KRN125（ジーラスタ®皮下注）

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

協和キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor（顆粒球コロニー形成刺激因子）
SC	Subcutaneous（皮下）
PEG	Polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）

用語の定義

用語	定義
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点（t）までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
CD34	Cluster of Differentiation 34
C_{max}	最高血清中薬物濃度
LLT	MedDRA における下層語
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	MedDRA における基本語
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SOC	MedDRA における器官別大分類
$t_{1/2}$	血清中消失半減期
t_{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

目次

略号及び用語の定義一覧 2
2.5 臨床に関する概括評価 6
1 製品開発の根拠 6
1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景 6
1.1.1 目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点 6
1.1.2 申請医薬品の薬理学的特性 7
1.2 臨床開発計画 7
1.3 GCP遵守に関する記述 8
2 生物薬剤学に関する概括評価 8
3 臨床薬理に関する概括評価 8
3.1 健康成人における薬物動態学的及び薬力学的特性 8
3.1.1 薬物動態（2.7.2.2.1.1） 9
3.1.2 薬物動態–薬力学（2.7.2.2.1.2） 9
3.2 免疫原性（2.7.4.4.5） 10
3.3 QT/QTc間隔に対する影響（2.7.4.4.3） 10
4 有効性の概括評価 11
4.1 有効性評価計画 11
4.1.1 有効性評価に用いた試験の概要（125-101試験）（2.7.3.1.1.1） 11
4.1.2 有効性評価項目（2.7.3.1.1.1） 12
4.1.3 有効性の解析 13
4.2 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性 13
4.2.1 被験者の内訳（2.7.3.3.1.2） 13
4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3.3.1.3） 13
4.3 有効性評価結果 13
4.3.1 主要評価項目（2.7.3.3.2.1） 13
4.3.1.1 Pilotフェーズ（2.7.3.3.2.1.1） 13
4.3.1.2 Evaluationフェーズ（2.7.3.3.2.1.2） 13
4.3.2 副次評価項目（2.7.3.3.2.2） 14
4.3.2.1 CD34陽性細胞数の推移（2.7.3.3.2.2.1） 14
4.3.2.2 白血球数及び好中球数の推移（2.7.3.3.2.2.2） 17
4.3.3 部分集団における結果の比較（2.7.3.3.3） 19
4.3.3.1 末梢血中CD34陽性細胞数20/μL超を達成した被験者の割合（2.7.3.3.3.1） 19
4.3.3.2 末梢血中CD34陽性細胞数の推移（2.7.3.3.3.2） 20
4.3.3.3 白血球数の推移（2.7.3.3.3.3） 20
4.3.3.4 好中球数の推移（2.7.3.3.3.4） 21
4.4 長期投与時における効果の持続、耐薬性（2.7.3.5） 22
4.5 用法及び用量の設定（2.7.3.4） 22

5 安全性の概括評価 24
5.1 安全性評価の計画（2.7.4.1.1.1） 24
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4.1.1.1） 24
5.1.2 安全性の評価方法（2.7.4.1.1.1） 25
5.1.2.1 安全性解析対象集団（2.7.4.1.1.2.2） 25
5.1.2.2 安全性評価項目（2.7.4.1.1.2.2） 25
5.1.2.3 部分集団解析（2.7.4.1.1.2.2） 25
5.1.2.4 リスク評価（2.7.4.1.1.3） 26
5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（1.13.1-3） 27
5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度 27
5.3.1 主な組入れ基準 27
5.3.1.1 対象被験者 27
5.3.1.2 選択基準 27
5.3.1.3 除外基準 28
5.3.2 曝露の状況（2.7.4.1.2.2） 29
5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4.1.3） 29
5.4 有害事象（2.7.4.2） 30
5.4.1 比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4.2.1.1） 30
5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.2） 34
5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3） 34
5.4.4 他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.4） 34
5.4.5 有害事象の部分集団解析 34
5.4.5.1 性別有害事象及び副作用の発現状況（2.7.4.2.1.1.2.2） 34
5.4.5.2 ベースラインの体重別有害事象及び副作用の発現状況（2.7.4.2.1.1.2.3） 35
5.4.5.3 ベースラインのBMI別有害事象及び副作用の発現状況（2.7.4.2.1.1.2.4） 36
5.4.5.4 治験期間中の最大白血球数別有害事象及び副作用の発現状況（2.7.4.2.1.1.2.5） 37
5.4.6 リスク評価（2.7.4.2.1.5.2） 38
5.4.6.1 間質性肺疾患（2.7.4.2.1.5.2.1） 38
5.4.6.2 脾腫・脾破裂（2.7.4.2.1.5.2.2） 38
5.4.6.3 ショック・アナフィラキシー関連事象（2.7.4.2.1.5.2.3） 38
5.4.6.4 急性呼吸窮迫症候群（2.7.4.2.1.5.2.4） 38
5.4.6.5 芽球の増加（2.7.4.2.1.5.2.5） 38
5.4.6.6 毛細血管漏出症候群（2.7.4.2.1.5.2.6） 38
5.4.6.7 骨痛・背部痛等の関連事象（2.7.4.2.1.5.2.7） 38
5.4.6.8 Sweet症候群（2.7.4.2.1.5.2.8） 38
5.4.6.9 皮膚血管炎（2.7.4.2.1.5.2.9） 38
5.4.6.10 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）（2.7.4.2.1.5.2.10） 38
5.4.6.11 二次性悪性腫瘍（2.7.4.2.1.5.2.11） 39
5.4.6.12 重篤な血小板減少（2.7.4.2.1.5.2.12） 39
5.4.6.13 頭痛（2.7.4.2.1.5.2.13） 39
5.4.6.14 AST/ALT上昇（2.7.4.2.1.5.2.14） 39

5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性 39
5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法 40
5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 40
5.6.1 過量投与（2.7.4.5.5） 40
5.6.2 薬物乱用（2.7.4.5.6） 40
5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4.5.7） 40
5.7 市販後の使用経験（2.7.4.6） 40
5.7.1 推定曝露患者数（2.7.4.6.1） 41
5.7.2 使用成績調査（2.7.4.6.2） 41
5.7.3 国内における重篤な副作用の発現状況（2.7.4.6.3） 41
5.7.4 海外における市販後の安全性情報（2.7.4.6.4） 41
6 ベネフィットとリスクに関する結論 42
6.1 治療の背景 42
6.1.1 同種末梢血幹細胞移植の現状 42
6.1.2 現行の同種末梢血幹細胞採取の問題点 42
6.2 ベネフィット 42
6.2.1 単回SC投与で同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞を十分量採取できることが期待される 42
6.2.2 造血幹細胞採取のための入院期間の短縮及び来院回数の削減が期待できる 43
6.3 リスク 43
6.3.1 間質性肺疾患 43
6.3.2 脾腫・脾破裂 44
6.3.3 ショック・アナフィラキシー関連事象 44
6.3.4 急性呼吸窮迫症候群 44
6.3.5 芽球の増加 45
6.3.6 毛細血管漏出症候群 45
6.3.7 骨痛・背部痛等の関連事象 45
6.3.8 Sweet症候群 45
6.3.9 皮膚血管炎 46
6.3.10 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症） 46
6.3.11 二次性悪性腫瘍 46
6.3.12 重篤な血小板減少 46
6.4 ベネフィット・リスク評価 47
7 参考文献 48

2.5 臨床に関する概括評価

1　製品開発の根拠

1.1　申請医薬品の試験を行った科学的背景

1.1.1　目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点

現在、白血病等の悪性腫瘍及び再生不良性貧血等の非腫瘍性血液疾患の治療法のひとつとして造血幹細胞移植が施行されている。主な移植法は同種移植と自家移植である。同胞（兄弟及び姉妹）、同胞以外の血縁者、非血縁者等の自身以外の造血幹細胞の提供者（ドナー）から、造血幹細胞を移植する方法が同種移植であり、自身の造血幹細胞を採取して移植する方法が自家移植である。また、造血幹細胞の由来により、骨髄から造血幹細胞を採取しそれを移植する骨髄移植、末梢血中から造血幹細胞を採取して移植する末梢血幹細胞移植、出産直後の臍帯及び胎盤から採取した造血幹細胞を移植する臍帯血移植に分類される。

末梢血幹細胞移植は、骨髄移植と比較し慢性移植片対宿主病の頻度及び重症度が増加するが、同時に有益な免疫反応である移植片対白血病効果を期待できる[1)]。同種末梢血幹細胞移植では、この利点を生かし、移植前処置を最小限度まで軽減して移植後の移植片対白血病効果を期待する「ミニ移植」が普及した。これにより、同種末梢血幹細胞移植では、従来の骨髄破壊的な移植前処置の毒性の高さから造血幹細胞移植対象外とされていた高齢患者及び臓器障害を有する患者に対しても適応可能となっている。また、同種末梢血幹細胞移植は骨髄移植と異なり、全身麻酔下で行うドナーからの骨髄採取を必要とせず、末梢血中から造血幹細胞を採取できるため、ドナーの身体的負担を軽減できる利点もある。

末梢血幹細胞移植は世界的に標準医療として確立されている。Center for International Blood and Marrow Transplant Research によると、2018 年の米国での 18 歳以上の非血縁者間移植のうち、末梢血幹細胞移植は約 80%を占めている[2)]。The World Marrow Donor Association のデータでも非血縁者間末梢血幹細胞移植は年々増加しており、2016 年時点で非血縁者間移植のうち 60%を超えている[3)]。また、Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group による 2007～2017 年までの調査結果でも同様に増加傾向が認められている[4)]。

本邦における同種末梢血幹細胞移植は 1990 年代後半になって積極的な臨床応用が進み、2000 年 4 月の診療報酬改正で健康保険適用が承認されたことによって、同種骨髄移植の代替法として普及してきた。近年では少子高齢化によって、高齢患者が増加している一方でヒト白血球抗原が比較的適合しやすい同胞のドナーは減少していることから、非血縁者からの同種末梢血幹細胞移植の需要は高まってきている。日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会の全国調査によれば、同種移植を受ける患者の総数は年々増加している[5)]。しかしながら、非血縁者間移植のうちの末梢血幹細胞移植の割合は 2018 年で 8.2%であり、海外と比較するとその割合は低い[6)]。

本邦で非血縁者間同種末梢血幹細胞移植の割合が低い要因の 1 つとして、造血幹細胞採取に伴うドナーの時間的負担が大きく、適合ドナーが初期段階で多く脱落してしまうことが挙げられる。通常、同種末梢血幹細胞移植で健康なドナーから末梢血幹細胞を採取する際は、連日投与型顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）製剤を 1 日 1 回又は 2 回連日皮下（SC）注射して末梢血中へ造血幹細胞を動員し、投与開始後 4～6 日目に血液成分分離装置を用いて造血幹細

胞を採取（アフェレーシス）する[7,8]。採取終了後は穿刺部位や血液検査結果に問題がないかを確認して、ドナーに対する処置及び観察は終了となる。このとき、連日投与型 G-CSF 投与の初日から入院する場合は 4 泊 5 日～6 泊 7 日、通院で行う場合でもアフェレーシスのために 1 泊 2 日～3 泊 4 日の入院が必要となる。2019 年のアンケート調査[9]では、幹細胞提供前にコーディネートを終了したドナーでの終了理由の 43%は仕事への影響、15%が家庭生活への影響であり、造血幹細胞採取にあたっての一連の処置及び観察はドナーにとって社会的な負担が大きいことが示唆されている。こうした背景から、国立研究開発法人日本医療研究開発機構では、平成 30 年度の公募研究事業の 1 テーマとして挙げられた「非血縁者間末梢血幹細胞移植の新規 GVHD 予防法の確立とドナー負担軽減となる新規採取技術の構築」の中で、「ドナー負担軽減に資する新規採取技術の構築」として、特に持続型 G-CSF による末梢血中への造血幹細胞動員の開発研究がテーマに採択されている[10]など、非血縁者間末梢血幹細胞移植におけるドナーの負担軽減に対するニーズは高い。

これまでフィルグラスチム（販売名：「グラン®注射液、同シリンジ」他）をはじめとした連日投与型 G-CSF 製剤は、末梢血幹細胞移植の施行に貢献してきた。しかし、連日投与型 G-CSF 製剤では上述のとおり、連日の投与とそれに伴う入院や通院等がドナーの負担となっている。これらのドナーの負担の軽減は、非血縁ドナーの確保に繋がり、ひいては同種末梢血幹細胞移植を必要とする患者により多くの移植機会を提供するための重要な解決策の 1 つとして期待されている。

1.1.2　申請医薬品の薬理学的特性

KRN125 は、遺伝子組換え技術を用いて大腸菌により製造したヒト G-CSF（一般名：フィルグラスチム（遺伝子組換え））の N 末端に分子量約 20000 のポリエチレングリコール（PEG）を化学的に結合させたものである。タンパク質を PEG 修飾すると、腎臓におけるクリアランスが低下し、プロテアーゼによる加水分解が抑制される。その結果、血中半減期が長くなることが知られており、KRN125 の血中半減期は 2～3 日間と、フィルグラスチムの約 3 時間に比べ延長していることが知られている。そのため、KRN125 では健康成人ドナーから末梢血幹細胞を採取する際に連日投与の必要がなく、ドナーの通院回数の負担軽減が期待できる。

1.2　臨床開発計画

KRN125 は、2014 年 9 月に日本で「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を効能・効果として医薬品製造販売承認され、2014 年 11 月に「ジーラスタ®皮下注 3.6mg」として発売された。

1.1.2項で述べたように、KRN125 の単回 SC 投与により、同種末梢血幹細胞移植を目的とした造血幹細胞の採取におけるドナーの負担の軽減が期待されたことから、健康成人を対象とした第 II 相臨床試験（125-101 試験）を計画し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品医療機器総合機構に対して[redacted]相談を実施した（[redacted]）。その際に、[redacted]、[redacted]について助言を受けた。[redacted]に関しては、被験者の安全を考慮して「少なくとも本試験の Pilot フェーズは入院下で実施し、異常が認められた場合には速やかに適切な処置が行われる体制を構築すること」、「[redacted]のうち、[redacted]については、具体的な数値を設定すること」と助言を受けた。[redacted]については、「[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

[redacted]」と助言を受けた。これらの助言を踏まえ、125-101 試験では、Pilot フェーズにおける入院期間を 3.6 及び 7.2 mg 投与群では本剤投与開始から 5 日間、10.8 mg 投与群では本剤投与開始から 6 日間と設定した。また、主要評価項目である「Day 7 までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL 超を達成した被験者の割合」の閾値及び期待値をそれぞれ 60%及び 90%と仮定し、両側有意水準 5%及び検出力 90%以上を満たすために必要な被験者数として 23 名を Evaluation フェーズに組み入れ、有効性の評価を行うこととした。

125-101 試験は 20[redacted] 年[redacted] 月から開始し、35 名の被験者に KRN125 が投与された。125-101 試験の試験成績を有効性、安全性、薬物動態の評価資料として、また、過去に国内外で実施された健康成人に対する第 I 相臨床試験（国内：KRN125/03-A01 試験、海外：970230 試験）の成績を安全性の参考資料として、同種末梢血幹細胞移植を目的とした造血幹細胞の採取に対する適応追加を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

本申請におけるデータパッケージをTable 1.2-1に示した。

Table 1.2-1　申請データパッケージ

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン及び対照の種類	薬剤、用法及び用量（計画時）	投与被験者数	投与期間	試験報告書の添付場所
125-101 第 II 相 日本	有効性 安全性 薬物動態	単施設、オープン、群逐次増量、単回投与試験	KRN125 3.6、7.2 又は 10.8 mg 単回 SC 投与	Pilot フェーズ： 3.6 mg：6 名 7.2 mg：6 名 Evaluation フェーズ： 7.2 mg：23 名	単回投与	5.3.5.2-1
KRN125/03-A01 第 I 相 日本	薬物動態 薬力学 安全性	単施設、オープン、群逐次増量、単回投与試験	KRN125 30、60 又は 100 μg/kg 単回 SC 投与	30 μg/kg：8 名 60 μg/kg：8 名 100 μg/kg：8 名	単回投与	参考 5.3.3.1-1
970230 第 I 相 海外	安全性 薬力学 薬物動態	単施設、オープン、群逐次増量、単回投与試験	Filgrastim-SD/01（KRN125） 30、60、100 又は 300 μg/kg 単回 SC 投与	30 μg/kg：8 名 60 μg/kg：8 名 100 μg/kg：8 名 300 μg/kg：8 名	単回投与	参考 5.3.3.1-2

