とした 3102 試験の結果、主要評価項目とされたアフエレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合について、プラセボ/G-CSF 群に対する本薬/G-CSF 群の優越性が検証された (7.1.3.1 参照)。副次評価項目とされた評価項目の結果については、以下の①～③のとおりであった。

- ① アフエレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上及び 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、表 20 のとおりであった。

表 20 アフエレーシス 4 日以内で目標 CD34 陽性細胞数に到達した患者の割合

	例数 (%)	
	本薬/G-CSF 群 148 例	プラセボ/G-CSF 群 154 例
CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上 群間差 [95%CI] (%) *1	112 (75.7)	79 (51.3)
p 値 (両側) *2	24.4 [13.9, 34.9] <0.001	
CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上 群間差 [95%CI] (%) *1	141 (95.3)	136 (88.3)
p 値 (両側) *2	7.0 [0.8, 13.1] 0.031	

*1：正規近似に基づく、*2：層別因子（ベースラインの血小板数 $200 \times 10^9/L$ 未満及び $200 \times 10^9/L$ 以上）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

- ② CD34 陽性細胞数が 6×10^6 cells/kg 及び 2×10^6 cells/kg 以上に到達するまでの日数（中央値）は、本薬/G-CSF 群でいずれも 1 日、プラセボ/G-CSF 群でそれぞれ 4 日及び 1 日であった。
- ③ APBSCT 後の PMN 及び血小板の生着¹⁰⁾ については下記のとおりであった。
- 本薬/G-CSF 群及びプラセボ/G-CSF 群の APBSCT 後の PMN 及び血小板の生着までの期間（中央値）に差異は認められなかった（いずれの群においても、それぞれ 11 日及び 18 日）。
 - 本薬/G-CSF 群及びプラセボ/G-CSF 群の移植細胞が定着¹¹⁾ した患者の割合は、それぞれ APBSCT 後 100 日で 140/142 例 (98.6%) 及び 133/136 例 (97.8%)、6 カ月で 133/135 (98.5%)

¹⁰⁾ 生着は、PMN については PMN 数 $0.5 \times 10^9/L$ 以上が 3 日間連続したとき又は $1.0 \times 10^9/L$ 以上が 1 日確認されたとき、血小板については、血小板数 $20 \times 10^9/L$ 超が 7 日間連続したときと定義された。

¹¹⁾ 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された。フォローアップは、100 日 (±1 週間)、6 カ月 (±1 週間) 及び 12 カ月 (±1 週間) の計 3 回施行された。

- ① 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 $50,000/\mu L$ を超えている。
- ② フォローアップの来院前の少なくとも 1 カ月はエリスロポエチン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。
- ③ 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 $1,000/\mu L$ を超えている。

及び 125/127 例 (98.4%)、12 カ月で 127/128 例 (99.2%) 及び 119/120 例 (99.2%) であり、両群間で明らかな差異は認められなかった。

また、NHL 患者を対象とした 3101 試験の結果、主要評価項目とされたアフエレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上に到達した割合について、プラセボ/G-CSF 群に対する本薬/G-CSF 群の優越性が検証された (7.1.3.2 参照)。副次評価項目とされた評価項目の結果については、以下の①～③のとおりであった。

① 副次評価項目とされたアフエレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、表 21 のとおりであった。

表 21 アフエレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合

	例数 (%)	
	本薬/G-CSF 群 150 例	プラセボ/G-CSF 群 148 例
CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上	130 (86.7)	70 (47.3)
群間差 [95%CI] (%) *1	39.4 [29.7,49.1]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1: 正規近似に基づく、*2: 層別因子 (治験施設) により調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

② CD34 陽性細胞数が 5×10^6 cells/kg 及び 2×10^6 cells/kg 以上に到達するまでの日数 (中央値) は、本薬/G-CSF 群でそれぞれ 3 日及び 1 日、プラセボ/G-CSF 群でそれぞれ推定不能及び 2 日であった。

③ APBSCT 後の PMN 及び血小板の生着¹⁰⁾ については下記のとおりであった。

- 本薬/G-CSF 群及びプラセボ/G-CSF 群における PMN 及び血小板の生着までの期間 (中央値) に差異は認められなかった (いずれの群でもそれぞれ 10 日及び 20 日)。
- 本薬/G-CSF 群及びプラセボ/G-CSF 群の移植細胞が定着¹¹⁾ した患者の割合は、それぞれ APBSCT 後 100 日で 128/135 例 (94.8%) 及び 78/82 例 (95.1%)、6 カ月で 120/123 例 (97.6%) 及び 77/78 例 (98.7%)、12 カ月で 110/112 例 (98.2%) 及び 65/65 例 (100.0%) であり、両群間で明らかな差異は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の結果から、G-CSF 製剤の単独投与と比較して、本薬/G-CSF 投与により APBSCT のための目標細胞数が採取可能となる患者数が増加すること、目標細胞数を採取するまでに必要なアフエレーシスの回数が減少することが示されたと考える。なお、APBSCT 後の PMN 及び血小板の生着について、本薬/G-CSF 群とプラセボ/G-CSF 群との間で差異は認められず、本薬の使用が生着に影響を及ぼすという結果は得られていないと考える。

以上より、MM 及び NHL 患者における APBSCT のための HSC の末梢血への動員に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

13710 試験及び 12781 試験において、各試験の主要評価項目とされた目標 CD34 陽性細胞数に達した患者の割合は、いずれの試験においても本薬/G-CSF 群で G-CSF 単独群より高かった (7.1.2 参照)。また、アフエレーシス 4 日以内に APBSCT に必要な最少数である CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg を達成した患者の割合は表 22 及び 23 のとおりであった。

表 22 アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 (13710 試験)

	例数 (%)	
	本薬/G-CSF 群 7 例	G-CSF 単独群 7 例
CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上	7 (100)	6 (85.7)
群間差 [90%CI] (%) *	14.3 [-8.36, 36.93]	

* : Farrington-Manning score 統計量に基づく。

表 23 アフェレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合 (12781 試験)

	例数 (%)	
	本薬/G-CSF 群 16 例	G-CSF 単独群 16 例
CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上	15 (93.8)	5 (31.3)
群間差 [90%CI] (%) *	62.5 [34.35, 90.65]	

* : Farrington-Manning score 統計量に基づく。

さらに、副次評価項目とされた目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数については、以下の①及び②のとおりであった。

- ① 13710 試験において、CD34 陽性細胞数が 6×10^6 cells/kg 及び 2×10^6 cells/kg 以上に到達するまでの日数 (中央値) は、本薬/G-CSF 群でそれぞれ 2 日及び 1 日、G-CSF 単独群でそれぞれ推定不能及び 2 日であった。
- ② 12781 試験において、CD34 陽性細胞数が 5×10^6 cells/kg 及び 2×10^6 cells/kg 以上に到達するまでの日数 (中央値) は、本薬/G-CSF 群でそれぞれ 3.5 日及び 1 日、G-CSF 単独群でいずれも推定不能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MM 及び NHL 患者を対象とした国内臨床試験に組み入れられた患者数は限られており、評価には限界があるものの、目標 CD34 陽性細胞数に達した患者の割合及び目標 CD34 陽性細胞数に到達するまでの日数について、本薬/G-CSF 群で 3102 試験及び 3101 試験と同様の傾向が認められており、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、アレルギー反応及び過敏症、血液毒性、ILD、心障害、腫瘍細胞の動員、並びに脾腫及び脾破裂であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考えるが、上記の有害事象の観察や管理、本薬の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

MM 患者及び NHL 患者を対象として実施された海外第 III 相試験 (3102 試験及び 3101 試験) 及び国内第 II 相試験 (13710 試験及び 12781 試験) における安全性の概要は、表 24 及び 25 のとおりであった。

表 24 MM 患者における安全性の概要 (3102 試験及び 13710 試験)

	例数 (%)			
	3102 試験		13710 試験	
	本薬/G-CSF 群 147 例	プラセボ/G-CSF 群 151 例	本薬/G-CSF 群 7 例	G-CSF 単独群 7 例
全有害事象	140 (95.2)	140 (92.7)	6 (85.7)	4 (57.1)
Grade 3 以上の有害事象	11 (7.5)	11 (7.3)	1 (14.3)	2 (28.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (2.7)	6 (4.0)	0	1 (14.3)
投与中止に至った有害事象	1 (0.7)	2 (1.3)	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0

表 25 NHL 患者における安全性の概要 (3101 試験及び 12781 試験)

	例数 (%)			
	3101 試験		12781 試験	
	本薬/G-CSF 群 150 例	プラセボ/G-CSF 群 145 例	本薬/G-CSF 群 16 例	G-CSF 単独群 16 例
全有害事象	146 (97.3)	138 (95.2)	13 (81.3)	12 (75.0)
Grade 3 以上の有害事象	11 (7.3)	14 (9.7)	4 (25.0)	3 (18.8)
死亡に至った有害事象	0	5 (3.4)	0	0
重篤な有害事象	8 (5.3)	10 (6.9)	0	1 (6.3)
投与中止に至った有害事象	3 (2.0)	3 (2.1)	1 (6.3)	2 (12.5)
休薬に至った有害事象	0	0	0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0

3102 試験においていずれかの群で発現率が 10%以上及び 13710 試験においていずれかの群で複数例に発現が認められた有害事象は、表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの群で発現率が 10%以上 (3102 試験) 及び複数例に発現が認められた (13710 試験) 有害事象

PT (MedDRA/ J ver. 18.0)	例数 (%)							
	3102 試験				13710 試験			
	本薬/G-CSF 群 147 例		プラセボ/G-CSF 群 151 例		本薬/G-CSF 群 7 例		G-CSF 単独群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	140 (95.2)	11 (7.5)	140 (92.7)	11 (7.3)	6 (85.7)	1 (14.3)	4 (57.1)	2 (28.6)
骨痛	54 (36.7)	2 (1.4)	64 (42.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
悪心	51 (34.7)	2 (1.4)	41 (27.2)	0	0	0	0	0
下痢	47 (32.0)	0	29 (19.2)	0	2 (28.6)	0	0	0
疲労	40 (27.2)	0	41 (27.2)	0	0	0	0	0
錯感覚	33 (22.4)	0	34 (22.5)	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	32 (21.8)	0	5 (3.3)	0	0	0	0	0
頭痛	30 (20.4)	1 (0.7)	35 (23.2)	3 (2.0)	2 (28.6)	0	0	0
背部痛	23 (15.6)	0	34 (22.5)	1 (0.7)	5 (71.4)	0	0	0
低カリウム血症	19 (12.9)	0	29 (19.2)	4 (2.6)	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
嘔吐	17 (11.6)	1 (0.7)	10 (6.6)	0	0	0	1 (14.3)	0
浮動性めまい	17 (11.6)	0	10 (6.6)	0	0	0	0	0
関節痛	16 (10.9)	0	17 (11.3)	0	1 (14.3)	0	0	0
カテーテル留置部位 疼痛	13 (8.8)	0	18 (11.9)	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	9 (6.1)	0	16 (10.6)	2 (1.3)	0	0	0	0

3102 試験において、本薬/G-CSF 群で 10%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ/G-CSF 群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は、全 Grade では悪心 (本薬/G-CSF 群 51/147 例 (34.7%)、プラセボ/G-CSF 群 41/151 例 (27.2%)、以下、同順)、下痢 (47/147 例 (32.0%)、29/151 例 (19.2%))、

注射部位紅斑（32/147例（21.8%）、5/151例（3.3%））、嘔吐（17/147例（11.6%）、10/151例（6.6%））及び浮動性めまい（17/147例（11.6%）、10/151例（6.6%））であった。本薬/G-CSF群でプラセボ/G-CSF群と比較して発現率が1%以上高かったGrade3以上の有害事象は、悪心（2/147例（1.4%）、0例）のみであった。複数例に発現が認められた重篤な有害事象は、プラセボ/G-CSF群の悪心2/151例（1.3%）であり、複数例に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、両群ともに認められなかった。

3101試験においていずれかの群で発現率が10%以上及び12781試験においていずれかの群で複数例に発現が認められた有害事象は、表27のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現率が10%以上（3101試験）及び複数例に発現が認められた（12781試験）有害事象

PT (MedDRA/ J ver. 18.1)	例数 (%)							
	3101 試験				12781 試験			
	本薬/G-CSF 群 150 例		プラセボ/G-CSF 群 145 例		本薬/G-CSF 群 16 例		G-CSF 単独群 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	146 (97.3)	11 (7.3)	138 (95.2)	14 (9.7)	13 (81.3)	4 (25.0)	12 (75.0)	3 (18.8)
下痢	64 (42.7)	1 (0.7)	20 (13.8)	0	3 (18.8)	0	1 (6.3)	1 (6.3)
悪心	50 (33.3)	0	24 (16.6)	0	3 (18.8)	0	0	0
注射部位紅斑	48 (32.0)	0	10 (6.9)	0	0	0	0	0
骨痛	38 (25.3)	1 (0.7)	41 (28.3)	0	0	0	1 (6.3)	0
疲労	40 (26.7)	0	33 (22.8)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
頭痛	36 (24.0)	0	27 (18.6)	0	3 (18.8)	0	0	0
背部痛	32 (21.3)	1 (0.7)	30 (20.7)	1 (0.7)	9 (56.3)	0	8 (50.0)	0
錯感覚	26 (17.3)	0	30 (20.7)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	25 (16.7)	0	20 (13.8)	0	0	0	1 (6.3)	0
関節痛	23 (15.3)	0	19 (13.1)	0	2 (12.5)	0	0	0
カテーテル留置 部位疼痛	16 (10.7)	0	20 (13.8)	0	0	0	0	0
低マグネシウム 血症	17 (11.3)	0	12 (8.3)	0	0	0	1 (6.3)	0
末梢性浮腫	15 (10.0)	0	17 (11.7)	0	0	0	0	0
疼痛	13 (8.7)	1 (0.7)	16 (11.0)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.7)	0	3 (2.1)	0	4 (25.0)	3 (18.8)	1 (6.3)	1 (6.3)

3101試験において、本薬/G-CSF群で10%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ/G-CSF群と比較して発現率が5%以上高かった有害事象は、下痢（本薬/G-CSF群64/150例（42.7%）、プラセボ/G-CSF群20/145例（13.8%）、以下、同順）、悪心（50/150例（33.3%）、24/145例（16.6%））、注射部位紅斑（48/150例（32.0%）、10/145例（6.9%））及び頭痛（36/150例（24.0%）、27/145例（18.6%））であった。本薬/G-CSF群でプラセボ/G-CSF群と比較して発現率が1%以上高かったGrade3以上の有害事象は認められなかった。複数例に発現が認められた重篤な有害事象は、プラセボ/G-CSF群の心房細動2/145例（1.4%）であり、複数例に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、両群ともに認められなかった。

また、申請者は、MM患者とNHL患者との間での本薬の安全性の差異について、以下のように説明している。

MM患者とNHL患者に対する安全性の差異について、3102試験及び3101試験で発現率が5%以上の差が認められた有害事象（3102試験、3101試験、以下、同順）は、骨痛（54/147例（36.7%）、38/150例（25.3%））、錯感覚（33/147例（22.4%）、26/150例（17.3%））、感覚鈍麻（13/147例（8.8%）、4/150例（2.7%））、

食欲減退（12/147例（8.2%）、3/150例（2.0%））、下痢（47/147例（32.0%）、64/150例（42.7%））、注射部位紅斑（32/147例（21.8%）、48/150例（32.0%））、背部痛（23/147例（15.6%）、32/150例（21.3%））及び低マグネシウム血症（9/147例（6.1%）、17/150例（11.3%））であり、うち、Grade 3以上の有害事象は、骨痛（2/147例（1.4%）、1/150例（0.7%））、感覚鈍麻（1/147例（0.7%）、0例）、下痢（0例、1/150例（0.7%））及び背部痛（0例、1/150例（0.7%））、重篤な有害事象は、骨痛（1/147例（0.7%）、0例）及び背部痛（0例、1/150例（0.7%））、治験薬の投与中止に至った有害事象は、錯感覚（0例、1/150例（0.7%））及び下痢（1/147例（0.7%）、1/150例（0.7%））であった。

さらに、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

MM患者を対象とした臨床試験における本薬の安全性の国内外差について、3102試験と比較して13710試験で発現率が10%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、背部痛（5/7例（71.4%）、23/147例（15.6%））、末梢性ニューロパチー（1/7例（14.3%）、0例）、口唇損傷（1/7例（14.3%）、0例）、湿疹（1/7例（14.3%）、1/147例（0.7%））、鼻咽頭炎（1/7例（14.3%）、2/147例（1.4%））、動悸（1/7例（14.3%）、2/147例（1.4%））、腹部不快感（1/7例（14.3%）、2/147例（1.4%））及び腹痛（1/7例（14.3%）、3/147例（2.0%））であった。3102試験と比較して13710試験で発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、末梢性ニューロパチー（1/7例（14.3%）、0例）であった。3102試験と比較して13710試験で発現率が高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

NHL患者を対象とした臨床試験における本薬の安全性の国内外差について、3101試験と比較して12781試験で発現率が10%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、背部痛（9/16例（56.3%）、32/150例（21.3%））及び血小板数減少（4/16例（25.0%）、1/150例（0.7%））であった。3101試験と比較して12781試験で発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、血小板数減少（3/16例（18.8%）、0例）であった。3101試験と比較して12781試験で発現率が5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少（1/16例（6.3%）、0例）であった。3101試験と比較して12781試験で発現率が高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/G-CSF 群とプラセボ/G-CSF 群又は G-CSF 単独群との間で、①有害事象の種類に明らかな差異はなく、また、②全 Grade の有害事象では発現率に差異のある事象は認められるものの、Grade 3 以上、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に明らかな差異は認められなかった。加えて、MM 患者と NHL 患者との間でも、上記①及び②と同様に明らかな差異は認められなかった。ただし、プラセボ/G-CSF 群又は G-CSF 単独群より本薬/G-CSF 群で一定以上発現率が高かった有害事象については、当該事象の発現状況を適切に注意喚起する必要があると考える。

また、日本人患者に対する本薬の使用患者数は限られており、国内外差を踏まえた日本人患者での本薬の安全性を検討することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象に関しては注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に 3102 試験、3101 試験、13710 試験及び 12781 試験での安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象等に注目して検討を行った。

7.R.3.2 アレルギー反応及び過敏症

申請者は、本薬投与によるアレルギー反応及び過敏症について、以下のように説明している。

アレルギー反応及び過敏症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応」及び「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態」に該当する PT 並びにその他申請者が関連すると判断した MedDRA の PT 「過敏症」、「低酸素症」、「末梢性浮腫」及び「薬物過敏症」、LLT 「限局性蕁麻疹」、「アレルギー反応」、「呼吸困難」、「眼瞼浮腫」、「眼球浮腫」及び「眼窩周囲腫脹」を集計した。

3102 試験、3101 試験、13710 試験及び 12781 試験におけるアレルギー反応及び過敏症の発現状況は、表 28 及び 29 のとおりであった。

表 28 アレルギー反応及び過敏症の発現状況 (3102 試験及び 3101 試験 いずれかの群で発現率 2%以上)

	例数 (%)							
	3102 試験 (MedDRA/J ver. 18.0)				3101 試験 (MedDRA/J ver. 18.1)			
	本薬/G-CSF 群 147 例		プラセボ/G-CSF 群 151 例		本薬/G-CSF 群 150 例		プラセボ/G-CSF 群 145 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
アレルギー反応及び過敏症	31 (21.1)	0	28 (18.5)	0	51 (34.0)	1 (0.7)	41 (28.3)	2 (1.4)
末梢性浮腫	12 (8.2)	0	9 (6.0)	0	15 (10.0)	0	17 (11.7)	0
低血圧	2 (1.4)	0	5 (3.3)	0	9 (6.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
潮紅	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	8 (5.3)	0	5 (3.4)	0
発疹	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0	6 (4.0)	0	8 (5.5)	0
呼吸困難	3 (2.0)	0	4 (2.6)	0	6 (4.0)	0	5 (3.4)	1 (0.7)
紅斑	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	5 (3.3)	0	2 (1.4)	0
咳嗽	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0	7 (4.7)	0	4 (2.8)	0
そう痒症	5 (3.4)	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	3 (2.1)	0
胸部不快感	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)	0
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0