1.3　GCP 遵守に関する記述

125-101 試験、KRN125/03-A01 試験、970230 試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時における GCP を遵守し実施された。

2　生物薬剤学に関する概括評価

初回申請以降、原薬及び製剤の製造方法並びに製剤処方の変更は行っておらず、本申請において生物薬剤学試験は実施していない。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　健康成人における薬物動態学的及び薬力学的特性

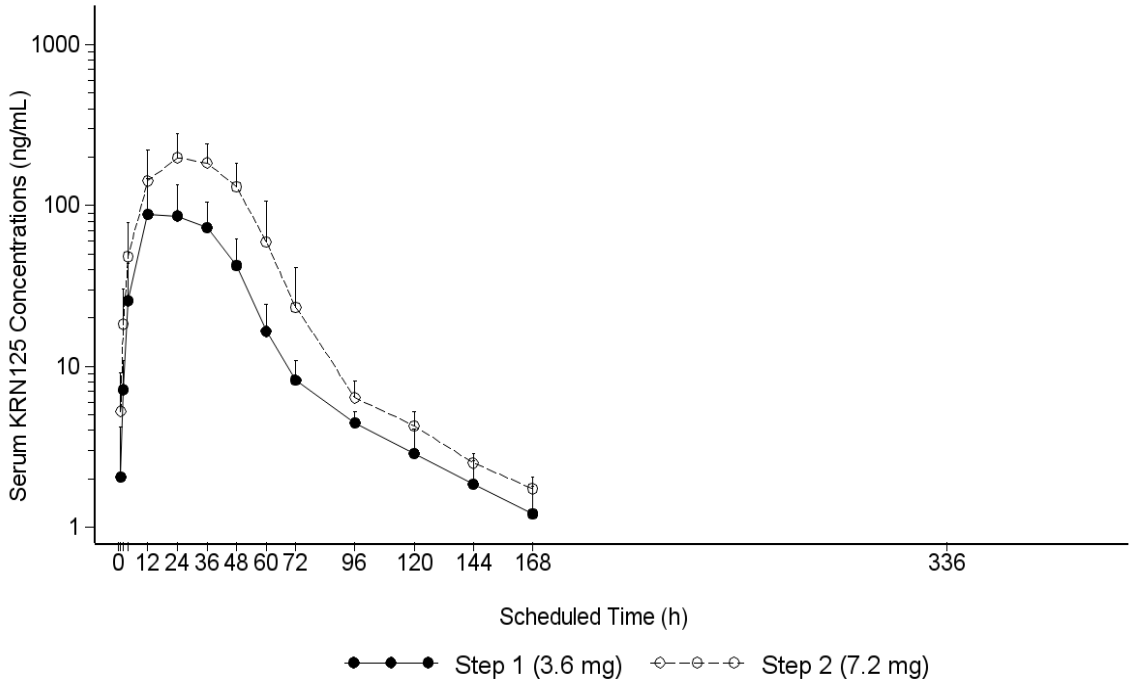
KRN125 の薬物動態学的及び薬力学的特性は、健康成人を対象に国内で実施された 125-101 試験を用いて評価した。

3.1.1 薬物動態（2.7.2.2.1.1）

Pilot フェーズにおいて、KRN125 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN125 濃度推移を Figure 3.1.1-1に示した。

KRN125 3.6 mg 及び 7.2 mg を単回 SC 投与したときの t_{max} の中央値（最小値、最大値）はそれぞれ、18.0（12.0、24.0）時間及び 24.0（12.0、36.0）時間、$t_{1/2}$（平均値±SD、以下同様）はそれぞれ 56.8±20.4 時間及び 51.9±20.1 時間、C_{max} は 92.8±56.7 ng/mL 及び 213±78 ng/mL、AUC_{0-t} は 4100±1900 ng·h/mL 及び 9380±2850 ng·h/mL であった。血清中 KRN125 濃度は投与量の増加に伴い上昇し、C_{max} 及び AUC_{0-t} はともに 2.3 倍に上昇した。

Figure 3.1.1-1 KRN125 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN125 濃度推移（平均値+SD）



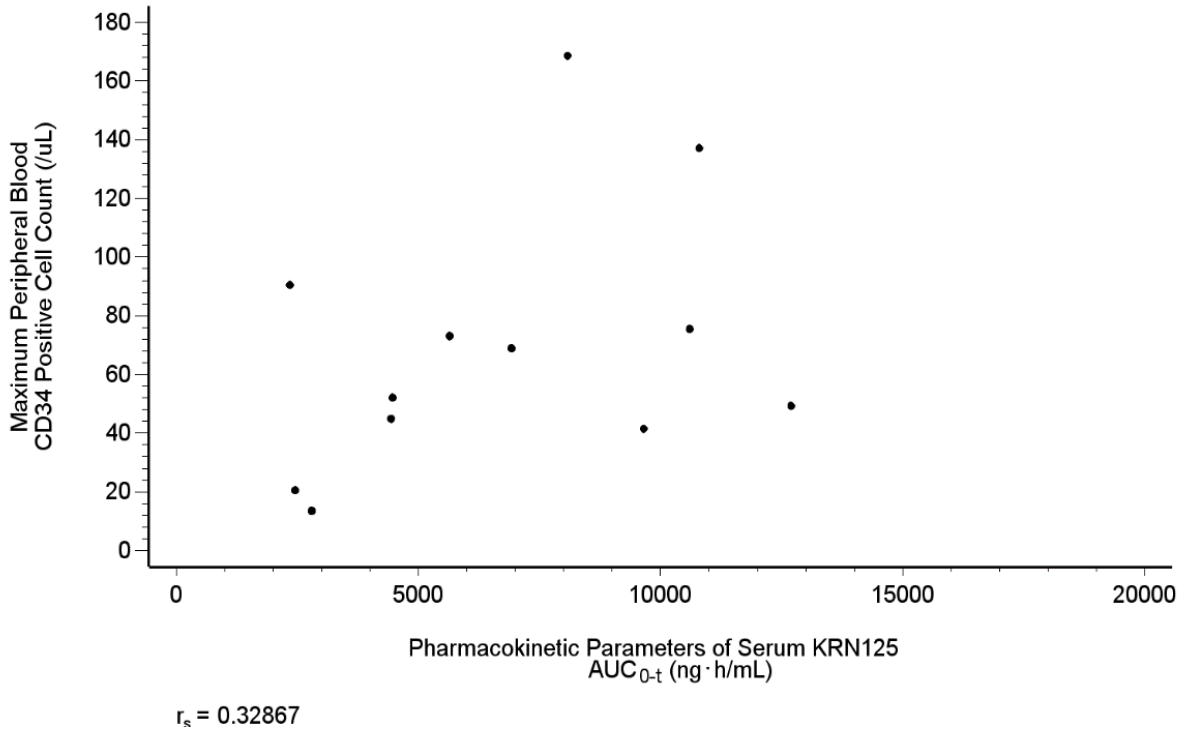
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.2-1

3.1.2 薬物動態−薬力学（2.7.2.2.1.2）

Pilot フェーズにおいて、KRN125 を単回 SC 投与したときの末梢血中 CD34 陽性細胞数の最大値と血清中 KRN125 の AUC_{0-t} の関係をFigure 3.1.2-1に示した。

KRN125 3.6 mg 及び 7.2 mg を単回 SC 投与したときの被験者ごとの AUC_{0-t} は 2340～12700 ng·h/mL であった。被験者数が 12 名と限定的であるが、高曝露が得られている被験者では末梢血中 CD34 陽性細胞数の最大値は高値を示す傾向が認められた。末梢血中 CD34 陽性細胞数の最大値と血清中 KRN125 の C_{max} の関係も同様であった。

Figure 3.1.2-1 KRN125 を単回 SC 投与したときの CD34 陽性細胞数の最大値と血清中 KRN125 AUC_{0-t} の関係



Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.2-4

3.2 免疫原性（2.7.4.4.5）

125-101 試験において抗 KRN125 結合抗体は、スクリーニング試験及び確認試験の 2 段階で評価した。確認試験で陽性となった検体を抗 KRN125 結合抗体陽性と判定し、抗体価の算出、抗 PEG 抗体の測定及び抗 KRN125 中和抗体の測定を実施した。抗 KRN125 結合抗体の測定法、抗体価の算出法及び抗 PEG 抗体の測定法を 2.7.1.1.3.2 に、抗 KRN125 中和抗体の測定法を 2.7.1.1.3.3 に記載した。125-101 試験における測定結果を 2.7.4.4.5 に記載した。

KRN125 投与前に抗 KRN125 結合抗体が陽性であった被験者は、Pilot フェーズのステップ 1（3.6 mg）、ステップ 2（7.2 mg）、Evaluation フェーズ（7.2 mg）でそれぞれ 6 名中 0 名、6 名中 0 名、23 名中 2 名（8.7%）であった。Day 15 に抗 KRN125 結合抗体が陽性であった被験者は、それぞれ 2 名（33.3%）、0 名、4 名（17.4%）であり、KRN125 投与後に抗 KRN125 結合抗体陽性となった被験者はそれぞれ 6 名中 2 名（33.3%）、6 名中 0 名、21 名中 3 名（14.3%）であった。KRN125 投与前も含め、抗 KRN125 結合抗体が陽性であったすべての検体において抗 KRN125 中和抗体は陰性、抗 PEG 抗体は陽性であった。

3.3 QT/QTc 間隔に対する影響（2.7.4.4.3）

本申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドライン Q&A（平成 29 年 5 月 23 日事務連絡）問 6-3 にあるように、KRN125 は高分子タンパク質であり QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャネルには作用しないと考えられることから QT/QTc 評価試験は実施していない。125-101 試験では 12 誘導心電図検査を実施したが、心電図に関する有害事象は発現しなかった。

4　有効性の概括評価

KRN125 の有効性は、健康成人男女を対象に国内で実施された 125-101 試験を用いて評価した。

4.1　有効性評価計画

4.1.1　有効性評価に用いた試験の概要（125-101 試験）（2.7.3.1.1.1）

125-101 試験は、Pilot フェーズ（ステップ 1～3）及び Evaluation フェーズ（ステップ 4）により構成される単施設非盲検試験として実施した。まず、Pilot フェーズのステップ 1 の KRN125 3.6 mg 単回 SC 投与から治験を開始し、ステップごとに有効性及び安全性を評価し、次のステップへ移行した。治験責任医師等は、同意取得後に事前検査を実施し、被験者の適格性を確認した。治験責任医師等は、1 ステップあたり適格性が確認された 6 名の被験者に KRN125 を単回 SC 投与した。ステップ 1～3 では、各ステップのすべての被験者から得られた Day 15 又は中止時までの有害事象、臨床検査値、CD34 陽性細胞数検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、腹部超音波検査等の結果から、治験責任医師、医学専門家、効果安全性評価委員が有効性及び安全性を評価し、その評価結果をもとに、治験依頼者が次ステップへの移行について判断することとした。Pilot フェーズはステップ 3 終了時又は次ステップへの移行が不要又は不適切と判断した時点で終了することとした。ステップ 1 又は 2 で安全性に問題がなく、有効性が十分に認められた場合、次ステップの移行は不要と判断することとした。ステップ 1～3 で白血球数が 100000/μL を超える被験者が複数名認められた場合、脾破裂の有害事象が 1 名以上に認められた場合、医学専門家及び効果安全性評価委員会によって被験者の安全に影響を及ぼすと判断された有害事象が発現した場合は、次ステップへの移行は不適切と判断することとした。Pilot フェーズ終了後、治験依頼者は治験責任医師、医学専門家、効果安全性評価委員会と協議した上で、Evaluation フェーズ（ステップ 4）移行の可否、移行する場合はその投与量を Pilot フェーズで有効性及び安全性が確認された中から決定することとした。

Evaluation フェーズ（ステップ 4）では、治験責任医師等は、同意取得後に事前検査を実施し、被験者の適格性を確認した。治験責任医師等は、適格性が確認された 23 名の被験者に KRN125 を単回 SC 投与した。

【被験者の治験の流れ】

Pilot フェーズ

文書による同意を取得した被験者を対象に、治験薬投与（Day 1）の 4 週間前から 2 日前まで（Day −28～−2）に事前検査を実施し、適格性を確認した。事前検査による適格性が確認された被験者は、ステップ 1 及び 2 では少なくとも Day 1 から Day 5 の検査終了時まで（4 泊 5 日）、ステップ 3 では少なくとも Day 1 から Day 6 まで（5 泊 6 日）、実施医療機関に入所することとした。被験者はステップ 1 及び 2 では Day 5、ステップ 3 では Day 6 に所定の観察・検査が終了し、その結果、経過観察が必要な臨床的な異常が認められず、治験責任医師等が適切であると判断した場合に退所することとした。経過観察が必要とされた場合は、必要な観察・調査・検査を実施し、退所が適切と判断されるまで入所期間を延長することとした。また、被験者は、退所後もステップ 1 及び 2 では Day 6、7、8、15、ステップ 3 では Day 7、8、15 に再来所して、所定の観察・検査を受けることとした。

Evaluation フェーズ

文書による同意を取得した被験者を対象に、治験薬投与（Day 1）の 4 週間前から 2 日前まで（Day −28～−2）に事前検査を実施し、適格性を確認した。事前検査による適格性が確認された被験者は、Day 1 に治験薬投与を受け、その後は規定日（Day 2、3、4、5、6、7、8、10、13、15、29）に再来所して、所定の観察・検査を受けた。なお、治験責任医師等が被験者管理のために必要と判断した場合は、入所させることとした。

4.1.2　有効性評価項目（2.7.3.1.1.1）

KRN125 の有効性の評価に用いた 125-101 試験での有効性評価項目を以下に示した。

主要評価項目

- ベースラインから Day 7 までの、末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超達成の有無

副次評価項目

- ベースラインから、末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/μL を超えるまでの期間
- ベースラインから末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間
- ベースラインから Day 7 までの、末梢血中 CD34 陽性細胞数 10/μL 超達成の有無
- 末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数

【主要評価項目の設定根拠】

125-101 試験の主要評価項目は「ベースラインから Day 7 までの、末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超達成の有無」とした。

一般に同種末梢血幹細胞移植では、健康なドナーに連日投与型 G-CSF 製剤を投与し、その後、血球成分分離装置を用いてアフェレーシスを 1～2 回程度行い、移植に必要とされる末梢血幹細胞を採取する。しかし、アフェレーシスは血管迷走神経反射や一過性の血液量減少による全身倦怠感、四肢のしびれ、めまい、吐き気、嘔吐等の副作用を伴う[7]。このことから、実際のドナーではない健康成人に対し、125-101 試験でアフェレーシスを実施することはリスクが高いと考えた。そのため、125-101 試験ではアフェレーシスは実施せず、末梢血幹細胞数を評価する際の指標として汎用されている末梢血中の CD34 陽性細胞数によって、本剤の有効性を評価することとした。本邦では、移植後速やかな生着を得るためには 2×10^6/kg（レシピエント体重）の CD34 陽性細胞数が必要とされている[7, 22]。2×10^6/kg（レシピエント体重）の CD34 陽性細胞数を採取するには、アフェレーシス時の末梢血中 CD34 陽性細胞数が最低でも 20/μL であることが望ましいと考えられている。European Group for Blood and Marrow Transplantation では、自家末梢血幹細胞移植において、2×10^6/kg（レシピエント体重）の CD34 陽性細胞を採取するにはアフェレーシス実施前の末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL であれば十分としている[11]。また、Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 5th edition では、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/μL 未満のとき、末梢血幹細胞移植に必要な造血幹細胞数の採取は困難な場合がある[12]。更に、国内外の複数の報告においても、末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL 未満のドナーは、十分な造血幹細胞動員ができない poor mobilizer として定義されている[13-16]。これらのことから、125-101 試験では末梢血中 CD34 陽性細胞数が 20/μL 超を達成することの可否で主要な評価を実施することとした。