表 29 アレルギー反応及び過敏症の発現状況 (13710 試験及び 12781 試験)

	例数 (%)							
	13710 試験 (MedDRA/J ver. 18.0)				12781 試験 (MedDRA/J ver. 18.1)			
	本薬/G-CSF 群 7 例		G-CSF 単独群 7 例		本薬/G-CSF 群 16 例		G-CSF 単独群 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
アレルギー反応及び過敏症	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	1 (6.3)
潮紅	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)

3102 試験、3101 試験、13710 試験及び 12781 試験において、死亡に至ったアレルギー反応及び過敏症は認められなかった。3101 試験において、重篤なアレルギー反応及び過敏症は、本薬/G-CSF 群 1/150 例 (0.7%) (低血圧) 及びプラセボ/G-CSF 群 1/145 例 (0.7%) (急性腎不全) に認められ、うち、本薬/G-CSF 群の低血圧 1 例は、因果関係が否定されなかった。12781 試験において、重篤なアレルギー反応及

び過敏症は G-CSF 単独群 1/16 例 (6.3%) (低酸素症) に認められ、因果関係は否定されなかった。3102 試験及び 13710 試験では、重篤なアレルギー反応及び過敏症は認められなかった。3101 試験において治験薬の投与中止に至ったアレルギー反応及び過敏症は、本薬/G-CSF 群 1/150 例 (0.7%) (眼部腫脹) に認められ、因果関係は否定されなかった。3102 試験、13710 試験及び 12781 試験では、治験薬の投与中止に至ったアレルギー反応及び過敏症は認められなかった。また、海外の臨床試験 (AMD3100-2104 試験及び 3101 試験) で本薬投与後 30 分以内に認められた急性のアレルギー反応及び過敏症は、いずれの症例も本薬の初回投与と同日に発現した。

なお、海外の製造販売後においてアナフィラキシーショックを含む重篤なアレルギー反応が複数報告されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤なアレルギー反応及び過敏症が認められており、特に本薬初回投与日にはアレルギー反応及び過敏症に関する症状、血圧等に注意し、症状に応じて投与中止又は適切な処置等の対応が可能となるよう、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.3 血液毒性

血液毒性に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「血液およびリンパ系障害」に該当する PT 並びにその他申請者が関連すると判断した MedDRA の PT 「ヘモグロビン減少」、「血小板数減少」、「赤血球数減少」及び「平均赤血球ヘモグロビン濃度減少」を集計した。3102 試験及び 3101 試験の血液毒性の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で発現率 2%以上の血液毒性の発現状況 (3102 試験及び 3101 試験)

	例数 (%)							
	3102 試験 (MedDRA/J ver. 18.0)				3101 試験 (MedDRA/J ver. 18.1)			
	本薬/G-CSF 群 147 例		プラセボ/G-CSF 群 151 例		本薬/G-CSF 群 150 例		プラセボ/G-CSF 群 145 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性	4 (2.7)	2 (1.4)	9 (6.0)	4 (2.6)	9 (6.0)	2 (1.3)	15 (10.3)	1 (0.7)
血小板減少症	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (4.0)	2 (1.3)	5 (3.4)	1 (0.7)
貧血	2 (1.4)	0	4 (2.6)	0	3 (2.0)	0	5 (3.4)	0
血小板数減少	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (2.1)	0

3102 試験において、死亡、重篤及び治験薬の投与中止に至った血液毒性は認められなかった。

3101 試験において、死亡に至った血液毒性は、プラセボ/G-CSF 群 1/145 例 (0.7%) (リンパ節症) に認められ、因果関係は否定された。重篤な血液毒性は、本薬/G-CSF 群 2/150 例 (1.3%) に認められ、内訳は発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 1 例であり、うち血小板減少症は因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った血液毒性は認められなかった。

13710 試験において、血液毒性に関連する有害事象は認められなかった。

12781 試験において、本薬/G-CSF 群の 4/16 例 (25.0%) に 5 件の血液毒性が発現し、うち Grade 3 以上は 3/16 例 (18.8%) 3 件 (血小板数減少) であり、いずれも因果関係は否定された。G-CSF 単独群の 1/16 例 (6.3%) に 2 件の血液毒性が発現し、うち Grade 3 以上は 1/16 例 (6.3%) 1 件 (血小板数減少)

であり、因果関係は否定された。死亡、重篤な血液毒性は認められなかった。治験薬の投与中止に至った血液毒性は、本薬/G-CSF 群の血小板数減少 1/16 例 (6.3%) であった。

また、機構は、血液毒性に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬/G-CSF 投与により白血球数が増加すると想定されること、及び本邦の G-CSF 製剤の添付文書において白血球数が一定数以上になった場合は減量や中止する旨が注意喚起されていることから、13710 試験及び 12781 試験においては、G-CSF 製剤の添付文書に記載されている当該注意喚起を情報提供した上で、末梢血中好中球数が 50,000/mm³ を超えた場合には、治験担当医の判断で G-CSF 製剤の減量又は中断等の対応を行うことが可能な規定とされた。なお、3102 試験及び 3101 試験では第 4 日目から最終アフエレーシスの翌日まで白血球数のモニタリングが実施されたが、白血球数に関する規定 (カットオフ値) は設定されなかった。

その結果、3102 試験、3101 試験、13710 試験及び 12781 試験において白血球数増加による有害な臨床症状は認められなかった¹²⁾ものの、国内臨床試験における規定に基づき、本薬投与中は白血球数のモニタリングを行い、本薬投与継続の可否を慎重に判断することを注意喚起する必要があると考えている。また、血小板減少症がアフエレーシスの合併症として知られていることから、本薬投与中は血小板数のモニタリングを行うことも注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

G-CSF 製剤の単独投与においても、HSC 採取時に白血球数増加が認められ、3102 試験及び 3101 試験において白血球数が 50,000/mm³、75,000/mm³ 又は 100,000/mm³ を超えた患者の割合はプラセボ/G-CSF 群より本薬/G-CSF 群で高かった (表 31)。

表 31 一定数を超える白血球数まで増加した患者 (3102 試験及び 3101 試験)

	例数 (%)			
	3102 試験		3101 試験	
	本薬/G-CSF 群 147 例	プラセボ/G-CSF 群 151 例	本薬/G-CSF 群 150 例	プラセボ/G-CSF 群 145 例
50,000/mm ³ 超	106 (72.1)	52 (34.4)	96 (64.0)	48 (33.1)
75,000/mm ³ 超	33 (22.4)	6 (4.0)	39 (26.0)	7 (4.8)
100,000/mm ³ 超	7 (4.8)	3 (2.0)	14 (9.3)	0

また、本薬との因果関係が否定できない重篤な血液毒性として血小板減少症が認められている。したがって、本薬併用時においても定期的に血液検査を行い、白血球数及び血小板数を慎重にモニタリングするとともに、白血球数が 50,000/mm³ を超える等の場合には、投与継続の可否を検討又は適切な処置をとるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

海外の製造販売後において発現した ILD の詳細は表 32 のとおりであった。

¹²⁾ 白血球数増加は、本薬の薬理作用により予想される事象であることから、3102 試験及び 3101 試験では白血球数増加によって有害な臨床症状 (白血球停滞、脾腫破裂等) が認められない場合には、有害事象として報告する必要はない旨が規定されていた。

表 32 海外の製造販売後に発現した ILD

年齢	性別	有害事象	重症度	重篤性	発現時期* (日)	本薬との 因果関係	転帰
12	女	ILD	Grade 5	重篤	72 (71)	あり	死亡
10	男	ILD	Grade 5	重篤	273 (272)	あり	死亡
不明	不明	肺臓炎	Grade 5	重篤	不明	なし	死亡
65	女	ILD	Grade 3	重篤	173 (166)	なし	回復

*：発現時期は、本薬初回投与からの発現時期（最終投与からの発現時期）

いずれの症例においても、重大な副作用として ILD が注意喚起されている薬剤（G-CSF 製剤、シクロホスファミド等）が併用されていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、ILD は認められていないものの、海外の製造販売後に認められた ILD はいずれも重篤であり、死亡例も認められること等から、本邦の製造販売後においても引き続き ILD の発現に注視し、情報が得られた場合には、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.5 心障害

申請者は、本薬投与による心障害について、以下のように説明している。

心障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「心筋梗塞」、「不整脈」、「心不全」に該当する PT 並びにその他申請者が関連すると判断した MedDRA の PT 「冠動脈疾患」、「狭心症」、「心筋虚血」及び「心嚢液貯留」を集計した。3102 試験及び 3101 試験の心障害の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で発現率 2%以上の心障害の発現状況（3102 試験及び 3101 試験）

	例数 (%)							
	3102 試験 (MedDRA/J ver. 18.0)				3101 試験 (MedDRA/J ver. 18.1)			
	本薬/G-CSF 群 147 例		プラセボ/G-CSF 群 151 例		本薬/G-CSF 群 150 例		プラセボ/G-CSF 群 145 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心障害	20 (13.6)	1 (0.7)	24 (15.9)	0	29 (19.3)	1 (0.7)	28 (19.3)	1 (0.7)
末梢性浮腫	12 (8.2)	0	9 (6.0)	0	15 (10.0)	0	17 (11.7)	0
動悸	2 (1.4)	0	4 (2.6)	0	2 (1.3)	0	3 (2.1)	0
頻脈	2 (1.4)	0	4 (2.6)	0	5 (3.3)	1 (0.7)	4 (2.8)	0
心房細動	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
心拍数不整	1 (0.7)	0	4 (2.6)	0	0	0	0	0

3102 試験において、死亡及び治験薬の投与中止に至った心障害は認められなかった。重篤な心障害は、本薬/G-CSF 群 1/147 例 (0.7%)（心房細動）に認められ、因果関係は否定された。

3101 試験において、死亡に至った心障害は、プラセボ/G-CSF 群 1/145 例 (0.7%)（末梢腫脹）に認められ因果関係は否定された。重篤な心障害は、プラセボ/G-CSF 群 2/145 例 (1.4%) に認められ、内訳は心房細動 2 例であり、いずれも因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った心障害は、プラセボ/G-CSF 群 1/145 例 (1.4%)（心房細動）に認められ、因果関係は否定されなかった。

13710 試験において、本薬/G-CSF 群の 1/7 例 (14.3%) (動悸)、G-CSF 単独群の 1/7 例 (14.3%) (末梢性浮腫) に心障害が認められたが、Grade 3 以上の心障害は認められなかった。死亡、重篤及び治験薬の投与中止に至った心障害は認められなかった。

12781 試験において、心障害に関連する有害事象は認められなかった。

なお、参考資料として提出された MOZ00808 試験の MM 患者においては、重篤な心障害が本薬/G-CSF 群 1/118 例 (0.8%) (心筋梗塞) に認められ、因果関係は否定されなかった。

また、機構は、心障害に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外の統合概括安全性情報に含まれる臨床試験¹³⁾では本薬/G-CSF 群において 7 例の心筋梗塞が認められ、全例が本薬最終投与から 14 日以上経過した後に発現していた。また、CUP において、本薬/G-CSF 群の 2 例に心筋梗塞が認められ、1 例は本薬最終投与から 14 日以上経過した後に発現していたが、1 例は本薬最終投与の 4 日後に発現していた。本薬最終投与から数日以上経過して心筋梗塞の発現した 8/9 例は本薬との関連は明確ではないが、因果関係が否定されない心筋梗塞が認められていることから、海外において心筋梗塞が報告されている旨を情報提供する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験における重篤な心障害の発現率は低いものの、海外臨床試験 (MOZ00808 試験) 及び CUP において本薬との因果関係が否定できない重篤な心筋梗塞が発現した患者が認められることから、本邦の製造販売後においても引き続き心筋梗塞等の心障害の発現に注視し、情報が得られた場合には、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.6 腫瘍細胞の動員

申請者は、本薬投与による腫瘍細胞動員に関連する有害事象の発現状況等について、以下のように説明している。

腫瘍細胞の動員に関連する有害事象として、MedDRA PT の「腫瘍細胞動員」及び「腫瘍マーカー検査」を集計した。

国内外の臨床試験において、上記で定義した腫瘍細胞動員に関連する有害事象は認められなかった。

APBSCT の場合、G-CSF を含めたあらゆる動員方法においても、移植細胞への腫瘍細胞混入の可能性がある。CUP では、本薬及び G-CSF を投与された AML 患者 3 例及び MM 患者 2 例で循環血中の白血病細胞数の増加が認められた。AML 患者 3 例において、アフエレーシスにより採取された細胞を用いて、白血病細胞の有無の分析 (フローサイトメトリー法及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法) を行った結果、採取細胞に含まれた白血病細胞の割合は 22.0~75.8%であった。うち、2 例は APBSCT が行われ、1 例は APBSCT 後に疾患の進行により死亡し、他の 1 例は APBSCT の 6 カ月後の最終フォローアップ時点で生存が確認されている。MM 患者 2 例において、1 例は末梢血中の骨髄腫細胞の割合の増加 (本薬投与前 3%、最終投与前 18%) が、1 例はアフエレーシスにより採取された細胞中に骨髄腫細胞が 15%認められ、いずれも APBSCT は実施されなかった。また、本薬は、CXCR4 が発現している細胞を選択的に動員するが、当該受容体は AML、ALL、NHL、MM、CLL 等の腫瘍細胞にも発現している旨

¹³⁾ 現時点の海外統合概括安全性情報に MOZ00808 試験の成績は含まれていない。

が報告されている（Blood 2006; 107: 1761-7）。したがって、HSC 動員のために本薬投与を受けた患者において、本薬が骨髓微小環境下で CXCR4 と SDF-1 の結合を阻害することにより、腫瘍細胞が骨髓から動員される可能性がある。

以上より、腫瘍細胞動員に関連する有害事象の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、腫瘍細胞の動員は認められていないものの、CXCR4 が過剰発現している AML における採取細胞に白血病細胞が混入した患者が報告されていること、及び採取細胞に骨髓腫瘍細胞が認められた MM 患者が報告されていることから、腫瘍細胞の動員に関連する有害事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.7 脾腫及び脾破裂

脾腫及び脾破裂に関連する有害事象として、MedDRA PT の「腹痛」、「上腹部痛」、「筋骨格痛」、「脾破裂」及び「脾腫」を集計した。3102 試験及び 3101 試験の脾腫及び脾破裂の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 脾腫及び脾破裂の発現状況（3102 試験及び 3101 試験）

	例数 (%)							
	3102 試験 (MedDRA/J ver. 18.0)				3101 試験 (MedDRA/J ver. 18.1)			
	本薬/G-CSF 群 147 例		プラセボ/G-CSF 群 151 例		本薬/G-CSF 群 150 例		プラセボ/G-CSF 群 145 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
脾腫及び脾破裂	10 (6.8)	0	12 (7.9)	0	16 (10.7)	0	7 (4.8)	0
腹痛	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0	10 (6.7)	0	4 (2.8)	0
筋骨格痛	7 (4.8)	0	5 (3.3)	0	3 (2.0)	0	3 (2.1)	0
上腹部痛	0	0	4 (2.6)	0	4 (2.7)	0	0	0
脾腫	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0

3102 試験において、死亡及び重篤な脾腫及び脾破裂は認められなかった。治験薬の投与中止に至った脾腫及び脾破裂は、プラセボ/G-CSF 群 2/151 例 (1.3%) に認められ、内訳は脾腫及び腹痛各 1 例であり、うち腹痛 1 例は因果関係が否定されなかった。

3101 試験において、死亡及び重篤な脾腫及び脾破裂は認められなかった。治験薬の投与中止に至った脾腫及び脾破裂は、本薬/G-CSF 群 1/150 例 (0.7%) (腹痛) に認められ、因果関係は否定されなかった。

13710 試験において、本薬/G-CSF 群の 2/7 例 (28.6%) (腹痛及び筋骨格痛各 1 例) に脾腫及び脾破裂が認められたが、Grade 3 以上の脾腫及び脾破裂は認められなかった。また、G-CSF 単独群では認められなかった。死亡、重篤及び治験薬の投与中止に至った脾腫及び脾破裂は両群とも認められなかった。

12781 試験において、脾腫及び脾破裂に関連する有害事象は認められなかった。

また、機構は、脾腫及び脾破裂に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。

海外の製造販売後において、本薬/G-CSF 投与により重篤な脾腫及び脾破裂が報告されていることから、当該併用投与した場合に脾臓の腫大が誘発される可能性はある。したがって、添付文書に脾腫に関する情報を記載し、本薬投与中に左上腹部痛や肩甲骨痛又は肩痛を認めた患者では脾臓の状態を確認するよう注意喚起を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

脾腫・脾破裂について、海外の製造販売後において、本薬/G-CSF 投与した場合に重篤な有害事象が認められていることから、白血球数や好中球数を慎重にモニタリングし、加えて、必要に応じて腹部超音波検査等を実施し、脾腫が認められた場合には、本薬の中止を検討する等の十分な注意を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、MM 患者を対象とした 3102 試験及び 13710 試験の成績に基づき「多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植のための G-CSF 製剤との併用による造血幹細胞の末梢血中への動員促進」と設定されていたが、申請後に NHL 患者を対象とした 3101 試験及び 12781 試験の成績が追加提出された。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、本薬の記載内容については、以下のとおりであった。なお、米国 NCI-PDQ (2016 年 5 月 27 日版)、国内の代表的な臨床腫瘍学の教科書の一つである新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015 年) 及び海外の代表的な血液学の教科書の一つである Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA) において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 米国 NCCN ガイドライン (v.3.2016) Multiple myeloma : 従来の方法で APBSCT に必要な細胞数の HSC の採取ができなかった症例に対して本薬を使用することにより、目標細胞数の採取が可能となることが示唆されている。なお、NHL、HL、固形癌等の MM 以外の NCCN ガイドラインに記載されている悪性腫瘍においては、本薬の記載はなかった。
- IMWG によるガイドライン (Leukemia 2009; 23: 1904-12) : 本薬を G-CSF に併用することにより効率的に HSC を採取できる。MM 患者に対する本薬の役割についてはさらなる研究が必要である。
- ASBMT によるガイドライン (Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 295-308) : MM 及び NHL 患者において CD34 陽性細胞数を測定しながらの投与が推奨される。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : HSC 動員不良の MM、NHL、HL の症例に対して本薬を使用し、60～77%の症例で 2×10^6 cells/kg の HSC が採取された。
- Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2010, USA) : HSC 採取に G-CSF 製剤に加えて、GM-CSF、IL-3、トロンボポエチン又は本薬を使用する。
- Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 5th edition (Wiley Blackwell Inc, 2016, UK) : G-CSF 単独投与と比較し、本薬を G-CSF 製剤と併用することにより、APBSCT に必要な HSC 数の採取が可能となる患者の割合が高くなる。1 回目の採取に失敗した患者においても G-CSF 製剤又は動員化学療法後に G-CSF 製剤と本薬を併用投与することにより、APBSCT に必要な HSC 数の採取が可能となる。APBSCT に必要な HSC 数の採取が困難と予測される CD34 陽性細胞数が低値¹⁴⁾ の患者において、G-CSF 製剤又は動員化学療法後の G-CSF 製剤と本薬を併用投与することが推奨される。
- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 (金原出版株式会社、2013 年) : 末梢血 HSC を動員する薬剤の一つである (国内未承認と記載)。