970230 試験では、末梢血中 CD34 陽性細胞数は 30 μg/kg、60 μg/kg、100 μg/kg、300 μg/kg のいずれの投与量でも投与後 4 日目に最大となった。一方、連日投与型 G-CSF 製剤による動員

を行う場合、末梢血幹細胞採取のタイミングは、添付文書では投与開始後 4～6 日目[17-18]とされている。また、連日投与型 G-CSF 製剤を 4～6 日間投与した場合、末梢血中の CD34 陽性細胞数は G-CSF 投与の 5～6 日目にピークに達し[19-20]、7 日目以降 CD34 陽性細胞数は減少することが報告されている[21]。このことから、125-101 試験では末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超達成の有無をベースラインから Day 7 までの期間で評価することとした。

4.1.3 有効性の解析

125-101 試験の解析方法は 2.7.3.1.2 に示した。

4.2 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性

4.2.1 被験者の内訳（2.7.3.3.1.2）

125-101 試験では Pilot フェーズのステップ 1 及び 2 で各 6 名、Evaluation フェーズで 23 名、治験全体で計 35 名に治験薬が投与され、すべての被験者が PPS に採用された。ステップ 2 までの結果で推奨用量を設定できたため、ステップ 3 は実施しなかった。なお、治験を中止した被験者はいなかった。

4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3.3.1.3）

125-101 試験全体で女性が 35 名中 8 名（22.9%）、男性が 27 名（77.1%）、年齢（平均値±SD、以下同様）が 30.1±8.7 歳、体重が 63.20±7.04 kg、BMI が 22.03±1.92 kg/m^2 であった。

Evaluation フェーズでは、女性が 23 名中 8 名（34.8%）、男性が 15 名（65.2%）、年齢が 30.8±9.6 歳、体重が 62.52±7.43 kg、BMI が 22.20±2.02 kg/m^2 であった。

4.3 有効性評価結果

4.3.1 主要評価項目（2.7.3.3.2.1）

4.3.1.1 Pilot フェーズ（2.7.3.3.2.1.1）

ステップ1（3.6 mg）では、ベースラインからDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者は6名中5名（83.3%）であった。なお、ベースラインからDay 7までに末梢血中CD34陽性細胞数が10/μLを超えた被験者は6名中6名（100%）であった。

ステップ2（7.2 mg）では、ベースラインからDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者は6名中6名（100%）であった。

4.3.1.2 Evaluation フェーズ（2.7.3.3.2.1.2）

Evaluationフェーズ（7.2 mg）では、ベースラインからDay 7までに末梢血中のCD34陽性細胞数が20/μLを超えた被験者は23名中23名（100%）であった。達成した被験者割合の95%信頼区間の下限は85.2%であった。95%信頼区間の下限が閾値として設定した60%を上回ったことから、KRN125 7.2 mgの末梢血中CD34陽性細胞動員に対する有効性が確認された。

4.3.2 副次評価項目（2.7.3.3.2.2）

4.3.2.1 CD34 陽性細胞数の推移（2.7.3.3.2.2.1）

4.3.2.1.1 Pilot フェーズ（2.7.3.3.2.2.1.1）

Pilot フェーズでの末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約をTable 4.3.2.1.1-1に、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移をFigure 4.3.2.1.1-1に示した。

ステップ 1（3.6 mg）では、末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/μL を超えるまでの期間の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 4.0 日（3, 4 日）、末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間の中央値は 5.0 日（4, 5 日）であった。ベースラインの末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は 1.40/μL（1.0, 2.6/μL）であった。治験薬投与後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に増加し、中央値は Day 4 で 42.20/μL（13.1, 69.4/μL）、Day 5 で最大となり 56.90/μL（13.5, 90.5/μL）、Day 6 で 36.40/μL（7.9, 86.7/μL）であった。その後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で 1.45/μL（0.9, 2.3/μL）となり、ベースライン付近まで低下した。

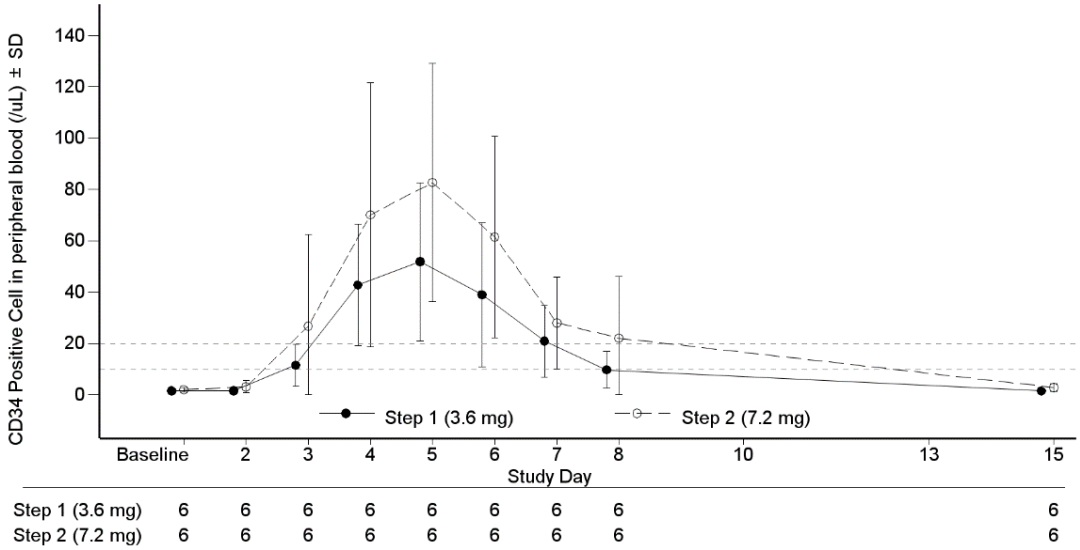
ステップ 2（7.2 mg）では、末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/μL を超えるまでの期間の中央値は 4.0 日（3, 4 日）、末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間の中央値は 5.0 日（4, 5 日）であった。ベースラインの末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は 1.85/μL（1.1, 3.2/μL）であった。治験薬投与後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に増加し、中央値は Day 4 で 56.65/μL（29.9, 168.6/μL）、Day 5 で最大となり 61.55/μL（41.5, 145.4/μL）、Day 6 で 44.10/μL（26.9, 130.9/μL）であった。その後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で 2.25/μL（1.6, 5.0/μL）となり、ベースライン付近まで低下した。

Table 4.3.2.1.1-1 Pilot フェーズでの末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約

		Pilot Phase	
		Step 1 (3.6 mg) N = 6	Step 2 (7.2 mg) N = 6
Duration exceeding 20 /μL for the first time (day)	n	5	6
	Mean	3.6	3.8
	SD	0.5	0.4
	Min	3	3
	Median	4.0	4.0
	Max	4	4
Duration becoming maximum (day)	n	6	6
	Mean	4.8	4.7
	SD	0.4	0.5
	Min	4	4
	Median	5.0	5.0
	Max	5	5
Duration exceeding 20 /μL and becoming maximum (day)	n	5	6
	Mean	4.8	4.7
	SD	0.4	0.5
	Min	4	4
	Median	5.0	5.0
	Max	5	5

If the duration was Day 1, 15 or 29, the value would not be used to the summary.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-4.1

Figure 4.3.2.1.1-1　Pilot フェーズでの末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移（平均値±SD）



The legend under the Study Day of x axis is the number of subjects measured each time point.
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-6.1

4.3.2.1.2　Evaluation フェーズ（2.7.3.3.2.2.1.2）

Evaluation フェーズでの末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約を Table 4.3.2.1.2-1に、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移を Figure 4.3.2.1.2-1に示した。

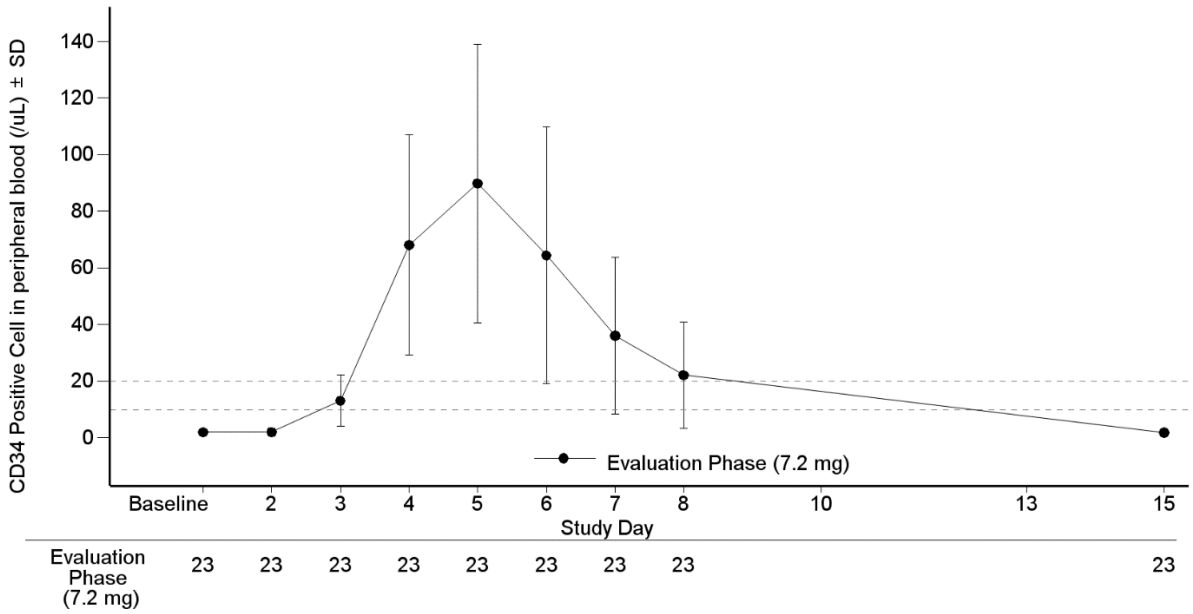
Evaluation フェーズ（7.2 mg）では、末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/μL を超えるまでの期間の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 4.0 日（3, 4 日）、末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間の中央値は 5.0 日（4, 6 日）であった。ベースラインの末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は 1.70/μL（0.6, 4.7/μL）であった。治験薬投与後、末梢血中 CD34 陽性細胞数はおおむね経時的に増加し、中央値は Day 4 で 61.70/μL（21.8, 187.8/μL）、Day 5 で最大となり 85.30/μL（24.1, 258.1/μL）、Day 6 で 52.00/μL（21.2, 225.4/μL）であった。その後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で 1.60/μL（0.8, 4.8/μL）となり、ベースライン付近まで低下した。

Table 4.3.2.1.2-1 Evaluation フェーズでの末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約

		Evaluation Phase (7.2 mg) N = 23
Duration exceeding 20 /μL for the first time (day)	n	23
	Mean	3.7
	SD	0.4
	Min	3
	Median	4.0
	Max	4
Duration becoming maximum (day)	n	23
	Mean	5.0
	SD	0.3
	Min	4
	Median	5.0
	Max	6
Duration exceeding 20 /μL and becoming maximum (day)	n	23
	Mean	5.0
	SD	0.3
	Min	4
	Median	5.0
	Max	6

If the duration was Day 1, 15 or 29, the value would not be used to the summary.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-4.1

Figure 4.3.2.1.2-1 Evaluation フェーズでの末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移（平均値±SD）



The legend under the Study Day of x axis is the number of subjects measured each time point.
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-6.1

4.3.2.2 白血球数及び好中球数の推移（2.7.3.3.2.2.2）

4.3.2.2.1 Pilot フェーズ（2.7.3.3.2.2.2.1）

Pilot フェーズでの白血球数及び好中球数の推移をFigure 4.3.2.1.1-1に示した。

ステップ 1（3.6 mg）では、ベースラインの白血球数の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 4800.0/μL（3300, 5700/μL）であった。治験薬投与後、白血球数は経時的に増加し、中央値は Day 4 で最大となり 41750.0/μL（34300, 51600/μL）であった。その後、白血球数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で 5300.0/μL（1700, 10500/μL）となった。また、ベースラインの好中球数の中央値は 2.4×10^9/L（1×10^9, 3×10^9/L）であった。治験薬投与後、好中球数は経時的に増加し、中央値は Day 4 で最大となり 35.5×10^9/L（31×10^9, 45×10^9/L）であった。その後、好中球数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で 3.4×10^9/L（1×10^9, 9×10^9/L）となり、ベースライン付近まで低下した。

ステップ 2（7.2 mg）では、ベースラインの白血球数の中央値は 5100.0/μL（3000, 6900/μL）であった。治験薬投与後、白血球数は経時的に増加し、中央値は Day 4 で最大となり 46600.0/μL（38600, 68500/μL）であった。その後、白血球数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で 6450.0/μL（4800, 8000/μL）となった。また、ベースラインの好中球数の中央値は 2.7×10^9/L（1×10^9, 4×10^9/L）であった。治験薬投与後、好中球数は経時的に増加し、中央値は Day 4 で最大となり 38.8×10^9/L（32×10^9, 57×10^9/L）であった。その後、好中球数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で 4.4×10^9/L（3×10^9, 6×10^9/L）となり、ベースライン付近まで低下した。

Figure 4.3.2.2.1-1 Pilot フェーズでの白血球数及び好中球数の推移（平均値±SD）

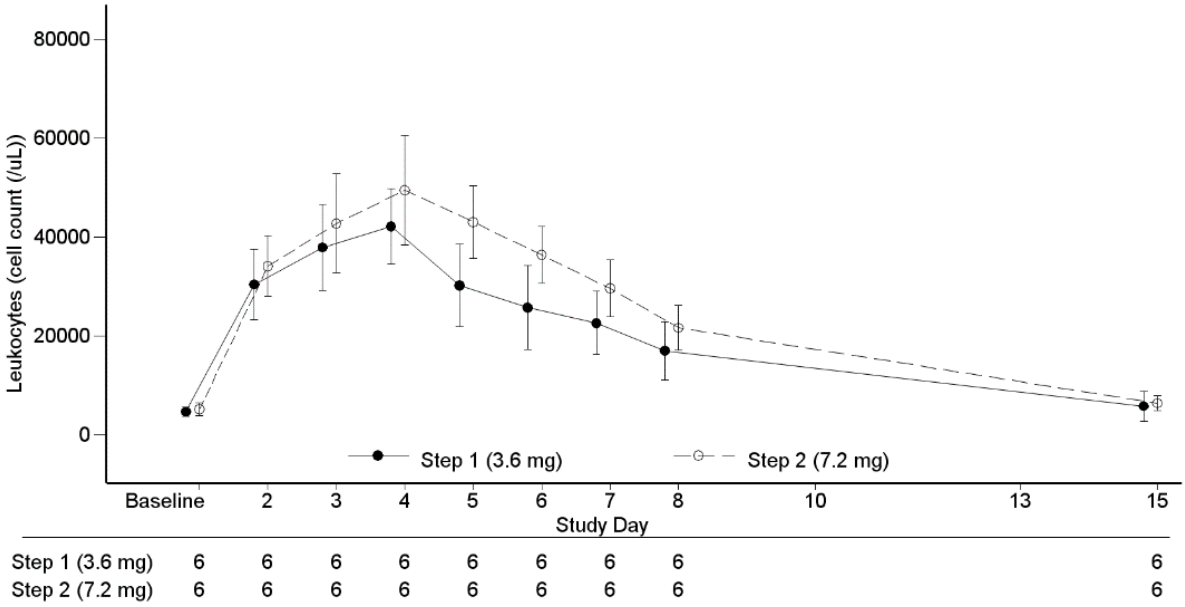
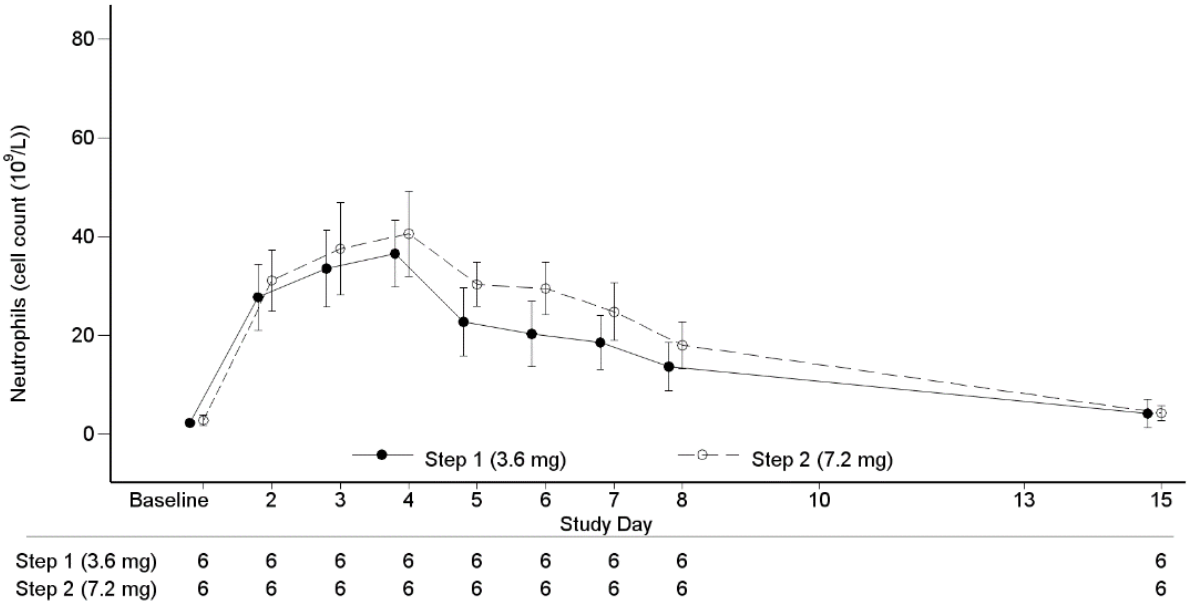


Figure 4.3.2.2.1-1 Pilotフェーズでの白血球数及び好中球数の推移（平均値±SD）
(Continued)



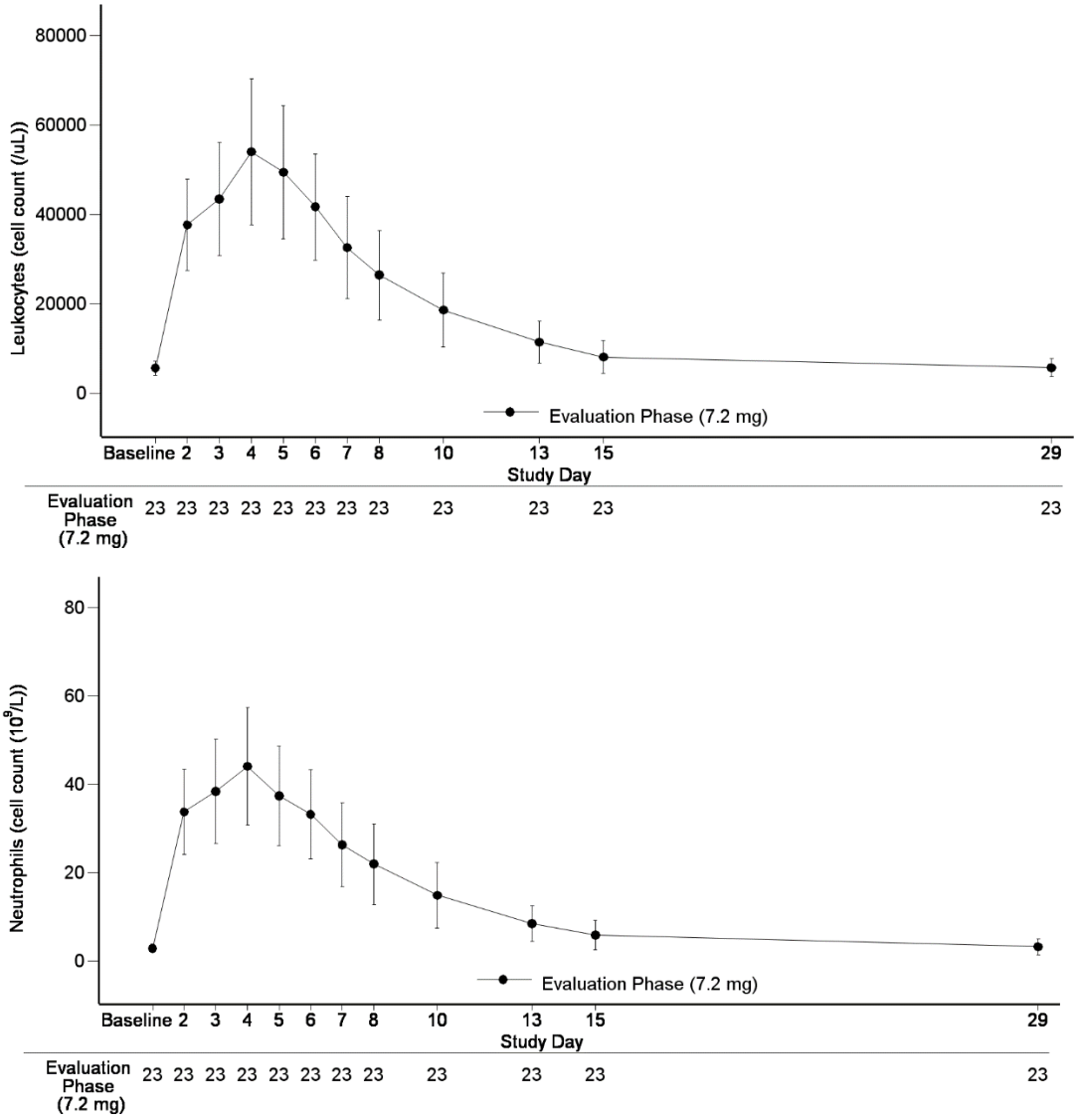
The legend under the Study Day of x axis is the number of subjects measured each time point
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-6.1

4.3.2.2.2 Evaluation フェーズ（2.7.3.3.2.2.2.2）

Evaluation フェーズでの白血球数及び好中球数の推移をFigure 4.3.2.2.2-1に示した。

Evaluation フェーズ（7.2 mg）では、ベースラインの白血球数の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 5400.0/μL（3600, 9800/μL）であった。治験薬投与後、白血球数は経時的に増加し、Day 4 で最大となり 46800.0/μL（29600, 91900/μL）であった。その後、白血球数は経時的に減少し、Day 15 で 6600.0/μL（3500, 18700/μL）、Day 29 で 5500.0（3300, 11600/μL）となった。また、ベースラインの好中球数の中央値は 2.8×10^9/L（2×10^9, 5×10^9/L）であった。治験薬投与後、好中球数は経時的に増加し、Day 4 で最大となり 41.0×10^9/L（23×10^9, 73×10^9/L）であった。その後、好中球数は経時的に減少し、Day 15 で 4.5×10^9/L（2×10^9, 16×10^9/L）、Day 29 で 2.9×10^9/L（1×10^9, 9×10^9/L）となり、ベースラインまで低下した。

Figure 4.3.2.2.2-1　Evaluation フェーズでの白血球数及び好中球数の推移（平均値±SD）



The legend under the Study Day of x axis is the number of subjects measured each time point.
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-6.1

4.3.3　部分集団における結果の比較（2.7.3.3.3）

125-101 試験の Evaluation フェーズの有効性評価項目について、性別、体重別、BMI 別に検討を行った結果を以下に示す。

Evaluation フェーズに登録された女性は 8 名、男性は 15 名であった。125-101 試験に登録された被験者のベースラインの体重の中央値（以下、Median 体重）は 64.10 kg であり、Median 体重未満の被験者は 11 名、Median 体重以上の被験者は 12 名であった。125-101 試験に登録された被験者のベースラインの BMI の中央値（以下、Median BMI）は 22.20 kg/m^2 であり、Median BMI 未満の被験者は 10 名、Median BMI 以上の被験者は 13 名であった。

4.3.3.1　末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合（2.7.3.3.3.1）

いずれの部分集団（性別、体重別、BMI 別）でも、Day 7 までに末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合は 100%であり、差は認められなかった。

4.3.3.2 末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移（2.7.3.3.3.2）

性別では、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移に顕著な差は認められなかった。末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/μL を超えるまでの期間の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は女性で 4.0 日（3, 4 日）、男性で 4.0 日（3, 4 日）であった。末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間の中央値は女性で 5.0 日（5, 6 日）、男性で 5.0 日（4, 5 日）であった。ベースラインの末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は女性で 1.50/μL（0.6, 3.9/μL）、男性で 1.90/μL（0.8, 4.7/μL）であった。治験薬投与後、末梢血中 CD34 陽性細胞数はおおむね経時的に増加し、中央値は Day 5 で最大となり女性が 57.20/μL（24.1, 258.1/μL）、男性が 86.30/μL（44.7, 164.6/μL）であった。その後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に減少し、Day 15 で女性が 1.45/μL（0.8, 3.9/μL）、男性が 1.70/μL（0.8, 4.8/μL）となり、ベースライン付近まで低下した。

体重別では、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移に顕著な差は認められなかった。末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/μL を超えるまでの期間の中央値は Median 体重未満で 4.0 日（3, 4 日）、Median 体重以上で 4.0 日（3, 4 日）であった。末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間の中央値は Median 体重未満で 5.0 日（5, 6 日）、Median 体重以上で 5.0 日（4, 5 日）であった。ベースラインの末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は Median 体重未満で 1.50/μL（0.6, 2.7/μL）、Median 体重以上で 2.05/μL（0.8, 4.7/μL）であった。治験薬投与後、末梢血中 CD34 陽性細胞数はおおむね経時的に増加し、中央値は Day 5 で最大となり Median 体重未満で 77.90/μL（24.1, 121.1/μL）、Median 体重以上で 96.70/μL（38.4, 258.1/μL）であった。その後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に減少し、Day 15 で Median 体重未満が 1.40/μL（0.8, 3.9/μL）、Median 体重以上が 2.20/μL（0.8, 4.8/μL）となり、ベースライン付近まで低下した。

BMI 別では、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移に顕著な差は認められなかった。末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/μL を超えるまでの期間の中央値は Median BMI 未満で 4.0 日（4, 4 日）、Median BMI 以上で 4.0 日（3, 4 日）であった。末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大値に到達するまでの期間の中央値は Median BMI 未満で 5.0 日（5, 5 日）、Median BMI 以上で 5.0 日（4, 6 日）であった。ベースラインの末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は Median BMI 未満で 1.55/μL（0.6, 2.9/μL）、Median BMI 以上で 1.90/μL（0.8, 4.7/μL）であった。治験薬投与後、末梢血中 CD34 陽性細胞数はおおむね経時的に増加し、中央値は Day 5 で最大となり Median BMI 未満で 85.15/μL（53.1, 103.6/μL）、Median BMI 以上で 86.30/μL（24.1, 258.1/μL）であった。その後、末梢血中 CD34 陽性細胞数は経時的に減少し、Day 15 で Median BMI 未満が 1.30/μL（0.8, 2.1/μL）、Median BMI 以上が 2.30/μL（0.8, 4.8/μL）となり、ベースライン付近まで低下した。

4.3.3.3 白血球数の推移（2.7.3.3.3.3）

性別では、白血球数の推移に顕著な差は認められなかった。ベースラインの白血球数の中央値は女性で 5900.0/μL（3600, 8100/μL）、男性で 5300.0/μL（3900, 9800/μL）であった。治験薬投与後、白血球数の中央値は経時的に増加し、女性では Day 4、男性では Day 5 で最大となり、それぞれ 53100.0/μL（40200, 91900/μL）、46100.0/μL（31200, 75600/μL）であった。その後は経時的に減少し、中央値は Day 15 で女性が 6150.0/μL（3500, 11700/μL）、男性が 7500.0/μL（4100, 18700/μL）、Day 29 で女性が 5300.0/μL（3500, 11600/μL）、男性が 5500.0/μL（3300, 9200/μL）となり、それぞれベースライン付近まで低下した。

体重別では、白血球数の推移に顕著な差は認められなかった。ベースラインの白血球数の中央値は Median 体重未満で 5900.0/μL（3600, 9800/μL）、Median 体重以上で 5250.0/μL（3600, 8100/μL）であった。治験薬投与後、白血球数の中央値は経時的に増加し、Median 体重未満では Day 4、Median 体重以上では Day 5 で最大となり、それぞれ 51500.0/μL（29600, 87800/μL）、48050.0/μL（31200, 89000/μL）であった。その後は経時的に減少し、中央値は Day 15 で Median 体重未満が 7500.0/μL（3500, 12200/μL）、Median 体重以上が 6400.0/μL（4100, 18700/μL）、Day 29 で Median 体重未満が 5400.0/μL（3500, 11600/μL）、Median 体重以上が 5550.0/μL（3300, 8400/μL）となり、それぞれベースライン付近まで低下した。

BMI 別では、白血球数の推移に顕著な差は認められなかった。ベースラインの白血球数の中央値は Median BMI 未満で 5800.0/μL（3600, 9800/μL）、Median BMI 以上で 5400.0/μL（3600, 8100/μL）であった。治験薬投与後、白血球数の中央値は経時的に増加し、Day 4 で最大となり、それぞれ 60600.0/μL（29600, 87800/μL）、46500.0/μL（34300, 91900/μL）であった。その後、白血球数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で Median BMI 未満が 7050.0/μL（3500, 13500/μL）、Median BMI 以上が 6200.0/μL（4100, 18700/μL）、Day 29 で Median BMI 未満が 5450.0/μL（3500, 9200/μL）、Median BMI 以上が 5600.0/μL（3300, 11600/μL）となった。

4.3.3.4 好中球数の推移（2.7.3.3.3.4）

性別では、好中球数の推移に顕著な差は認められなかった。ベースラインの好中球数の中央値は女性で 2.7×10^9/L（2×10^9, 4×10^9/L）、男性で 2.8×10^9/L（2×10^9, 5×10^9/L）であった。治験薬投与後、好中球数の中央値は経時的に増加し、Day 4 で最大となり、それぞれ 43.5×10^9/L（35×10^9, 73×10^9/L）、36.7×10^9/L（23×10^9, 71×10^9/L）であった。その後は経時的に減少し、中央値は Day 15 で女性が 4.1×10^9/L（2×10^9, 8×10^9/L）、男性が 5.5×10^9/L（2×10^9, 16×10^9/L）、Day 29 で女性が 3.0×10^9/L（2×10^9, 9×10^9/L）、男性が 2.9×10^9/L（1×10^9, 6×10^9/L）となり、それぞれベースライン付近まで低下した。

体重別では、好中球数の推移に顕著な差は認められなかった。ベースラインの好中球数の中央値は Median 体重未満で 2.9×10^9/L（2×10^9, 5×10^9/L）、Median 体重以上で 2.6×10^9/L（2×10^9, 5×10^9/L）であった。治験薬投与後、好中球数の中央値は経時的に増加し、Day 4 で最大となり、それぞれ 42.7×10^9/L（23×10^9, 71×10^9/L）、40.9×10^9/L（25×10^9, 73×10^9/L）であった。その後、好中球数はおおむね経時的に減少し、中央値は Day 15 で Median 体重未満が 5.5×10^9/L（2×10^9, 9×10^9/L）、Median 体重以上が 4.2×10^9/L（2×10^9, 16×10^9/L）、Day 29 で Median 体重未満が 2.7×10^9/L（2×10^9, 9×10^9/L）、Median 体重以上が 3.0×10^9/L（1×10^9, 6×10^9/L）となり、それぞれベースライン付近まで低下した。

BMI 別では、好中球数の推移に顕著な差は認められなかった。ベースラインの好中球数の中央値は Median BMI 未満で 2.7×10^9/L（2, 5×10^9/L）、Median BMI 以上で 2.8×10^9/L（2×10^9, 5×10^9/L）であった。治験薬投与後、好中球数の中央値は経時的に増加し、Day 4 で最大となり、それぞれ 47.4×10^9/L（2×10^9, 71×10^9/L）、40.9×10^9/L（25×10^9, 73×10^9/L）であった。その後、好中球数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で Median BMI 未満が 5.0×10^9/L（2×10^9, 11×10^9/L）、Median BMI 以上が 3.8×10^9/L（2×10^9, 16×10^9/L）、Day 29 で Median BMI 未満が 3.0×10^9/L（2×10^9, 6×10^9/L）、Median BMI 以上が 2.9×10^9/L（1×10^9, 9×10^9/L）となり、それぞれベースライン付近まで低下した。