次に、機構は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

APBSCT の適応患者に対して、HSC の末梢血への動員を促進させ、APBSCT に必要な HSC 数の採取の成功率を向上させる、という本薬の臨床上のベネフィットは疾患の種類を問わず共通であると考えますが、APBSCT 適応疾患のうち本薬の投与が推奨される疾患については、診療ガイドラインでの適応、ベネフィット・リスクの観点、臨床試験成績等から疾患ごとに判断されるものと考えます。

末梢血中への HSC の動員不良例では、APBSCT を受けられる機会を逃すリスクがあることを踏まえると、動員不良の回避を最優先すべきと考えます。しかしながら、現在、HSC の動員不良の予測因子として、年齢 (65 歳以上)、広範囲の放射線療法の治療歴、動員不成功の既往等が提唱されているものの、HSC の動員不良を予測する明確な基準は確立していない (Bone Marrow Transplantation 2012; 47: 342-51)。動員不良例に対象を限定していない臨床試験において本薬の有効性及び安全性が確認されたこと、並びに現時点で動員不良患者を特定する明確な基準はないことから、本薬/G-CSF 投与を一次治療で使用すること、又は G-CSF 製剤単独投与下での CD34 陽性細胞数のモニタリング下で、採取効率を上げるために本薬を追加投与することが適切と考えます。

MM 及び NHL 以外の疾患では、HL、AML、小児神経芽腫を含む固形がん等が APBSCT の対象となる (日本造血幹細胞移植学会のガイドライン (2010 年 5 月版) 等)。HL では、海外第 II 相試験 (AMD3100-2106 試験) が実施され、歴史対照の G-CSF 製剤の単独投与と比較して本薬/G-CSF 投与で HSC の動員効率の改善が示唆され、本薬の臨床的ベネフィットが期待できる。AML では、本薬の併用投与により、白血病細胞の動員とアフエレーシス採取物への混入の可能性があるため (7.R.3.6 参照)、リスクの観点から推奨されない。固形がんでは、小児固形がんに対して現在海外臨床試験を実施中であり、成人の固形がんでも使用経験が限定されるため、推奨されない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹⁴⁾ G-CSF 製剤の単独投与又は動員化学療法との併用で G-CSF 製剤を 4～5 日間投与した後の末梢血中の CD34 陽性細胞数が 10～20/ μ L 未満。

本薬/G-CSF 投与が推奨できる疾患は、3102 試験及び 3101 試験で有効性及び安全性が検討された MM 及び NHL であると考えられるものの、下記の点等を考慮すると、MM 及び NHL のみでなく、APBSCT が実施される疾患において、本薬/G-CSF 投与は HSC を動員する薬剤の選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 臨床試験において本薬/G-CSF 投与の安全性が確認されたこと（7.R.3 参照）。
- HSC に発現している CXCR4 と SDF-1 との結合を阻害し、疾患特異的な分子を標的としない本薬の作用機序に基づくと、本薬の効力は、特定の疾患によらず、期待できると考えること。
- APBSCT の対象となる患者の希少性を考慮すると、臨床試験において、HL、固形がん等、疾患ごとに本薬の有効性を評価することは困難であること。

また、3102 試験及び 3101 試験の結果等を踏まえると、HSC の動員不良例に限らず本薬/G-CSF 投与を行うことは可能であり、本薬のベネフィット・リスク、HSC の動員不良の予測因子（年齢、前治療、動員不成功の既往）の有無等を考慮して総合的に適応の可否が判断されるべきと考える。なお、本薬を G-CSF 製剤と併用する必要がある旨については、効能・効果ではなく用法・用量において規定することが適切と考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、3102 試験及び 3101 試験の対象とされた患者の疾患名を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはプレリキサホル 0.24 mg/kg を 1 日 1 回、連日皮下投与する。本剤の投与は、G-CSF 製剤を連日投与した後、G-CSF 製剤との併用において末梢血幹細胞採取終了時まで連日投与する。なお、本剤の投与期間は最大 4 日間とする。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 国内外の臨床試験において、本薬の投与期間は概ね 2～4 日間であったこと。
- 本薬の投与は、G-CSF 製剤を 4 日間連日投与した後、各末梢血幹細胞採取実施 6～12 時間前に行うこと。なお、併用する G-CSF 製剤の用法については該当する製品の添付文書を熟読すること。
- 体重の増加に伴い、本薬の曝露量も増加するが、本薬の用量は 40 mg/日を超えないこと。
- 腎障害のある患者での用量調節の目安（0.16 mg/kg）について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を「G-CSF 製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして 0.24 mg/kg を 1 日 1 回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。」と設定することが適切と判断した。また、以下に示す検討及び 6.R.2 における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を設定することが適切と判断した。

- 本薬の投与は、G-CSF 製剤を 4 日間連日投与した後、各末梢血幹細胞採取実施 9～12 時間前に行う。なお、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

- 本薬の投与期間は4日間までを目安とすること。
- 中等度～高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CrCL）50 mL/分以下）のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、以下の点を踏まえ、本薬の申請用法・用量（本薬 0.24 mg/kg を1日1回、最大4日間連日皮下投与）を設定した旨を説明している。

- 健康成人を対象とした AMD3100-1002 試験において、本薬 0.16 mg/kg と比較して 0.24 mg/kg で末梢血 HSC 数が増加したこと。
- MM 又は NHL 患者を対象とした AMD3100-2101 試験において、G-CSF 製剤と併用した場合に、本薬 0.16 mg/kg と比較して 0.24 mg/kg でアフエレーシス時の HSC 採取量が多かったこと。
- AMD3100-1002 試験、AMD3100-1003 試験及び AMD3100-1004 試験において、単独投与及び G-CSF 製剤と併用した場合の本薬の安全性のプロファイルは、本薬 0.16 mg/kg と 0.24 mg/kg との間で類似していたこと。また、AMD3100-1005 試験において、0.24 mg/kg 群と比較して、0.32 mg/kg 群で有害事象の重症度が高く、錯感覚及び胸部不快感の発現率が高かったこと。
- 3102試験及び3101試験において、G-CSF製剤を4日間導入後に、G-CSF製剤の併用下で本薬0.24 mg/kg を1日1回、HSC採取終了時まで連日皮下投与（最大4日間）した結果、G-CSF製剤の単独投与と比較して、3102試験では2日以内、3101試験では4日以内に目標CD34陽性細胞数に到達した患者の割合が高かったこと（7.R.2.3参照）。
- 本薬の投与時期については臨床試験ごとに異なっていたが（3102試験及び3101試験：アフエレーシス10～11時間前、13710試験及び12781試験：アフエレーシス9～12時間前、AMD3100-2101試験：アフエレーシス実施同日の6時間前）、いずれの臨床試験でも本薬の有効性は示唆されており、利便性を考慮し、本薬の投与はアフエレーシスの6～12時間前と設定したこと。

機構は、本薬の投与期間を4日間と設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の最大投与期間が5日間以上と設定された海外臨床試験¹⁵⁾において、55/425例が5日間以上投与された。これらの試験のうち、MM又はNHL患者を対象とし、5日間以上投与された症例が認められた臨床試験（AMD3100-2105試験）の有効性及び安全性を表35及び36に示す。

表 35 目標 CD34 陽性細胞数に到達した患者の割合（ADM3100-2105 試験）

	例数 (%)			
	5日間未満		5日間以上	
	MM 23例	NHL 14例	MM 3例	NHL 9例
CD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上	23 (100)	13 (92.9)	3 (100)	8 (88.9)
CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上	23 (100)	11 (78.6)	2 (66.7)	2 (22.2)

¹⁵⁾ 最大5回：AMD3100-2103 試験、AMD3100-2104 試験、AMD3100-2105 試験、AMD3100-2106 試験、C201 試験、AMD3100-EU21 試験、MOZ00808 試験
最大7回：AMD3100-2102 試験、AMD3100-2112 試験、AMD3100-EU23 試験

表36 安全性の概要 (ADM3100-2105試験)

	例数 (%)			
	5日間未満		5日間以上	
	MM 23例	NHL 14例	MM 3例	NHL 9例
全有害事象	23 (100)	14 (100)	3 (100)	9 (100)
Grade 3以上の有害事象	6 (26.1)	4 (28.6)	1 (33.3)	3 (33.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (4.3)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (4.3)	1 (7.1)	0	0

5日間以上投与された患者の情報は限定されているが、本薬を5日間投与することでCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kgに到達できた患者が認められた。また、安全性プロファイルについては5日間未満と5日間以上で同様であり、忍容可能と考えられる。しかしながら、下記の理由から、本薬の投与期間は4日間とすることが適切と考える。

- 本薬の投与期間を最大4日間投与とした3102試験、3101試験、13710試験及び12781試験において、4日以内で87～100%の患者はCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kgが採取可能であったこと。
- 本薬/G-CSFを4日間投与しても動員不成功であった3101試験の10例において、休薬後再度本薬/G-CSFの投与によりCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上の採取が可能となった患者が認められ(4/10例(40.0%))、忍容可能であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の推奨用量については、申請者の説明を了承した。

本薬の投与期間については、3102試験、3101試験、13710試験及び12781試験で設定された4日間までと設定することが推奨されると考える。しかしながら、患者数は限られるものの、4日間を超えた本薬の投与又は本薬/G-CSFの再投与によりCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上の採取が可能となった症例も認められることから、本薬を4日間投与してもHSC数が目標採取数まで到達しなかった場合には、本薬の投与継続や休薬後の本薬/G-CSFの再投与等が選択される場合があると考えられ、4日間までに限定する必要性は乏しいと考える。ただし、4日間を超えて本薬を投与したとき、及び休薬後に本薬/G-CSFを再投与したときの有効性及び安全性の情報が限られていることについて、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

本薬の投与時期について、アフエレーシス6時間前に本薬を投与された患者は限られており、有効性及び安全性が十分に検討されているとは言えないと考えられることから、3102試験、3101試験、13710試験及び12781試験で設定された投与時期を本薬の投与時期とすべきと考える。3102試験及び3101試験においては、アフエレーシスの10～11時間前、13710試験及び12781試験においては、アフエレーシス実施の前日夜(9～12時間前)とされたことから、臨床試験における投与時期の設定については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5.2 他のG-CSF製剤との併用について