4.4 長期投与時における効果の持続、耐薬性（2.7.3.5）

KRN125 は健康成人の末梢血幹細胞の動員を目的に単回 SC 投与されることから、長期投与による検討は実施していない。

4.5 用法及び用量の設定（2.7.3.4）

125-101 試験の用法及び用量は、過去に海外で実施された KRN125 の試験での CD34 陽性細胞採取実績、国内外の「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」の適応における KRN125 の承認用量、国内外で実施された KRN125 の臨床試験成績から得られた安全性情報に基づき、KRN125 3.6 mg、7.2 mg、10.8 mg の単回 SC 投与と設定し、推奨用量を検討した。

125-101 試験では、Pilot フェーズのステップ 1 で KRN125 3.6 mg を 6 名に、ステップ 2 で KRN125 7.2 mg を 6 名に単回 SC 投与した。

Pilot フェーズのステップ 1（3.6 mg）では、ベースラインから Day 7 までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL を超えた被験者は 6 名中 5 名（83.3%）であった。末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は Day 5 で最大となり、56.90/μL（13.5, 90.5/μL）であった。有害事象は 6 名中 6 名（100%）に発現した。すべての事象は副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象は発現せず、「脾破裂」の発現や白血球数増加（100000/μL 以上）等の臨床的に重要な所見はみられなかった。以上のことから、被験者の安全に大きな懸念はないと判断し、KRN125 7.2 mg での有効性及び安全性の検討へ移行した。

ステップ 2（7.2 mg）では、ベースラインから Day 7 までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL を超えた被験者は 6 名中 6 名（100%）であった。末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は Day 5 で最大となり、61.55/μL（41.5, 145.4/μL）であった。末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大となった時点は Day 4 が 2 名、Day 5 が 4 名であった。有害事象は 6 名中 6 名（100%）に発現した。すべての事象は副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象は発現せず、「脾破裂」の発現や白血球数増加（100000/μL 以上）等の臨床的に重要な所見はみられなかった。KRN125 7.2 mg を投与された被験者 6 名すべての末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL を超えたこと、臨床検査値変動を含めた有害事象の発現状況から、これ以上の用量での検討は不要とし、推奨用量は 7.2 mg と設定した。

Pilot フェーズで設定した推奨用量（7.2 mg）の妥当性を確認するため、Evaluation フェーズでは KRN125 7.2 mg を 23 名に単回 SC 投与した。Evaluation フェーズでは、ベースラインから Day 7 までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL を超えた被験者は 23 名中 23 名（100%）であった。達成した被験者割合の 95%信頼区間の下限は 85.2%であり、これは治験実施計画時に閾値として設定した 60%を上回ったことから、KRN125 7.2 mg の末梢血中 CD34 陽性細胞動員に対する有効性が確認された。末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は Day 5 で最大となり、85.30/μL（24.1, 258.1/μL）であった。末梢血中 CD34 陽性細胞数が最大となった時点は Day 4 が 1 名、Day 5 が 21 名、Day 6 が 1 名であった。有害事象は 23 名中 23 名（100%）に発現した。Evaluation フェーズ（7.2 mg）で発現した有害事象は、各 1 名に発現した「上腹部痛」及び「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象は発現せず、「脾破裂」の発現や白血球数増加（100000/μL 以上）等の臨床的に重要な所見はみられなかった。

以上のことから、末梢血中 CD34 陽性細胞数を指標とした有効性の評価により、健康成人に対し KRN125 7.2 mg を単回 SC 投与することで同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞を十

分量採取できることが示唆され、日本人の健康成人に対する安全性にも懸念がないと考えられた。また、KRN125 7.2 mg を投与された被験者の CD34 陽性細胞数は Day 4～6 で最大となった。

これらを踏まえ、同種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における用法及び用量、用法及び用量に関連する注意を以下のように設定した。

【用法及び用量】

通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mg を 1 回皮下投与する。

【用法及び用量に関連する注意】

本剤投与日を 1 日目として、末梢血幹細胞採取は 4～6 日目に施行する。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画（2.7.4.1.1.1）

KRN125 の安全性は、健康成人男女を対象に国内で実施された 125-101 試験を用いて評価した。また、健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験である KRN125/03-A01 試験及び健康成人男女を対象とした海外第 I 相試験である 970230 試験を安全性評価の参考資料とした。これら第 I 相臨床試験は 125-101 試験とは KRN125 の用量が異なり、KRN125/03-A01 試験では KRN125 30 μg/kg、60 μg/kg、100 μg/kg を単回 SC 投与、970230 試験では KRN125 30 μg/kg、60 μg/kg、100 μg/kg、300 μg/kg を単回 SC 投与している。

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4.1.1.1）

1）125-101 試験

125-101 試験（5.3.5.2-1）は健康成人男女を対象とした、第 II 相、単施設、オープン、群逐次増量、単回投与試験として実施した。主要目的は健康成人に KRN125 を単回 SC 投与した際に末梢血中に動員される CD34 陽性細胞数を指標に、同種末梢血幹細胞移植を目的とした造血幹細胞の採取に対する KRN125 の推奨用量を決定し、推奨用量での有効性及び安全性を評価することとした。125-101 試験は、推奨用量を検討するステップ 1～3 までの Pilot フェーズ、推奨用量での有効性及び安全性を確認する Evaluation フェーズで構成した。

Pilot フェーズでは、治験薬投与日を Day 1 として 3.6 mg、7.2 mg、10.8 mg を単回 SC 投与し、Day 15 まで所定の観察・検査を実施し、経過観察が必要な臨床的な異常が認められなければ治験を終了することとした。Evaluation フェーズでは前述の 3 用量から選択した推奨用量を Day 1 に単回 SC 投与し、Day 29 まで所定の観察・検査を実施し、経過観察が必要な臨床的な異常が認められなければ治験を終了することとした。

2）KRN125/03-A01 試験（参考 5.3.3.1-1）

KRN125/03-A01 試験では、健康成人男性を対象に、KRN125 30 μg/kg、60 μg/kg、100 μg/kg を単回 SC 投与したときの薬物動態、薬力学、安全性を評価した。試験デザインは、単施設、オープン、群逐次増量、単回投与試験とした。KRN125/03-A01 試験では、KRN125 30 μg/kg、60 μg/kg、100 μg/kg を各 8 名に投与した。

3）970230 試験（参考 5.3.3.1-2）

970230 試験では、健康成人男性を対象に、KRN125 30 μg/kg、60 μg/kg、100 μg/kg、300 μg/kg を単回 SC 投与したときの安全性、薬力学、薬物動態を評価した。試験デザインは、単施設、オープン、群逐次増量、単回投与試験とした。970230 試験では、KRN125 30 μg/kg、60 μg/kg、100 μg/kg、300 μg/kg を各 8 名に投与した。

5.1.2 安全性の評価方法（2.7.4.1.1.1）

有害事象及び副作用の定義、収集方法、使用した有害事象の辞書及び解析方法の詳細は2.7.4.1.1.2 項に示した。

5.1.2.1 安全性解析対象集団（2.7.4.1.1.2.2）

1）125-101 試験

登録適格被験者のうち、治験薬の投与を 1 度も受けていない被験者を除いた集団を安全性解析対象集団と定義し、この集団を対象に安全性の解析を実施した。

2）KRN125/03-A01 試験（参考 5.3.3.1-1）

登録適格被験者のうち、治験薬の投与を 1 度も受けていない被験者を除いた集団を安全性解析対象集団と定義し、この集団を対象に安全性の解析を実施した。

3）970230 試験（参考 5.3.3.1-2）

治験薬を投与された被験者を対象に安全性の解析を実施した。

5.1.2.2 安全性評価項目（2.7.4.1.1.2.2）

1）125-101 試験

有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」と定義した。また、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験中止に至った事象を「他の重要な有害事象」と定義した。

すべての有害事象名は症例報告書記載名をもとに MedDRA version 23.1 の LLT へ読み替え、対応する PT 及び SOC とともに表示した。同一被験者が、同一 SOC 及び同一 PT の有害事象を複数件発現した場合は、最も重い重症度の事象を集計し、発現被験者数は 1 名として扱った。

2）KRN125/03-A01 試験（参考 5.3.3.1-1）

有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」と定義した。また、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験中止に至った事象を「他の重要な有害事象」と定義した。

すべての有害事象名は症例報告書記載名をもとに MedDRA version 6.1 の LLT へ読み替え、対応する PT 及び SOC とともに表示した。同一被験者が複数回の同一有害事象を発現した場合、因果関係別発現被験者数の集計は最も関連性のある因果関係を、重症度別発現被験者数の集計は最も程度の重い重症度を用いて行った。

3）970230 試験（参考 5.3.3.1-2）

有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」と定義した。

970230 試験の有害事象は症例報告書記載名をもとにコード化され集計されているが、MedDRA によるコード化は実施していない。

5.1.2.3 部分集団解析（2.7.4.1.1.2.2）

125-101 試験では、安全性解析対象集団を対象に以下に示す部分集団で解析を行った。

- 性別（女、男）
- 体重別（ベースライン体重が Median 未満、以上）

- BMI 別（ベースライン BMI が Median 未満、以上）
- 白血球数別（治験期間中の最大白血球数が 50000/μL 未満、以上）

5.1.2.4 リスク評価（2.7.4.1.1.3）

125-101 試験では、KRN125 の薬理作用並びに非臨床試験及び臨床試験の安全性情報から、間質性肺疾患、脾腫・脾破裂、ショック・アナフィラキシー関連事象、急性呼吸窮迫症候群、芽球の増加、毛細血管漏出症候群、骨痛・背部痛等の関連事象、Sweet 症候群、皮膚血管炎、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）、二次性悪性腫瘍、重篤な血小板減少、頭痛、AST/ALT 上昇に着目した。各リスク評価の集計方法は以下のとおりである。

1）間質性肺疾患

MedDRA version 23.1 の SMQ「間質性肺疾患（狭域）」に属する PT を集計した。

2）脾腫・脾破裂

MedDRA version 23.1 の PT「肝脾腫大」、「脾腫」、「脾破裂」を集計した。

3）ショック・アナフィラキシー関連事象

MedDRA version 23.1 の SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に属する PT を集計した。

4）急性呼吸窮迫症候群

MedDRA version 23.1 の PT「急性呼吸窮迫症候群」、「急性呼吸不全」、「呼吸不全」を集計した。

5）芽球の増加

MedDRA version 23.1 の PT「芽球発症」、「後骨髄球数増加」、「骨髄芽球百分率増加」、「芽球細胞陽性」、「芽球細胞数増加」、「骨髄球存在」を集計した。

6）毛細血管漏出症候群

MedDRA version 23.1 の PT「毛細血管漏出症候群」を集計した。

7）骨痛・背部痛等の関連事象

MedDRA version 23.1 の PT「背部痛」及び「骨痛」を集計した。

8）Sweet 症候群

MedDRA version 23.1 の PT「急性熱性好中球性皮膚症」及び「好中球性皮膚症」を集計した。

9）皮膚血管炎

MedDRA version 23.1 の PT「皮膚血管炎」及び「蕁麻疹様血管炎」を集計した。

10）大型血管炎

MedDRA version 23.1 の PT「大動脈炎」、「動脈炎」、「高安動脈炎」、「側頭動脈炎」、「大動脈壁肥厚」を集計した。

11）二次性悪性腫瘍

MedDRA version 23.1 の PT「急性白血病」、「急性単球性白血病」、「急性骨髄性白血病」、「血管中心性リンパ腫」、「乳癌」、「白血病」、「リンパ腫」、「骨髄異形成症候群」、「悪性新生物」、「セミノーマ」、「皮膚白血病」、「肺の悪性新生物」、「脳新生物」、「非小細胞肺癌」を集計した。

12）重篤な血小板減少

MedDRA version 23.1 の SMQ「造血障害による血小板減少症（狭域）」に属する PT を集計した。

13）頭痛

MedDRA version 23.1 の PT「頭痛」を集計した。

14）AST/ALT 上昇

MedDRA version 23.1 の PT「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」を集計した。

5.2　動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（1.13.1-3）

2014 年 9 月に「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を適応症として製造販売承認申請を実施して以降、動物を用いた試験及び製品の品質に関連する試験は実施していない。

5.3　安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

5.3.1　主な組入れ基準

125-101 試験、KRN125/03-A01 試験、970230 試験の主な組入れ基準を以下に示した。

5.3.1.1　対象被験者

125-101 試験は健康成人男女、KRN125/03-A01 試験は健康成人男性、970230 試験は健康成人男女を対象被験者とした。

5.3.1.2　選択基準

125-101 試験、KRN125/03-A01 試験、970230 試験の選択基準をTable 5.3.1.2-1に示した。

Table 5.3.1.2-1　125-101 試験、KRN125/03-A01 試験、970230 試験の選択基準

選択基準		
125-101 試験	KRN125/03-A01 試験	970230 試験
• 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている者 • 同意取得時の年齢が 20 歳以上 55 歳以下の日本人 • 事前検査時の体重が、40 kg 以上 80 kg 以下の女性、45 kg 以上 80 kg 以下の男性	• 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の健康男性 • 抗 HIV 抗体、HBs 抗原及び抗 HCV 抗体の検査結果が陰性である者 • スクリーニング検査時の BMI（kg/m^2）が 18.5 以上 25 未満である者 • 被験者本人からの文書による同意が得られている者	• 男性、又は妊娠していない若しくは授乳中ではない女性。女性の場合、永久的な避妊術を受けた女性、閉経後 1 年以上経過していること、又は本治験登録前 3 ヵ月以上継続して適切な避妊を行っている者。妊娠可能な女性は、本治験登録前の血清妊娠検査が陰性である者 • 抗 HIV 抗体、HBs 抗原の検査結果が陰性である者 • 年齢が 18 歳以上 45 歳以下である者 • 体重が理想体重の 15%以内である者 • 既往歴及び身体所見から健康であると判断されている者 • 被験者本人からの文書による同意が得られている者

5.3.1.3　除外基準

1）125-101 試験

125-101 試験の主な除外基準を以下に示した。

- 治療を必要とする現病歴を有する、又は治験責任医師等により本治験に不適当と判断された既往症（例：重大な神経系、肝、腎、内分泌系、心血管系、血液系、消化管系、呼吸器系及び代謝系の疾患、悪性腫瘍）を有する者
- 白血球増多又は血小板増多等、骨髄増殖性疾患が疑われる者
- 精神疾患の既往歴又は現病歴を有する者
- アルコール若しくは薬物依存症の者又は事前検査の乱用薬物検査で全項目陰性とならなかった者
- 薬物アレルギーの既往歴又は現病歴を有する者
- 症状のあるアレルギーの現病歴を有する者
- 事前検査の感染症検査で全項目陰性とならなかった者。ただし、B 型肝炎ワクチン接種によって HBs 抗体のみが陽性で、HBV-DNA が定量下限未満の者に限り、本治験への参加を可とする。
- 治験薬投与前 1 週間以内に薬剤投与が必要となる感染症に罹患した者
- 妊娠可能な女性[注)] のうち、事前検査の妊娠検査で陰性とならなかった女性若しくは授乳中の女性又は治験薬投与後 12 週までに挙児希望の女性
  注：永久的な避妊術を受けた女性、閉経後の女性（別の医学的理由を伴わずに月経のない状態が 12 ヵ月以上にわたる場合）、解剖学的に妊娠の可能性がない女性はここでの妊娠可能な女性には該当しない
- 妊娠可能な女性は同意取得日から治験薬投与終了後 12 週まで、男性は治験薬投与日から治験薬投与終了後 12 週まで、適切な方法で避妊することに同意しなかった者
- 過去に KRN125（ジーラスタ®）又は他の G-CSF 製剤の投与を受けた者