申請者は、フィルグラスチム以外のG-CSF製剤との併用投与について、以下のように説明している。

本邦において、APBSCTにおけるHSC採取時の動員に対して適応があり、本薬と併用の可能性のあるフィルグラスチム以外のG-CSF製剤として、レノグラスチムがある。MOZ00808試験では、併用するG-

CSF 製剤としてフィルグラスチム（99 例）又はレノグラスチム（15 例）が投与され、当該 G-CSF 製剤間に有効性及び安全性に明らかな差異はないと考えられた（表 37 及び 38）。

表 37 アフェレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上 (MM は 6×10^6 cells/kg 以上) に到達した患者の割合

	例数 (%)					
	フィルグラスチム			レノグラスチム		
	NHL 20 例	HL 2 例	MM 77 例	NHL 5 例	HL 1 例	MM 9 例
CD34 陽性細胞数が目標数に達した患者	10 (50.0)	1 (50.0)	68 (88.3)	2 (40.0)	1 (100)	8 (88.9)

表 38 安全性の概要 (MOZ00808 試験)

	例数 (%)					
	フィルグラスチム			レノグラスチム		
	NHL 20 例	HL 2 例	MM 77 例	NHL 5 例	HL 1 例	MM 9 例
全有害事象	7 (35.0)	1 (50.0)	35 (45.5)	1 (20.0)	0	0
Grade 3 以上の有害事象	0	0	7 (9.1)	1 (20.0)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	1 (1.3)	0	0	0
重篤な有害事象	1 (5.0)	0	4 (5.2)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2 (10.0)	0	0	0	0	0

以上より、本薬はフィルグラスチム以外の G-CSF 製剤との併用投与も可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3102 試験、3101 試験、13710 試験及び 12781 試験においては、併用する G-CSF 製剤としてフィルグラスチムが使用されたため、本薬と併用される G-CSF 製剤としてはフィルグラスチムが推奨される。しかしながら、本薬と他の G-CSF 製剤を併用投与した際の有効性及び安全性の情報は限られているものの、フィルグラスチム又はレノグラスチムを併用投与した際の有効性及び安全性に明らかな差異は認められておらず、また、フィルグラスチムとレノグラスチムの作用機序は同様であり、G-CSF 製剤の種類によらず、本薬の有用性は期待できると考えることから、本薬と併用する G-CSF 製剤をフィルグラスチムに限定する必要性は乏しいと判断した。ただし、本薬の臨床試験において主に使用された G-CSF 製剤はフィルグラスチムである旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.6 小児における開発について

機構は、APBSCT のための HSC の末梢血中への動員促進に対する本薬の小児用法・用量に関する開発状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在、EU では、ユーイング肉腫・軟部組織肉腫、悪性リンパ腫、神経芽腫、脳腫瘍等の小児患者（1 歳以上 18 歳未満）を対象とした MOZ15609/DFI12860 試験を実施中であるが、本邦では本薬の小児患者に対する開発は計画していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外での本薬の小児患者に対する開発計画の情報等を入手した上で、日本人小児患者に対する用法・用量の開発について、遅滞なく対策を講じる必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、臨床試験及び海外での製造販売後の使用経験から重篤な事象等の発現リスクはあるものの、その発現率が極めて低いこと等を考慮し、重点調査項目は設定しない予定である。

調査予定症例数については、プラセボ/G-CSF 群と比較して本薬/G-CSF 群で高い発現率で認められた主な事象である胃腸障害及び浮動性めまいについて、3102 試験及び 3101 試験における発現状況から、これらの事象に対して一定の検出力が担保される例数として 150 例と設定した。

観察期間については、下記の理由から、本薬の投与開始日から 30 日間又は放射線療法若しくは骨髄破壊的化学療法開始前日のいずれか早い日までと設定した。

- 3102 試験及び 3101 試験の本薬/G-CSF 群において認められた副作用の大部分が、動員及びアフエーシス処理期間で発現していたこと。
- 3102 試験及び 3101 試験の動員及びアフエーシス処理以降、APBSCT 後の PMN 及び血小板の生着が認められるまでの期間において、いずれかの試験の本薬/G-CSF 群で発現率が 5%以上であった有害事象（粘膜の炎症、発熱性好中球減少症、悪心及び嘔吐）は、いずれも大量化学療法の副作用として既知の事象であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者における本薬投与時の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、「7.R.3 安全性について」の項に示したとおり、特に注意を要する有害事象が認められることから、重点的に調査する項目の設定は必要と考え、アレルギー反応及び過敏症、白血球増加症、血小板減少症、ILD、心筋梗塞、腫瘍細胞動員並びに脾腫・脾破裂を設定する必要があると考える。調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目に設定する事象の発現状況も考慮した上で、再検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅱ相試験（ACT13710 試験）

有害事象は、本薬/G-CSF 群 6/7 例（85.7%）及び G-CSF 単独群 4/7 例（57.1%）に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 6/7 例（85.7%）及び 2/7 例（28.6%）に認められた。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛（本薬/G-CSF 群 2 例（28.6%）、G-CSF 単独群 0 例）、下痢（本薬/G-CSF 群 2 例（28.6%）、G-CSF 単独群 0 例）、背部痛（本薬/G-CSF 群 5 例（71.4%）、G-CSF 群 0 例）であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、G-CSF 単独群の 1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、食欲減退及び肝機能異常各 1 例 (14.3%) であった。このうち、肝機能異常 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第Ⅱ相試験 (ACT12781 試験)

有害事象は、本薬/G-CSF 群 13/16 例 (81.3%) 及び G-CSF 単独群 12/16 例 (75.0%) に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 12/16 例 (75.0%) 及び 11/16 例 (68.8%) に認められた。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (本薬/G-CSF 群 3 例 (18.8%)、G-CSF 単独群 0 例)、下痢 (本薬/G-CSF 群 3 例 (18.8%)、G-CSF 単独群 1 例 (6.3%))、悪心 (本薬/G-CSF 群 3 例 (18.8%)、G-CSF 単独群 0 例)、背部痛 (本薬/G-CSF 群 9 例 (56.3%)、G-CSF 単独群 8 例 (50.0%))、関節痛 (本薬/G-CSF 群 2 例 (12.5%)、G-CSF 単独群 0 例)、血小板数減少 (本薬/G-CSF 群 4 例 (25.0%)、G-CSF 単独群 1 例 (6.3%)) であった。このうち、下痢 (G-CSF 単独群 1 例)、血小板数減少 (本薬/G-CSF 群 3 例、G-CSF 単独群 1 例) は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、G-CSF 単独群の 1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、低酸素症 1 例 (6.3%) であった。当該事象は、治験治療との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本薬/G-CSF 群の 1/16 例 (6.3%)、G-CSF 単独群の 2/16 例 (12.5%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/G-CSF 群で血小板数減少 1 例 (6.3%)、G-CSF 単独群で低酸素症及び疲労各 1 例 (6.3%) であった。いずれの事象も治験治療との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅰ相試験 (MOZ24211/POP12425 試験)

有害事象は、160 µg/kg 群 5/6 例 (83.3%)、240 µg/kg 群 6 例全例、400 µg/kg 群 6 例全例及びプラセボ群 2/6 例 (33.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 5/6 例 (83.3%)、3/6 例 (50.0%)、5/6 例 (83.3%) 及び 2/6 例 (33.3%) に認められた。

本薬投与群全体で 2 例以上に認められた有害事象は、上気道感染 (160 µg/kg 群 1 例 (16.7%)、240 µg/kg 群 0 例、400 µg/kg 群 1 例 (16.7%)、プラセボ群 0 例)、浮動性めまい (160 µg/kg 群 1 例 (16.7%)、240 µg/kg 群 0 例、400 µg/kg 群 1 例 (16.7%)、プラセボ群 0 例)、下痢 (160 µg/kg 群 1 例 (16.7%)、240 µg/kg 群 0 例、400 µg/kg 群 1 例 (16.7%)、プラセボ群 1 例 (16.7%))、注射部位紅斑 (160 µg/kg 群 2 例 (33.3%)、240 µg/kg 群 0 例、400 µg/kg 群 3 例 (50.0%)、プラセボ群 0 例)、注射部位反応 (160 µg/kg 群 0 例、240 µg/kg 群 3 例 (50.0%)、400 µg/kg 群 1 例 (16.7%)、プラセボ群 0 例)、血管穿刺部位血腫 (160 µg/kg 群 0 例、240 µg/kg 群 0 例、400 µg/kg 群 2 例 (33.3%)、プラセボ群 1 例 (16.7%)) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第Ⅰ相試験 (MOZ00707 試験)

有害事象は、240 µg/kg 群 27/42 例 (64.3%)、400 µg/kg 群 32/45 例 (71.1%)、モキシフロキサシン群 16/43 例 (37.2%) 及びプラセボ群 5/43 例 (11.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有

害事象は、それぞれ 25/42 例 (59.5%)、31/45 例 (68.9%)、14/43 例 (32.6%) 及び 4/43 例 (9.3%) に認められた。

本薬投与群全体で 5 例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい (240 µg/kg 群 8 例 (19.0%)、400 µg/kg 群 12 例 (26.7%)、モキシフロキサシン群 4 例 (9.3%)、プラセボ群 1 例 (2.3%))、頭痛 (240 µg/kg 群 2 例 (4.8%)、400 µg/kg 群 4 例 (8.9%)、モキシフロキサシン群 2 例 (4.7%)、プラセボ群 1 例 (2.3%))、悪心 (240 µg/kg 群 10 例 (23.8%)、400 µg/kg 群 14 例 (31.1%)、モキシフロキサシン群 4 例 (9.3%)、プラセボ群 0 例)、腹痛 (240 µg/kg 群 5 例 (11.9%)、400 µg/kg 群 13 例 (28.9%)、モキシフロキサシン群 1 例 (2.3%)、プラセボ群 0 例)、下痢 (240 µg/kg 群 6 例 (14.3%)、400 µg/kg 群 11 例 (24.4%)、モキシフロキサシン群 1 例 (2.3%)、プラセボ群 0 例)、嘔吐 (240 µg/kg 群 0 例、400 µg/kg 群 7 例 (15.6%)、モキシフロキサシン群 2 例 (4.7%)、プラセボ群 0 例)、顔面感覚鈍麻 (240 µg/kg 群 10 例 (23.8%)、400 µg/kg 群 10 例 (22.2%)、モキシフロキサシン群 0 例、プラセボ群 0 例) であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、400 µg/kg 群の 2/45 例 (4.4%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、起立性低血圧及び失神各 1 例 (2.2%) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (AMD3100-3102 試験)

有害事象は、本薬/G-CSF 群 140/147 例 (95.2%) 及びプラセボ/G-CSF 群 140/151 例 (92.7%) に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 95/147 例 (64.6%) 及び 67/151 例 (44.4%) に認められた。本薬/G-CSF 群で 5%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

表 39 本薬/G-CSF 群で 5%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver. 10.0)	例数 (%)			
	本薬/G-CSF 群 147 例		プラセボ/G-CSF 群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	140 (95.2)	11 (7.5)	140 (92.7)	11 (7.3)
代謝及び栄養障害				
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)
精神障害				
不眠症	10 (6.8)	0	11 (7.3)	0
不安	9 (6.1)	0	6 (4.0)	0
神経系障害				
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
胃腸障害				
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
筋骨格系及び結合組織障害				
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)

SOC PT (MedDRA/J ver. 10.0)	例数 (%)			
	本薬/G-CSF 群 147 例		プラセボ/G-CSF 群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
関節痛	16 (10.9)	0	17 (11.3)	0
四肢痛	8 (5.4)	0	11 (7.3)	0
筋骨格系胸痛	8 (5.4)	0	5 (3.3)	0
全身障害及び投与局所様態				
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

重篤な有害事象は、本薬/G-CSF 群の 4/147 例 (2.7%)、プラセボ/G-CSF 群の 6/151 例 (4.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬/G-CSF 群で不全片麻痺、心房細動、深部静脈血栓症及び骨痛各 1 例 (0.7%)、プラセボ/G-CSF 群で悪心 2 例 (1.3%)、エンテロバクター性菌血症、脱水、激越、筋痙直、頸静脈血栓症、気胸、嘔吐及び骨痛各 1 例 (0.7%) であった。いずれの事象も治験治療との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬/G-CSF 群の 1/147 例 (0.7%)、プラセボ/G-CSF 群の 2/151 例 (1.3%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/G-CSF 群で下痢及び疲労各 1 例 (0.7%)、プラセボ/G-CSF 群では、脾腫、腹痛、悪心及び嘔吐各 1 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/G-CSF 群の下痢 1 例、プラセボ/G-CSF 群の腹痛、悪心及び嘔吐各 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅲ相試験 (AMD3100-3101 試験)

有害事象は、本薬/G-CSF 群 146/150 例 (97.3%) 及びプラセボ/G-CSF 群 138/145 例 (95.2%) に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 98/150 例 (65.3%) 及び 60/145 例 (41.4%) に認められた。本薬/G-CSF 群で 5%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

表 40 本薬/G-CSF 群で 5%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver. 10.0)	例数 (%)			
	本薬/G-CSF 群 150 例		プラセボ/G-CSF 群 145 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	146 (97.3)	11 (7.3)	138 (95.2)	14 (9.7)
代謝及び栄養障害				
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
精神障害				
不眠症	11 (7.3)	0	4 (2.8)	0
神経系障害				
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
血管障害				
潮紅	8 (5.3)	0	5 (3.4)	0
低血圧	9 (6.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0

SOC PT (MedDRA/J ver. 10.0)	例数 (%)			
	本薬/G-CSF 群 150 例		プラセボ/G-CSF 群 145 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害				
下痢	65 (43.3)	1 (0.7)	20 (13.8)	0
悪心	50 (33.3)	0	24 (16.6)	0
口の錯感覚	11 (7.3)	0	13 (9.0)	0
嘔吐	12 (8.0)	0	8 (5.5)	0
鼓腸	11 (7.3)	0	7 (4.8)	0
腹痛	10 (6.7)	0	4 (2.8)	0
腹部膨満	9 (6.0)	0	3 (2.1)	0
皮膚及び皮下組織障害				
寝汗	10 (6.7)	0	4 (2.8)	0
発疹	6 (4.0)	0	8 (5.5)	0
多汗症	8 (5.3)	0	3 (2.1)	1 (0.7)
筋骨格系及び結合組織障害				
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
全身障害及び投与局所様態				
疲労	40 (26.7)	0	33 (22.8)	0
注射部位紅斑	48 (32.0)	0	10 (6.9)	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
疼痛	12 (8.0)	1 (0.7)	15 (10.3)	0
発熱	10 (6.7)	1 (0.7)	8 (5.5)	0
注射部位そう痒感	12 (8.0)	0	1 (0.7)	0

重篤な有害事象は、本薬/G-CSF 群の 8/150 例 (5.3%)、プラセボ/G-CSF 群の 10/145 例 (6.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬/G-CSF 群でカテーテル菌血症、皮膚転移、発熱性好中球減少症、血小板減少症、痙攣、浮動性めまい、低血圧、背部痛及び発熱各 1 例 (0.7%)、プラセボ/G-CSF 群で心房細動 2 例 (1.4%)、菌血症、細菌性敗血症、シュードモナス性敗血症、副鼻腔炎、中枢神経系転移、下腹部痛、急性腎不全及び非心臓性胸痛各 1 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/G-CSF 群の血小板減少症、浮動性めまい及び低血圧各 1 例、プラセボ/G-CSF 群の非心臓性胸痛 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本薬/G-CSF 群の 3/150 例 (2.0%)、プラセボ/G-CSF 群の 3/145 例 (2.1%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/G-CSF 群で中心静脈カテーテル感染、痙攣、錯感覚、眼部腫脹、悪心、腹痛及び下痢各 1 例 (0.7%)、プラセボ/G-CSF 群で心房細動、悪心、嘔吐、骨痛、悪寒、非心臓性胸痛及び発熱各 1 例 (0.7%) であった。このうち、本薬/G-CSF 群の錯感覚、眼部腫脹、悪心、腹痛及び下痢各 1 例、プラセボ/G-CSF 群の心房細動、悪心、嘔吐、非心臓性胸痛及び発熱各 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (AMD3100-1002 試験)

有害事象は、40 µg/kg 群 2/3 例 (66.7%)、80 µg/kg 群 9/10 例 (90.0%)、160 µg/kg 群 5 例全例、240 µg/kg 群 5 例全例及び 80 µg/kg 3 日間反復投与群 3 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 2/3 例 (66.7%)、8/10 例 (80.0%)、5 例全例、5 例全例及び 3 例全例に認められた。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第 I b/II a 相試験 (AMD3100-1003 試験)

有害事象は、本薬 160 µg/kg 群 6 例全例、本薬 160 µg/kg/G-CSF 群 9 例全例、本薬 240 µg/kg/G-CSF 群 6/7 例 (85.7%) 及び G-CSF 群 6/9 例 (66.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 6 例全例、9 例全例、6/7 例 (85.7%) 及び 0 例に認められた。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験 (AMD3100-1004 試験)

有害事象は、MM 患者では 160 µg/kg 群 3 例全例、240 µg/kg 群 4 例全例及び 320 µg/kg 群 3 例全例、NHL 患者では 160 µg/kg 群 2/3 例 (66.7%)、240 µg/kg 群 3 例全例及び 320 µg/kg 群 5 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、MM 患者では 3 例全例、NHL 患者ではそれぞれ 2/3 例 (66.7%)、3 例全例及び 3/5 例 (60.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、MM 患者では 160 µg/kg 群の 1/3 例 (33.3%)、240 µg/kg 群の 1/4 例 (25.0%)、NHL 患者では 320 µg/kg 群の 1/5 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、MM 患者の 160 µg/kg 群でうっ血性心不全/多臓器不全 1 例、240 µg/kg 群で大葉性肺炎/菌血症/尿路感染 1 例、NHL 患者の 320 µg/kg 群で疾患進行 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は、NHL 患者では 320 µg/kg の 1/5 例 (20.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、疾患進行 1 例 (9.1%) であった。当該事象は、治験薬との因果関係が否定された。

7.3.10 海外第 I 相試験 (AMD3100-1005 試験)

有害事象は、240 µg/kg 群 4 例全例及び 320 µg/kg 群 6 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験 (AMD3100-1101 試験)

有害事象は、腎機能正常者 5/6 例 (83.3%)、軽度腎機能障害者 2/5 例 (40.0%)、中等度腎機能障害者 4/6 例 (66.7%) 及び重度腎機能障害者 4/6 例 (66.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 5/6 例 (83.3%)、2/5 例 (40.0%)、4/6 例 (66.7%) 及び 4/6 例 (66.7%) に認められた。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.12 海外第 II 相試験 (AMD3100-2101 試験)

有害事象は、本薬/G-CSF 群 24/25 例 (96.0%) 及び G-CSF 単独群 24/25 例 (96.0%) に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 14/25 例 (56.0%) 及び 2/25 例 (8.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、G-CSF 単独群の 3/25 例 (12.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛、頸静脈血栓症及び血尿各 1 例 (4.0%) であった。いずれの事象も治験治療との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は、本薬/G-CSF 群の 1/25 例 (4.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、菌血症、咳嗽及び咽頭紅斑各 1 例 (4.0%) であった。このうち、菌血症 1 例は治験治療との因果関係が否定されなかった。

7.3.13 海外第Ⅱ相試験 (AMD3100-2102 試験)

有害事象は、19/20 例 (95.0%) に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、18/20 例 (90.0%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、1/20 例 (5.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、多汗症、右脚ブロック及び徐脈各 1 例 (5.0%) であった。いずれの事象も治験治療との因果関係が否定された。