2）KRN125/03-A01 試験

KRN125/03-A01 試験の除外基準を以下に示した。

- 治療中の現病歴を有している、又は治験責任医師等により本治験に不適当と判断された既往症（例：重大な神経系、肝、腎、内分泌系、心血管系、血液系、消化管系、呼吸器系及び代謝系の疾患、悪性腫瘍）を有している者
- 白血球増多、血小板増多等、骨髄増殖性疾患が疑われる者
- スクリーニング検査及び投与前検査の臨床検査値が基準範囲を逸脱しており、臨床的に問題となると治験責任医師等により判断されている者
- KRN125 投与開始前 14 日以内に薬剤の使用が必要である者
- 大腸菌由来の遺伝子組換え製剤に過敏症又は薬物過敏症であることが既知である者
- KRN125 投与開始前 90 日以内に造血因子（エリスロポエチン、G-CSF、マクロファージコロニー刺激因子）を投与された者
- アルコール依存又は薬物濫用の既往歴がある被験者
- KRN125 投与開始前 4 ヵ月以内に KRN125 以外の治験薬、遺伝子組換えたん白医薬品の投与を受けた者

- KRN125 投与開始前 4 ヵ月以内に 400 mL 以上又は 1 ヵ月以内に 200 mL の献血を実施している者
- その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適当と判断された者

3）970230 試験

970230 試験の除外基準を以下に示した。

- 治験責任医師の評価で身体所見、臨床検査及び全血球数の基準範囲からの重大かつ重要な逸脱が認められる者
- 本治験への登録前 30 日以内に臨床的に重大な疾患を有する者
- 重大な神経系、肝、腎、内分泌系、心血管系、血液系、消化器系、呼吸器系又は代謝系の疾患の既往を有する者
- 大腸菌由来製剤に対する過敏症の既往を有する者
- 本治験への登録前 30 日以内に造血因子を使用した者
- 治験薬投与開始前 14 日以内に処方薬（経口避妊薬を除く）を使用した者、又は 72 時間以内に市販薬（OTC 薬）を使用した者
- アルコール依存若しくは薬物乱用の既往、又は尿中薬物スクリーニングで現在陽性である者
- 本治験の登録前 30 日以内に他のいずれかの医療機器又は医薬品の治験に参加した者

5.3.2 曝露の状況（2.7.4.1.2.2）

1）125-101 試験（5.3.5.2-1）

125-101 試験の Pilot フェーズのステップ 1 では KRN125 3.6 mg が 6 名に、ステップ 2 では KRN125 7.2 mg が 6 名に単回 SC 投与された。Evaluation フェーズでは、KRN125 7.2 mg が 23 名に単回 SC 投与された。

2）KRN125/03-A01 試験（参考 5.3.3.1-1）

KRN125/03-A01 試験では、KRN125 30、60、100 μg/kg が各 8 名に単回 SC 投与された。

3）970230 試験（参考 5.3.3.1-2）

970230 試験では、KRN125 30、60、100、300 μg/kg が各 8 名に単回 SC 投与された。

5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4.1.3）

1）125-101 試験（5.3.5.2-1）

125-101 試験では、登録された 35 名すべての被験者が安全性解析対象集団に採用された。

125-101 試験では全体で女性が 35 名中 8 名（22.9%）、男性が 27 名（77.1%）、年齢（平均値±SD、以下同様）が 30.1±8.7 歳、体重が 63.20±7.04 kg、BMI が 22.03±1.92 kg/m^2 であった。Evaluation フェーズでは、女性が 23 名中 8 名（34.8%）、男性が 15 名（65.2%）、年齢が 30.8±9.6 歳、体重が 62.52±7.43 kg、BMI が 22.20±2.02 kg/m^2 であった。また、投与量間の人口統計学的特性及びその他の特性に顕著な違いは認められなかった。

2）KRN125/03-A01 試験（参考 5.3.3.1-1）

KRN125/03-A01 試験では、選択基準を満たし除外基準に抵触しないことが確認された被験者のうち、治験薬の投与を受けた 24 名すべての被験者が安全性解析対象集団に採用された。

投与量間で統計学的に有意な偏り（有意水準両側 0.15）が認められた項目はなかった。

KRN125/03-A01 試験はすべて男性被験者を登録した。また、KRN125/03-A01 試験全体で、年齢が 25.1±2.9 歳、体重が 64.10±5.52 kg、BMI が 21.79±1.34 kg/m^2 であった。

3）970230 試験（参考 5.3.3.1-2）

970230 試験では、選択基準を満たし除外基準に抵触しないことが確認された被験者のうち、治験薬の投与を受けた 32 名すべての被験者が安全性解析対象集団に採用された。

970230 試験では男性よりも女性が多く登録され、970230 試験全体で男性が 32 名中 12 名（38%）、女性が 20 名（63%）であった。970230 試験全体で年齢が 26.5±6.0 歳、体重が 64.5±8.15 kg であった。人種は白人が最も多く、23 名（72%）であった。ベースライン好中球数の平均値は、いずれの投与量も類似していた。

5.4　有害事象（2.7.4.2）

5.4.1　比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4.2.1.1）

評価試験及び参考試験での被験者数が少ないことから、本項ではすべての有害事象について記載した。

1）125-101 試験（5.3.5.2-1）

125-101 試験での有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれTable 5.4.1-1及びTable 5.4.1-2に示した。

125-101 試験では 35 名すべての被験者に有害事象が発現した。事象別では、「血中アルカリホスファターゼ増加」が最も多く 35 名（100%）に発現した。その他、主な有害事象として「血中乳酸脱水素酵素増加」が 34 名（97.1%）、「背部痛」が 27 名（77.1%）、「血小板数減少」が 25 名（71.4%）、「血中尿酸増加」が 23 名（65.7%）、「頭痛」が 22 名（62.9%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 19 名（54.3%）に発現した。これらの有害事象はいずれも副作用と判断された。125-101 試験で発現した有害事象はすべて軽度であった。

Pilot フェーズのステップ 1（3.6 mg）では、6 名すべてに有害事象が発現した。事象別では、「血中アルカリホスファターゼ増加」が最も多く 6 名（100%）に発現した。次いで「血中乳酸脱水素酵素増加」が 5 名（83.3%）、「血小板数減少」及び「背部痛」が各 4 名（66.7%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 3 名（50.0%）、「疲労」及び「血中尿酸増加」が各 2 名（33.3%）、「下痢」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「関節痛」、「頭痛」が各 1 名（16.7%）に発現した。Pilot フェーズのステップ 1（3.6 mg）で発現したこれらの有害事象はすべて副作用と判断された。3 名に発現した「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、1 名に発現した「血小板数減少」は Day 15 時点で未回復だったが、各被験者の体調に問題ないことを確認し、治験を終了した。これらを除くすべての有害事象は、処置等なしで Day 15 までに消失・回復した。

Pilot フェーズのステップ 2（7.2 mg）では、6 名すべてに有害事象が発現した。事象別では、「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 6 名（100%）に発現した。次いで「血中尿酸増加」及び「頭痛」が各 5 名（83.3%）、「血小板数減少」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「背部痛」が各 3 名（50.0%）、「悪心」が 2 名（33.3%）、「悪寒」が 1 名（16.7%）に発現した。Pilot フェーズのステップ 2（7.2 mg）で発現したこれらの有害事象はす

べて副作用と判断された。なお、これらの事象はすべて、処置等なし又は他剤併用で Day 29 までに軽快又は消失・回復した。2 名に発現した「背部痛」及び 3 名に発現した「頭痛」に対しては、パラセタモールが投与され、Day 15 までに消失・回復した。

Evaluation フェーズ（7.2 mg）では、23 名すべてに有害事象が発現した。事象別では、「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 23 名（100%）に発現した。次いで「背部痛」が 20 名（87.0%）、「血小板数減少」が 18 名（78.3%）、「血中尿酸増加」及び「頭痛」が各 16 名（69.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 15 名（65.2%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 13 名（56.5%）、「関節痛」が 4 名（17.4%）、「悪心」、「腹水」、「筋骨格痛」が各 2 名（8.7%）、「上腹部痛」、「疲労」、「発熱」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「頚部痛」、「月経困難症」、「皮下出血」、「蕁麻疹」が各 1 名（4.3%）に発現した。これらの有害事象は、各 1 名に発現した「上腹部痛」及び「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断された。1 名に発現した「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」は Day 29 時点で未回復であった。Day 35 に再度確認し未回復であったが、食事による影響も考慮し、被験者の体調に問題ないことを確認し、治験を終了した。これらを除くすべての有害事象は、処置等なし又は他剤併用で Day 43 までに消失・回復した。10 名に発現した「背部痛」に対しては、パラセタモール又はロキソプロフェンナトリウムが投与され、Day 29 までに消失・回復した。9 名に発現した「頭痛」、各 1 名に発現した「発熱」、「筋骨格痛」、「月経困難症」に対しては、パラセタモールが投与され、Day 29 までに消失・回復した。

Table 5.4.1-1　有害事象発現状況（125-101 試験）

	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
[SOC]	Step 1 (3.6 mg) N = 6		Step 2 (7.2 mg) N = 6		(7.2 mg) N = 23		N = 35	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
[胃腸障害]	1	(16.7)	2	(33.3)	5	(21.7)	8	(22.9)
悪心	0		2	(33.3)	2	(8.7)	4	(11.4)
腹水	0		0		2	(8.7)	2	(5.7)
上腹部痛	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
下痢	1	(16.7)	0		0		1	(2.9)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(33.3)	1	(16.7)	2	(8.7)	5	(14.3)
疲労	2	(33.3)	0		1	(4.3)	3	(8.6)
悪寒	0		1	(16.7)	0		1	(2.9)
発熱	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
[臨床検査]	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	5	(83.3)	6	(100.0)	23	(100.0)	34	(97.1)
血小板数減少	4	(66.7)	3	(50.0)	18	(78.3)	25	(71.4)
血中尿酸増加	2	(33.3)	5	(83.3)	16	(69.6)	23	(65.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)	3	(50.0)	13	(56.5)	19	(54.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	3	(50.0)	15	(65.2)	19	(54.3)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)

Table 5.4.1-1 有害事象発現状況（125-101試験） (Continued)

[SOC]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg) N = 6		Step 2 (7.2 mg) N = 6		(7.2 mg) N = 23		N = 35	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[筋骨格系および結合組織障害]	4	(66.7)	3	(50.0)	20	(87.0)	27	(77.1)
背部痛	4	(66.7)	3	(50.0)	20	(87.0)	27	(77.1)
関節痛	1	(16.7)	0		4	(17.4)	5	(14.3)
筋骨格痛	0		0		2	(8.7)	2	(5.7)
頚部痛	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
[神経系障害]	1	(16.7)	5	(83.3)	16	(69.6)	22	(62.9)
頭痛	1	(16.7)	5	(83.3)	16	(69.6)	22	(62.9)
[生殖系および乳房障害]	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
月経困難症	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		2	(8.7)	2	(5.7)
皮下出血	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
蕁麻疹	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)

MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.1.2.1

Table 5.4.1-2 副作用発現状況（125-101 試験）

[SOC]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg) N = 6		Step 2 (7.2 mg) N = 6		(7.2 mg) N = 23		N = 35	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
[胃腸障害]	1	(16.7)	2	(33.3)	4	(17.4)	7	(20.0)
悪心	0		2	(33.3)	2	(8.7)	4	(11.4)
腹水	0		0		2	(8.7)	2	(5.7)
下痢	1	(16.7)	0		0		1	(2.9)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(33.3)	1	(16.7)	2	(8.7)	5	(14.3)
疲労	2	(33.3)	0		1	(4.3)	3	(8.6)
悪寒	0		1	(16.7)	0		1	(2.9)
発熱	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
[臨床検査]	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	5	(83.3)	6	(100.0)	23	(100.0)	34	(97.1)
血小板数減少	4	(66.7)	3	(50.0)	18	(78.3)	25	(71.4)
血中尿酸増加	2	(33.3)	5	(83.3)	16	(69.6)	23	(65.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)	3	(50.0)	13	(56.5)	19	(54.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.7)	3	(50.0)	15	(65.2)	19	(54.3)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
[筋骨格系および結合組織障害]	4	(66.7)	3	(50.0)	20	(87.0)	27	(77.1)
背部痛	4	(66.7)	3	(50.0)	20	(87.0)	27	(77.1)
関節痛	1	(16.7)	0		4	(17.4)	5	(14.3)
筋骨格痛	0		0		2	(8.7)	2	(5.7)
頚部痛	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)

Table 5.4.1-2　副作用発現状況（125-101試験） (Continued)

[SOC]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg) N = 6		Step 2 (7.2 mg) N = 6		(7.2 mg) N = 23		N = 35	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[神経系障害]	1	(16.7)	5	(83.3)	16	(69.6)	22	(62.9)
頭痛	1	(16.7)	5	(83.3)	16	(69.6)	22	(62.9)
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		2	(8.7)	2	(5.7)
皮下出血	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
蕁麻疹	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)

MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.2.1

2）KRN125/03-A01 試験（参考 5.3.3.1-1）

有害事象は 24 名中 21 名（87.5%）に発現した。投与量ごとの内訳は、30 μg/kg で 8 名中 5 名（62.5%）、60 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）、100 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）であった。事象別では、「背部痛」が 15 名（62.5%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」が 15 名（62.5%）、「血中乳酸脱水素酵素増加」が 9 名（37.5%）、「血中尿酸増加」が 7 名（29.2%）、「血小板数増加」が 4 名（16.7%）、「血小板数減少」、「頚部痛」、「頭痛」が各 3 名（12.5%）、「好中球百分率増加」及び「関節痛」が各 2 名（8.3%）、「腹部不快感」、「下痢」、「口内炎」、「倦怠感」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「体温上昇」、「白血球数増加」、「好酸球百分率増加」、「リンパ球百分率減少」、「四肢痛」が各 1 名（4.2%）であった。発現した有害事象の重症度はいずれも Grade 1*であった。

副作用は 24 名中 21 名（87.5%）に認められた。投与量ごとの内訳は、30 μg/kg で 8 名中 5 名（62.5%）、60 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）、100 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）に発現した。事象別では、「背部痛」が 15 名（62.5%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」が 15 名（62.5%）、「血中乳酸脱水素酵素増加」が 9 名（37.5%）、「血中尿酸増加」が 7 名（29.2%）、「血小板数増加」が 4 名（16.7%）、「血小板数減少」、「頚部痛」、「頭痛」が 3 名（12.5%）、「関節痛」が 2 名（8.3%）、「腹部不快感」、「倦怠感」、「体温上昇」、「好酸球百分率増加」、「四肢痛」が各 1 名（4.2%）であった。このうち処置が行われた事象は、「倦怠感」、「背部痛」、「頚部痛」、「四肢痛」、「頭痛」であった。なお、いずれの有害事象も一過性で消失・回復した。

*：「改変 WHO 分類による有害事象の評価基準」に従って判定

3）970230 試験（参考 5.3.3.1-2）

有害事象は 32 名中 31 名（97%）に発現した。投与量ごとの内訳は、30 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）、60 μg/kg で 8 名中 7 名（88%）、100 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）、300 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）であった。事象別では、「頭痛」が 22 名（69%）、「背部痛」が 14 名（44%）、「筋肉痛」が 9 名（28%）、「関節痛」、「悪心」、「咽頭痛」が各 7 名（22%）、「胸部痛」、「筋骨格痛」、「発汗増加」、「嘔吐」が各 3 名（9%）、「血管迷走神経症状」が 2 名（6%）、「顔面紅潮」、「疼痛」、「悪寒」、「めまい」、「筋緊張亢進」、「下痢」、「嘆気」、「歯痛」、「歯障害」、「耳閉塞」、「関節硬直」、「頚部痛」、「腱障害」、「ウイルス性感染」、「アレルギー性鼻炎」、「咳」、「鼻炎」、「上気道うっ血」、「麦粒腫」が各 1 名（3%）であった。発現した有害事象の重症度は、300 μg/kg 群の 1 名で発

現した Grade 3*の「頭痛」を除いて、いずれも Grade 1*又は Grade 2*であった。投与量に依存して発現した有害事象は認められなかった。

副作用は 32 名中 31 名（97%）に発現した。投与量ごとの内訳は、30 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）、60 μg/kg で 8 名中 7 名（88%）、100 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）、300 μg/kg で 8 名中 8 名（100%）であった。事象別では、「頭痛」が 22 名（69%）、「背部痛」が 14 名（44%）、「筋肉痛」が 9 名（28%）、「関節痛」が 7 名（22%）、「悪心」が 5 名（16%）、「咽頭痛」が 4 名（13%）、「筋骨格痛」、「発汗増加」が各 3 名（9%）、「胸部痛」及び「嘔吐」が各 2 名（6%）、「顔面紅潮」、「疼痛」、「悪寒」、「めまい」、「筋緊張亢進」、「耳閉塞」、「関節硬直」、「頸部痛」が各 1 名（3%）であった。発現した副作用の重症度は、300 μg/kg 群の 1 名で発現した Grade 3*の「頭痛」を除いて、いずれも Grade 1*又は Grade 2*であった。

*：「改変 WHO 分類による有害事象の評価基準」に従って判定

5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.2）

125-101 試験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。KRN125/03-A01 試験及び 970230 試験でも死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3）

125-101 試験ではその他の重篤な有害事象は発現しなかった。KRN125/03-A01 試験及び 970230 試験でもその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

5.4.4 他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.4）

125-101 試験では他の重要な有害事象は発現しなかった。KRN125/03-A01 試験で他の重要な有害事象は発現せず、970230 試験で治験中止に至った有害事象は発現しなかった。

5.4.5 有害事象の部分集団解析

125-101 試験では、安全性解析対象集団を対象に以下に示す部分集団で解析を行った。

- 性別（女、男）
- 体重別（ベースライン体重が Median 未満、以上）
- BMI 別（ベースライン BMI が Median 未満、以上）
- 白血球数別（治験期間中の最大白血球数が 50000/μL 未満、以上）

5.4.5.1 性別有害事象及び副作用の発現状況（2.7.4.2.1.1.2.2）

125-101 試験全体で登録された女性は 8 名、男性は 27 名であった。このうち、Evaluation フェーズに登録された男性は 15 名であった。なお、女性は Evaluation フェーズでのみ登録された。

女性では「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「背部痛」、「血中尿酸増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が最も多く各 8 名（100%）に発現した。次いで、「頭痛」が 7 名（87.5%）、「血小板数減少」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 5 名（62.5%）、「筋骨格痛」が 2 名（25.0%）、「関節痛」、「月経困難症」、「皮下出血」、「頚部痛」が各 1 名（12.5%）に発現した。これらの事象は、1 名に発現した「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断された。

試験全体で、男性では「血中アルカリホスファターゼ増加」が最も多く 27 名（100%）に発現した。次いで、「血中乳酸脱水素酵素増加」が 26 名（96.3%）、「血小板数減少」が 20 名（74.1%）、「背部痛」が 19 名（70.4%）、「血中尿酸増加」及び「頭痛」が各 15 名（55.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 14 名（51.9%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 11 名（40.7%）、「関節痛」及び「悪心」が各 4 名（14.8%）、「疲労」が 3 名（11.1%）、「腹水」が 2 名（7.4%）、「上腹部痛」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「悪寒」、「下痢」、「発熱」、「蕁麻疹」が各 1 名（3.7%）に発現した。これらの事象は、1 名に発現した「上腹部痛」を除き、すべて副作用と判断された。

Evaluation フェーズ（7.2 mg）において、男性では「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 15 名（100%）に発現した。次いで、「血小板数減少」13 名（86.7%）、「背部痛」が 12 名（80.0%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 10 名（66.7%）、「頭痛」が 9 名（60.0%）、「血中尿酸増加」が 8 名（53.3%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 5 名（33.3%）、「関節痛」が 3 名（20.0%）、「悪心」及び「腹水」が各 2 名（13.3%）、「疲労」、「上腹部痛」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「発熱」、「蕁麻疹」が各 1 名（6.7%）に発現した。これらの事象は、1 名に発現した「上腹部痛」を除き、すべて副作用と判断された。

5.4.5.2　ベースラインの体重別有害事象及び副作用の発現状況（2.7.4.2.1.1.2.3）

125-101 試験に登録された被験者のベースラインの体重の中央値（以下、Median 体重）は 64.10 kg であり、Evaluation フェーズに登録された被験者で Median 体重未満の被験者は 11 名、Median 体重以上の被験者は 12 名であった。

試験全体で、Median 体重未満の被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」が最も多く 17 名（100%）に発現した。次いで「血中乳酸脱水素酵素増加」が 16 名（94.1%）、「背部痛」が 15 名（88.2%）、「血小板数減少」、「血中尿酸増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 13 名（76.5%）、「頭痛」が 12 名（70.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 10 名（58.8%）、「関節痛」が 3 名（17.6%）、「悪心」、「疲労」、「腹水」、「筋骨格痛」、「上腹部痛」、「月経困難症」、「頚部痛」が各 1 名（5.9%）に発現した。これらの事象は、各 1 名に発現した「上腹部痛」及び「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断された。

試験全体で、Median 体重以上の被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 18 名（100%）に発現した。次いで「血小板数減少」及び「背部痛」が各 12 名（66.7%）、「血中尿酸増加」及び「頭痛」が各 10 名（55.6%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 9 名（50.0%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 6 名（33.3%）、「悪心」が 3 名（16.7%）、「関節痛」及び「疲労」が各 2 名（11.1%）、「腹水」、「筋骨格痛」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「悪寒」、「下痢」、「皮下出血」、「発熱」、「蕁麻疹」が各 1 名（5.6%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断された。

Evaluation フェーズ（7.2 mg）において、Median 体重未満の被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「背部痛」が最も多く各 11 名（100%）に発現した。次いで「血中尿酸増加」が 10 名（90.9%）、「血小板数減少」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「頭痛」が各 9 名（81.8%）、「アスパラギン酸アミノトランス

フェラーゼ増加」が 7 名（63.6%）、「関節痛」が 2 名（18.2%）、「腹水」、「筋骨格痛」、「上腹部痛」、「月経困難症」、「頚部痛」が各 1 名（9.1%）に発現した。これらの事象は、各 1 名に発現した「上腹部痛」及び「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断された。

Evaluation フェーズ（7.2 mg）において、Median 体重以上の被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 12 名（100%）に発現した。次いで「血小板数減少」及び「背部痛」が各 9 名（75.0%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 8 名（66.7%）、「頭痛」が 7 名（58.3%）、「血中尿酸増加」が 6 名（50.0%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 4 名（33.3%）、「関節痛」及び「悪心」が各 2 名（16.7%）、「疲労」、「腹水」、「筋骨格痛」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「皮下出血」、「発熱」、「蕁麻疹」が各 1 名（8.3%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断された。

5.4.5.3　ベースラインの BMI 別有害事象及び副作用の発現状況（2.7.4.2.1.1.2.4）

125-101 試験に登録された被験者のベースラインの BMI の中央値（以下、Median BMI）は 22.20 kg/m^2 であり、Evaluation フェーズに登録された被験者で Median BMI 未満の被験者は 10 名、Median BMI 以上の被験者は 13 名であった。

試験全体で、Median BMI 未満の被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」が最も多く 17 名（100%）に発現した。次いで「血中乳酸脱水素酵素増加」が 16 名（94.1%）、「背部痛」が 15 名（88.2%）、「血小板数減少」が 12 名（70.6%）、「頭痛」が 11 名（64.7%）、「血中尿酸増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 10 名（58.8%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 9 名（52.9%）、「関節痛」が 4 名（23.5%）、「悪心」が 2 名（11.8%）、「疲労」、「腹水」、「筋骨格痛」、「上腹部痛」、「月経困難症」が各 1 名（5.9%）に発現した。これらの事象は、各 1 名に発現した「上腹部痛」及び「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断された。

試験全体で、Median BMI 以上の被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 18 名（100%）に発現した。次いで「血小板数減少」及び「血中尿酸増加」が各 13 名（72.2%）、「背部痛」が 12 名（66.7%）、「頭痛」が 11 名（61.1%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 10 名（55.6%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 9 名（50.0%）、「悪心」及び「疲労」が各 2 名（11.1%）、「関節痛」、「腹水」、「筋骨格痛」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「悪寒」、「下痢」、「皮下出血」、「頚部痛」、「発熱」、「蕁麻疹」が各 1 名（5.6%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断された。

Evaluation フェーズ（7.2 mg）において、Median BMI 未満の被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「背部痛」が最も多く各 10 名（100%）に発現した。次いで「血小板数減少」及び「頭痛」が各 8 名（80.0%）、「血中尿酸増加」が 7 名（70.0%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 6 名（60.0%）、「関節痛」が 3 名（30.0%）、「悪心」、「腹水」、「筋骨格痛」、「上腹部痛」、「月経困難症」が各 1 名（10.0%）に発現した。これらの事象は、各 1 名に発現した「上腹部痛」及び「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断された。

Evaluation フェーズ（7.2 mg）において、Median BMI 以上の被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 13 名（100%）に発現した。次いで「背部痛」及び「血小板数減少」が各 10 名（76.9%）、「血中尿酸増加」及び「アスパ

ラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 9 名（69.2%）、「頭痛」が 8 名（61.5%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 7 名（53.8%）、「関節痛」、「悪心」、「疲労」、「腹水」、「筋骨格痛」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「皮下出血」、「頚部痛」、「発熱」、「蕁麻疹」が各 1 名（7.7%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断された。

5.4.5.4　治験期間中の最大白血球数別有害事象及び副作用の発現状況（2.7.4.2.1.1.2.5）

125-101 試験では、治験期間中の最大白血球数が 50000/μL 未満だった被験者は 19 名、50000/μL 以上だった被験者は 16 名であった。Evaluation フェーズで、治験期間中の最大白血球数が 50000/μL 未満だった被験者は 10 名、50000/μL 以上だった被験者は 13 名であった。

試験全体で、治験期間中の最大白血球数が 50000/μL 未満だった被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」が最も多く 19 名（100%）に発現した。次いで「血中乳酸脱水素酵素増加」が 18 名（94.7%）、「背部痛」及び「血小板数減少」が各 15 名（78.9%）、「血中尿酸増加」が 11 名（57.9%）、「頭痛」が 10 名（52.6%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 9 名（47.4%）、「関節痛」が 3 名（15.8%）、「腹水」が 2 名（10.5%）、「疲労」、「筋骨格痛」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「悪寒」、「下痢」、「月経困難症」、「頚部痛」、「発熱」、「蕁麻疹」が各 1 名（5.3%）に発現した。これらの事象は、1 名に発現した「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断された。

試験全体で、治験期間中の最大白血球数が 50000/μL 以上だった被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 16 名（100%）に発現した。次いで「背部痛」、「血中尿酸増加」、「頭痛」が各 12 名（75.0%）、「血小板数減少」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 10 名（62.5%）、「悪心」が 4 名（25.0%）、「関節痛」及び「疲労」が各 2 名（12.5%）、「筋骨格痛」、「上腹部痛」、「皮下出血」が各 1 名（6.3%）に発現した。これらの事象は、1 名に発現した「上腹部痛」を除き、すべて副作用と判断された。

Evaluation フェーズ（7.2 mg）において、治験期間中の最大白血球数が 50000/μL 未満だった被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 10 名（100%）に発現した。次いで、「背部痛」及び「血小板数減少」が各 9 名（90.0%）、「血中尿酸増加」が 7 名（70.0%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「頭痛」が各 6 名（60.0%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 5 名（50.0%）、「関節痛」及び「腹水」が各 2 名（20.0%）、「筋骨格痛」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「月経困難症」、「頚部痛」、「発熱」、「蕁麻疹」が各 1 名（10.0%）に発現した。これらの事象は、1 名に発現した「月経困難症」を除き、すべて副作用と判断された。

Evaluation フェーズ（7.2 mg）において、治験期間中の最大白血球数が 50000/μL 以上だった被験者では「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が最も多く各 13 名（100%）に発現した。次いで「背部痛」が 11 名（84.6%）、「頭痛」が 10 名（76.9%）、「血小板数減少」、「血中尿酸増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 9 名（69.2%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 8 名（61.5%）、「関節痛」及び「悪心」が各 2 名（15.4%）、「疲労」、「筋骨格痛」、「上腹部痛」、「皮

下出血」が各 1 名（7.7%）に発現した。これらの事象は、1 名に発現した「上腹部痛」を除き、すべて副作用と判断された。

5.4.6 リスク評価（2.7.4.2.1.5.2）

125-101 試験では注目すべき有害事象として、間質性肺疾患、脾腫・脾破裂、ショック・アナフィラキシー関連事象、急性呼吸窮迫症候群、芽球の増加、毛細血管漏出症候群、骨痛・背部痛等の関連事象、Sweet 症候群、皮膚血管炎、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）、二次性悪性腫瘍、重篤な血小板減少、頭痛、AST/ALT 上昇を評価した。

5.4.6.1 間質性肺疾患（2.7.4.2.1.5.2.1）

125-101 試験では間質性肺疾患に関する有害事象は発現しなかった。

5.4.6.2 脾腫・脾破裂（2.7.4.2.1.5.2.2）

125-101 試験では脾腫・脾破裂に関する有害事象は発現しなかった。

5.4.6.3 ショック・アナフィラキシー関連事象（2.7.4.2.1.5.2.3）

125-101 試験ではショック・アナフィラキシー関連の有害事象は発現しなかった。

5.4.6.4 急性呼吸窮迫症候群（2.7.4.2.1.5.2.4）

125-101 試験では急性呼吸窮迫症候群に関する有害事象は発現しなかった。

5.4.6.5 芽球の増加（2.7.4.2.1.5.2.5）

125-101 試験では芽球の増加に関する有害事象は発現しなかった。

5.4.6.6 毛細血管漏出症候群（2.7.4.2.1.5.2.6）

125-101 試験では毛細血管漏出症候群に関する有害事象は発現しなかった。

5.4.6.7 骨痛・背部痛等の関連事象（2.7.4.2.1.5.2.7）

試験全体では「背部痛」が 35 名中 27 名（77.1%）に発現し、Evaluation フェーズでは「背部痛」が 23 名中 20 名（87.0%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断された。いずれの事象も軽度であり、処置等なし又は他剤（パラセタモール又はロキソプロフェンナトリウム）投与によって消失・回復した。

5.4.6.8 Sweet 症候群（2.7.4.2.1.5.2.8）

125-101 試験では Sweet 症候群に関する有害事象は発現しなかった。

5.4.6.9 皮膚血管炎（2.7.4.2.1.5.2.9）

125-101 試験では皮膚血管炎に関する有害事象は発現しなかった。

5.4.6.10 大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）（2.7.4.2.1.5.2.10）

125-101 試験では大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）に関する有害事象は発現しなかった。

5.4.6.11 二次性悪性腫瘍（2.7.4.2.1.5.2.11）

125-101 試験では二次悪性腫瘍に関する有害事象は発現しなかった。

5.4.6.12 重篤な血小板減少（2.7.4.2.1.5.2.12）

試験全体では「血小板数減少」が 35 名中 25 名（71.4%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。Pilot フェーズのステップ 1 で当該事象を発現した 1 名では、Day 15 時点で当該事象が未回復だったが、被験者の体調に問題ないことを確認し、治験を終了した。当該事象を除いたすべての「血小板数減少」は処置等なしで消失・回復した。Evaluation フェーズでは「血小板数減少」が 23 名中 18 名（78.3%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断された。いずれも軽度であり、処置等なしで消失・回復した。

5.4.6.13 頭痛（2.7.4.2.1.5.2.13）

試験全体では「頭痛」が 35 名中 22 名（62.9%）に発現し、Evaluation フェーズでは「頭痛」が 23 名中 16 名（69.6%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であり、処置なし又は他剤（パラセタモール）投与によって消失・回復した。

5.4.6.14 AST/ALT 上昇（2.7.4.2.1.5.2.14）

試験全体では AST/ALT 上昇に関する有害事象は 35 名中 24 名（68.6%）に発現した。事象別では、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 19 名（54.3%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。Pilot フェーズのステップ 1 の 3 名で発現した「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」はいずれも Day 15 時点で未回復だったが、被験者の体調に問題ないことを確認し、治験を終了した。また、Evaluation フェーズの 1 名で発現した「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」はいずれも Day 29 時点で未回復であった。Day 35 に再度確認し未回復であったが、食事による影響も考慮し、被験者の体調に問題ないことを確認し、治験を終了した。これらを除き、他の AST/ALT 上昇に関する有害事象は、処置等なしで治験期間内に消失・回復した。