7.3.14 海外第Ⅱ相試験 (AMD3100-2105 試験)

有害事象は、NHL 患者 23 例全例及び MM 患者 26 例全例に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 22/23 例 (95.7%) 及び 18/26 例 (69.2%) に認められた。

重篤な有害事象は、MM 患者の 1/26 例 (3.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、ヘパリン起因性血小板減少症であった。当該事象は、治験治療との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は、NHL 患者の 1/23 例 (4.3%)、MM 患者の 1/26 例 (3.8%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、NHL 患者で血小板減少症及び血液幹細胞採取不十分各 1 例 (4.3%)、MM 患者で不安、うつ病、振戦、呼吸困難、悪心、多汗症及び胸痛各 1 例 (3.8%) であった。いずれの事象も治験治療との因果関係が否定された。

7.3.15 海外第Ⅱ相試験 (AMD3100-C201 試験)

有害事象は、MM 患者 14 例全例及び NHL 患者 8 例全例に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 11/14 例 (78.6%) 及び 6/8 例 (75.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、MM 患者の 2/14 例 (14.3%)、NHL 患者の 1/8 例 (12.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、MM 患者でカテーテル菌血症、カテーテル留置部位出血及びカテーテル留置部位疼痛各 1 例 (7.1%)、NHL 患者でカテーテル留置部位出血 1 例 (12.5%) であった。いずれの事象も治験治療との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.16 海外第Ⅱ相試験 (AMD3100-2112 試験)

有害事象は、NHL 患者 65/66 例 (98.5%)、MM 患者 9/10 例 (90.0%)、HL 患者 20/21 例 (95.2%) 及びその他の患者 3 例全例に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 47/66 例 (71.2%)、4/10 例 (40.0%)、14/21 例 (66.7%) 及び 3 例全例に認められた。

重篤な有害事象は、NHL 患者の 4/66 例 (6.1%)、MM 患者の 1/10 例 (10.0%)、その他の患者の 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、NHL 患者で膵炎、心房細動、カテーテル留置部位感染、中心静脈カテーテル感染及び嚥下性肺炎各 1 例 (1.5%)、MM 患者で不安 1 例 (10%)、その他の患者で腸閉塞 1 例 (33.3%) であった。いずれの事象も治験治療との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.17 海外第Ⅲ相試験 (MOZ00808 試験)

有害事象は、MM 患者 36/90 例 (40.0%)、NHL 患者 8/25 例 (32.0%) 及び HL 患者 1/3 例 (33.3%) に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 18/90 例 (20.0%)、5/25 例 (20.0%) 及び 1/3 例 (33.3%) に認められた。

重篤な有害事象は、MM 患者の 4/90 例 (4.4%)、NHL 患者の 1/25 例 (4.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、MM 患者で心筋梗塞、医療機器関連感染、再発ミエローマ及び深部静脈血栓症各 1 例 (1.1%)、NHL 患者で血中マグネシウム減少 1 例 (4.0%) であった。このうち、心筋梗塞、再発ミエローマ及び血中マグネシウム減少各 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、NHL 患者の 1/25 例 (4.0%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、血中マグネシウム減少 1 例 (4.0%) であった。当該事象は、治験治療との因果関係が否定されなかった。

7.3.18 海外第Ⅲ相試験 (AMD3100-3102-LTF 試験)

本試験では治験薬が投与されなかったため、安全性データは収集されていない。

7.3.19 海外第Ⅲ相試験 (AMD3100-3101-LTF 試験)

本試験では治験薬が投与されなかったため、安全性データは収集されていない。

7.3.20 海外第Ⅳ相試験 (MOZ11809/MS12830 試験)

有害事象は、固定用量 (20 mg) 群 26/30 例 (86.7%) 及び体重換算用量 (0.24 mg/kg) 群 26/31 例 (83.9%) に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 12/30 例 (40.0%) 及び 10/31 例 (32.3%) に認められた。

重篤な有害事象は、体重換算用量群の 3/31 例 (9.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、蜂巣炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、NHL 及び胸水各 1 例 (3.2%) であった。いずれの事象も治験治療との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、APBSCT のための HSC の末梢血中への動員促進に関する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、HSC に発現している CXCR4 と骨髄中の間質細胞に発現している SDF-1 との結合を阻害することにより、骨髄から末梢血中への HSC の動員を促進すると考えられる新有効成分含有医薬品であり、当該目的の薬剤として、臨床的

意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 10 月 18 日

申請品目

[販 売 名]	モゾビル皮下注 24 mg
[一 般 名]	プレリキサホル
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 1 月 27 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AMD3100-3102 試験、以下、「3102 試験」）及び非ホジキンリンパ腫（以下、「NHL」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AMD3100-3101 試験、以下、「3101 試験」）に関する以下の成績等から、MM 及び NHL 患者における自家末梢血幹細胞移植（以下、「APBSCT」）のための造血幹細胞（以下、「HSC」）の末梢血への動員の促進に対するプレリキサホル（以下、「本薬」）の有効性は示されたと判断した。

- 3102 試験及び 3101 試験で主要評価項目とされたアフエレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上及びアフエレーシス 4 日以内で 5×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、プラセボと顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）製剤の併用（以下、「プラセボ/G-CSF」）群と比較して本薬と G-CSF 製剤の併用（以下、「本薬/G-CSF」）群で有意に高かったこと。
- APBSCT に必要な最少数として認知され、副次評価項目としても設定された CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg を達成した患者の割合について、プラセボ/G-CSF 群と比較して本薬/G-CSF 群が高かったこと。
- 目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数について、プラセボ/G-CSF 群と比較して本薬/G-CSF 群で短い傾向が認められたこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、アレルギー反応及び過敏症、血液毒性、間質性肺疾患（以下、「ILD」）、心障害、腫瘍細胞の動員、並びに脾腫及び脾破裂であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の観察や管理、本薬の中止等の適切な対応

がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、APBSCTが実施される疾患において、本薬/G-CSF投与はHSCを動員する薬剤の選択肢の一つとして位置付けられると判断した。また、添付文書の臨床成績の項において、3102試験及び3101試験の対象とされた患者の疾患名を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 現時点で本薬の投与対象疾患を効能・効果で限定する必要はない。しかしながら、本薬の適正使用の観点から、APBSCTに対して十分な知識と経験を持つ医師による慎重な患者選択が行われることが望ましい。
- 小児においてもAPBSCTは実施されており、本邦でも小児患者に対する用法・用量の開発が行われることが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の適応の可否に関して、添付文書の臨床成績の項の内容、HSCの動員不良の予測因子の有無等を十分に理解している医師により判断されるよう、当該内容について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記のように効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意の項等を設定するとともに、小児患者に対する本薬の用法・用量について、本邦においても海外に遅滞なく開発するよう申請者に指示し、申請者は効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意の項等を適切に修正するとともに、小児患者に対する用法・用量の開発について前向きに検討する旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「G-CSF製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして0.24 mg/kgを1日1回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬の投与は、G-CSF製剤を4日間連日投与した後、各末梢血幹細胞採取実施9～12時間前に行う。

なお、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

- 本薬の投与期間は4日間までを目安とすること。
- 中等度～高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CrCL）50 mL/分以下）のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数 150 例、観察期間を本薬の投与開始日から 30 日間又は放射線療法若しくは化学療法開始前日のいずれか早い日までとする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、特に注意を要する有害事象である、アレルギー反応及び過敏症、白血球増加症、血小板減少症、ILD、心筋梗塞、腫瘍細胞動員並びに脾腫・脾破裂を重点調査項目に設定する必要があると考える。
- 調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目に設定する有害事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で、再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬と併用される G-CSF 製剤として、バイオ後続品¹⁶⁾も想定されることから、バイオ後続品との併用時の安全性等についても情報収集する必要がある。
- 本薬投与直前の末梢血 CD34 陽性細胞数は、動員不良の予測因子の一つであり、重要な情報と考えられることから、製造販売後調査において情報収集することが望ましい。

機構は、専門協議における検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目については、機構の指示どおり設定する。
- 調査予定症例数について、3102 試験及び 3101 試験において発現が認められている重点調査項目であるアレルギー反応及び過敏症並びに血小板減少症の発現状況を踏まえて、150 例と設定する。

¹⁶⁾ 既に販売承認を与えられているバイオテクノロジー応用医薬品と同等/同質の医薬品（「バイオ後続品の承認申請について」（平成 21 年 3 月 4 日付け薬食発第 0304004 号））。

- 観察期間について、同様に 3102 試験及び 3101 試験におけるアレルギー反応及び過敏症並びに血小板減少症の発現時期等を踏まえて、本薬の投与開始日から 30 日間又は放射線療法若しくは化学療法開始前日のいずれか早い日までと設定する。
- バイオ後続品¹⁶⁾との併用に関する情報や本薬投与直前の末梢血 CD34 陽性細胞数に関する情報を収集できるよう、調査票を工夫する。

機構は、申請者の説明を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 42 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • アレルギー反応及び過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> • 白血球増加症 • 血小板減少症 • ILD • 心筋梗塞 • 腫瘍細胞動員 • 脾腫・脾破裂 • 腎機能障害患者への投与時の安全性 	<ul style="list-style-type: none"> • 設定なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供

表 43 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	本薬の投与開始日から 30 日間又は放射線療法若しくは化学療法開始前日のいずれか早い日まで
予定症例数	150 例
主な調査項目	重点調査項目：アレルギー反応及び過敏症、白血球増加症、血小板減少症、ILD、心筋梗塞、腫瘍細胞動員並びに脾腫・脾破裂 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、原疾患等）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進

[用法・用量]

G-CSF 製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして 0.24 mg/kg を 1 日 1 回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]

【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤の投与は、G-CSF 製剤を 4 日間連日投与した後、各末梢血幹細胞採取実施 9～12 時間前に行う。なお、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 本剤の投与期間は 4 日間までを目安とすること。
- (3) 中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CLcr）50 mL/分以下）のある患者では、

本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。