Evaluation フェーズでは AST/ALT 上昇に関する有害事象は 23 名中 18 名（78.3%）に発現した。事象別では、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 13 名（56.5%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 15 名（65.2%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。先に述べた未回復事象を除き、これらの事象はすべて処置等なしで治験期間内に消失・回復した。

5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性

125-101 試験では Pilot フェーズのステップ 1 で KRN125 3.6 mg が 6 名に、Pilot フェーズのステップ 2 及び Evaluation フェーズで KRN125 7.2 mg が 29 名に投与された。投与量間での有害事象発現状況に顕著な差は認められなかった。また、KRN125/03-A01 試験及び 970230 試験においても、投与量間での有害事象発現状況に顕著な差は認められなかった。

KRN125 は健康成人の末梢血幹細胞の動員を目的に単回 SC 投与することを想定しており、125-101 試験、KRN125/03-A01 試験、970230 試験にいずれにおいても長期投与による検討は実施していない。

5.5　有害事象の予防、軽減及び管理方法

安全性評価試験である 125-101 試験では、同種末梢血幹細胞移植のドナーとしては不適格と判断されうる者（治療を必要とする現病歴を有する、又は治験責任医師等により 125-101 試験に不適当と判断された既往症を有する等）を除外した。また、KRN125 に対して過敏症の可能性がある患者を除くために、重篤な薬物過敏症を有する患者、G-CSF 製剤にアレルギーを有する患者を除外した。アナフィラキシーを含む重大なアレルギー反応は、国内外の G-CSF 製剤の添付文書で注意喚起されており、このような患者には KRN125 を投与すべきではないと考えられた。また、安全性確保に配慮し、妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者も除外した。

このような者を除外した 125-101 試験では、KRN125 の安全性が確認された。125-101 試験で多く認められた副作用は、いずれも他の G-CSF 製剤投与でよくみられる事象で、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「背部痛」、「血小板数減少」、「血中尿酸増加」、「頭痛」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」等であった。これらの事象の重症度はすべて軽度であり、処置なし又は他剤（パラセタモール又はロキソプロフェンナトリウム）によってコントロール可能であった。

5.6　過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

5.6.1　過量投与（2.7.4.5.5）

125-101 試験では 6 名に KRN125 3.6 mg が、29 名に 7.2 mg が投与され、過量投与された被験者はいなかった。

KRN125/03-A01 試験では各 8 名に KRN125 30 μg/kg、60 μg/kg、100 μg/kg が投与され、過量投与された被験者はいなかった（5.3.3.1-1）。

970230 試験では治験実施計画の中で健康成人 8 名に最大で KRN125 300 μg/kg が単回 SC 投与された。また、限られた人数の非小細胞肺癌患者でも KRN125 300 μg/kg が単回 SC 投与されている。これらの患者において、重篤な有害事象は発現していない。有害事象の発現プロファイルは低用量の KRN125 投与を受けている被験者と同様であった。

5.6.2　薬物乱用（2.7.4.5.6）

KRN125 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検討項目とする試験は実施していない。また、薬物乱用に関連する有害事象も発現していない。

5.6.3　離脱症状及び反跳現象（2.7.4.5.7）

KRN125 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。

5.7　市販後の使用経験（2.7.4.6）

2020 年 1 月までに、特定使用成績調査、国内における副作用発現状況、海外の安全性情報等から KRN125 の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見は認められず、KRN125 のベネフィット・リスク評価に変更はなく、現時点での適正使用等確保措置の実施等は不要と判断している。

5.7.1　推定曝露患者数（2.7.4.6.1）

国内の承認取得日（2014 年 9 月 26 日）から 2020 年 1 月 31 日までの出荷数量は[redacted]本であり、一人当たりの平均投与量を[redacted]本として算出すると、推定投与患者数は約[redacted]名である。

5.7.2　使用成績調査（2.7.4.6.2）

ジーラスタ®皮下注 3.6 mg の使用実態下での未知の副作用の検出、副作用発生状況の把握、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握、重点調査事項等の検討を行い、安全性及び有効性を確認することを目的とし、2015 年 6 月から使用成績調査を実施している。

2019 年 12 月 17 日に調査票回収不能症例 29 名を除く 1568 名の調査票回収が完了した。このうち、安全性解析除外基準に該当した 37 名を除く 1531 名を安全性解析対象症例とした。なお、副作用の期間別大分類及び事象名は、MedDRA/J version 22.1 の SOC 及び PT を用いた。

安全性解析対象症例 1531 名中 289 名（18.88%）に 599 件の副作用が認められた。本調査で 2.00%以上に認められた SOC 別の副作用発現割合は、SOC 別では、「筋骨格系および結合組織障害」が 109 名（7.12%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 69 名（4.51%）、「臨床検査」が 68 名（4.44%）、「胃腸障害」が 40 名（2.61%）、「皮膚および皮下組織障害」が 32 名（2.09%）であった。

本調査において 1.00%以上に認められた PT 別の副作用発現割合は、「背部痛」が 55 名（3.59%）、「発熱」が 48 名（3.14%）、「関節痛」が 33 名（2.16%）、「肝機能異常」が 23 名（1.50%）、「筋肉痛」が 20 名（1.31%）、「骨痛」が 18 名（1.18%）であった。

5.7.3　国内における重篤な副作用の発現状況（2.7.4.6.3）

2014 年 9 月 26 日から 2020 年 1 月 31 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用は 565 名 814 件であった。

5.7.4　海外における市販後の安全性情報（2.7.4.6.4）

[redacted]が作成したペグフィルグラスチムの定期的ベネフィット・リスク評価報告 No[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、ベネフィット及びリスクに影響する新たなデータは入手しておらず、承認された適応において、ペグフィルグラスチムのベネフィット-リスクバランスは良好に保たれていると判断している。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 同種末梢血幹細胞移植の現状

1.1.1項に記載したとおり、同種末梢血幹細胞移植は、患者側の有益な免疫反応である移植片対白血病効果が高く血球回復が早いこと、全身麻酔を必要とせずドナーの末梢血管から造血幹細胞を採取できる等の理由から特に海外では広く臨床応用されている。本邦でも、非血縁者間移植の普及により同種移植を受ける患者の総数は増加している。

同種末梢血幹細胞採取のための末梢血中への造血幹細胞の動員には、既に市販されているフィルグラスチム又はレノグラスチムなどの連日投与型 G-CSF 製剤の単独投与が広く用いられている。同種末梢血幹細胞移植において健康なドナーから末梢血幹細胞を採取する際は、連日投与型 G-CSF 製剤を 1 日 1 回又は 2 回連日 SC 注射し、投与開始後 4～6 日目にかけて血液成分分離装置を用いてアフェレーシスを実施するのが一般的である[7]。採取終了後、穿刺部位や血液検査結果に問題がなければ退院可能となるが、通常、健康なドナーが G-CSF 投与の初日から入院する場合は 4 泊 5 日～6 泊 7 日、通院で行う場合でも、アフェレーシスのために 1 泊 2 日～3 泊 4 日入院することとなる。

6.1.2 現行の同種末梢血幹細胞採取の問題点

6.1.1項に記載したとおり、連日投与型 G-CSF 製剤では、連日の投与とそれに伴う入院・通院、頻回な血球モニタリング等が必要であり、これらがドナーの負担となっている。これらの負担の軽減は、非血縁ドナーの確保、ひいては患者により多くの移植機会を提供するための重要な解決策の 1 つとして期待されている。

6.2 ベネフィット

6.2.1 単回 SC 投与で同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞を十分量採取できることが期待される

末梢血中 CD34 陽性細胞数は、末梢血中の造血幹細胞数の指標として汎用されている。移植後に造血幹細胞の速やかな生着を得るためには、2×10^6/kg（レシピエント体重）の CD34 陽性細胞数が必要とされている。このことから、アフェレーシス時、末梢血中の CD34 陽性細胞数は最低でも 20/μL であることが望ましいと考えられており、有効性評価試験である 125-101 試験では末梢血中 CD34 陽性細胞数が 20/μL 超を達成することの可否によって、KRN125 の末梢血への造血幹細胞動員効果を評価した（4.1.2項）。

125-101 試験の Evaluation フェーズ（7.2 mg）では、ベースラインから Day 7 までに末梢血中の CD34 陽性細胞数が 20/μL を超えた被験者は 23 名中 23 名（100%）であった。達成した被験者割合の 95%信頼区間の下限は 85.2%であり、これは閾値として設定した 60%を上回ったことから、KRN125 7.2 mg の末梢血中 CD34 陽性細胞動員に対する有効性が確認された。Evaluation フェーズ（7.2 mg）での末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値（最小値、最大値）は Day 5 で最大となり、85.30（24.1、258.1）/μL であった。

以上のことから、KRN125 7.2 mg を単回 SC 投与することで同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞を十分量採取できることが示唆された。

6.2.2　造血幹細胞採取のための入院期間の短縮及び来院回数の削減が期待できる

125-101 試験では、Pilot フェーズのステップ 2 及び Evaluation フェーズにおいて、KRN125 7.2 mg が投与された。KRN125 7.2 mg を投与したこれらの被験者の末梢血中 CD34 陽性細胞数は Day 4～6 で最大となった。このことから、KRN125 投与日を Day 1 としたとき、Day 4～6 でアフェレーシスを実施することが最適と考えられた。

Pilot フェーズのステップ 1 及び 2 では、被験者は Day 1 から Day 5 の検査終了時まで（4 泊 5 日）は実施医療機関に入所した。Day 5 に所定の観察・検査が終了した後、治験責任医師等は被験者に経過観察が必要な臨床的な異常が認められた場合に被験者の入所を継続させることが可能としていたが、入所の継続を必要とした被験者はいなかった。Evaluation フェーズでは、治験薬投与、規定の検査・観察をすべて外来で行うことを許容した。その結果、8 名の被験者は治験薬投与、規定の検査・観察をすべて外来で行い、15 名は被験者管理のために Day −1 から Day 1 まで入所した。Evaluation フェーズで治験期間中に経過観察が必要な臨床的な異常が認められ入所を必要とした被験者はいなかった。125-101 試験で発現した有害事象はすべて軽度であり、処置等なし又は他剤投与によりコントロールが可能であり、入所による経過観察を必要とした事象はなかった。

以上のことから、KRN125 による末梢血中 CD34 陽性細胞動員は基本的には入院を必要としないと考えられた。したがって、KRN125 を外来で投与した場合には、KRN125 投与日の来院、アフェレーシス時の入院（1 泊 2 日～3 泊 4 日）で造血幹細胞採取を行うことが可能となる。従来の連日投与型 G-CSF 製剤の場合、連日投与型 G-CSF 製剤の投与からアフェレーシスまでをすべて入院で対応する場合には、4 泊 5 日～6 泊 7 日の入院が必要であり、連日投与型 G-CSF 製剤の投与を外来で対応する場合には、5 日間（又は末梢血幹細胞採取終了時まで）連日の来院とアフェレーシスのため 1 泊 2 日～3 泊 4 日の入院が必要である。

このように、従来の方法と比べると、外来で KRN125 を投与した場合には入院期間の短縮及び来院回数を削減することが期待できる。被験者の負担となりうる入院期間の短縮及び来院回数の削減をすることで、非血縁ドナーの確保、ひいては同種末梢血幹細胞移植を必要とする患者へより多くの移植機会を提供することに繋がると期待できる。また、医療現場においても、医療従事者の負担軽減、入院ベッド数の制約の解消等の便益が期待される。

6.3　リスク

6.3.1　間質性肺疾患

過去に実施した肺癌患者及び乳癌患者を対象とした KRN125 の国内臨床試験では、KRN125 との関連性が否定できない「肺臓炎」の発現が 3 名に認められた（1.13.1 2.7.4）。これら 3 名での重症度はいずれも Grade 2（中等症）以下であったものの、1 件は重篤（重篤性：入院）であり「薬剤性肺炎」として報告され、報告医師は「ドセタキセル、エンドキサンによる可能性が高いと考えられるものの、KRN125 との因果関係は否定できない」と判断した。悪性リンパ腫患者を対象とした国内臨床試験では薬剤性の疑いは完全には否定できない「肺炎」（重篤性：死亡恐れ）が 1 件報告された。また、海外製造販売後においても報告があり、Amgen Inc. の欧州添付文書で注意喚起されている。また、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤でも発現が認められている。これらのことから、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では間質性肺疾患を「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起している。125-101 試験では間質性肺疾患に関する有害事象は発現しなかった。

当該リスクは化学療法による治療患者において発現しやすいリスクと考えられることから、間質性肺疾患は、発熱性好中球減少症の発生抑制の場合における重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.2　脾腫・脾破裂

脾腫・脾破裂は KRN125 の薬理学的作用から発症が予測される事象である。非臨床試験では脾臓腫大及び脾臓重量増加が認められた。過去に実施した悪性リンパ腫患者を対象とした KRN125 の国内臨床試験では、KRN125 との関連性が否定できない「脾腫」が 2 名に発現した（1.13.1 2.7.4）。「脾破裂」の発現は国内臨床試験で報告されていない。海外では製造販売後に KRN125 との因果関係が否定できない重篤な「脾腫」及び「脾破裂」が報告されている。また、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤でも「脾腫」及び「脾破裂」の発現が報告されている。これらのことから、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では、脾腫・脾破裂を「重大な副作用」の項に記載し、「重要な基本的注意」では血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行うよう注意喚起している。

125-101 試験では、脾腫・脾破裂に関する有害事象は発現しなかったが、腹部超音波検査の結果、KRN125 投与後に脾臓は増大する傾向にあり、ベースラインからの増加率は KRN125 投与 6 日目で最も高く 38.14±14.66%となったが、その後は緩徐に縮小した。

以上のことから、脾腫・脾破裂を重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.3　ショック・アナフィラキシー関連事象

過去に実施した KRN125 の国内臨床試験では、KRN125 との関連性が否定できないアナフィラキシー関連の有害事象は発現していない（1.13.1 2.7.4）が、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤ではその発現が認められている。また、海外では製造販売後に KRN125 との因果関係が否定できない重篤な「ショック」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー様反応」が報告されている。このため、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では、ショック・アナフィラキシーを「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起している。なお、125-101 試験ではショック・アナフィラキシー関連の有害事象は発現しなかった。

以上のことから、ショック・アナフィラキシーを重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.4　急性呼吸窮迫症候群

国内で製造販売している G-CSF 製剤ではその発現が認められている。また、海外では製造販売後に「急性呼吸窮迫症候群」及び「急性呼吸不全」が発現している。これらのことから、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では急性呼吸窮迫症候群を「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起している。125-101 試験及び過去に実施した KRN125 の国内臨床試験で急性呼吸窮迫症候群は発現していない。

当該リスクは、間質性肺疾患同様、化学療法による治療患者において発現しやすいリスクと考えられることから、急性呼吸窮迫症候群は、発熱性好中球減少症の発生抑制の場合における重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.5　芽球の増加

G-CSF 受容体は白血病細胞に発現しており、急性骨髄性白血病患者において他の G-CSF 製剤投与により末梢血中又は骨髄中の芽球が増加したことが報告されている。125-101 試験及び過去に実施した KRN125 の国内臨床試験では、急性骨髄性白血病患者を対象とした試験はなく、いずれの臨床試験でも芽球の増加は報告されていない（1.13.1 2.7.4）。国内で製造販売している他の G-CSF 製剤では添付文書で、骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者に対する使用を禁忌としており、注意喚起している。これらのことから、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では、骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者に対する使用を禁忌とし、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起している。

以上のことから、芽球の増加は、発熱性好中球減少症の発生抑制の場合における重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.6　毛細血管漏出症候群

125-101 試験及び過去に実施した KRN125 の国内臨床試験で「毛細血管漏出症候群」は発現していない（1.13.1 2.7.4）が、海外では製造販売後に KRN125 との因果関係が否定できない重篤な「毛細血管漏出症候群」が発現した。また、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤でも「毛細血管漏出症候群」の発現が認められている。これらのことから、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では、「毛細血管漏出症候群」を「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起している。

以上のことから、毛細血管漏出症候群を重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.7　骨痛・背部痛等の関連事象

過去に実施した KRN125 の国内臨床試験から、「骨痛」及び「背部痛」の有害事象はプラセボ群と比較し KRN125 群で発現割合が高いことが分かっている。海外の製造販売後でも報告がある事象であり、米国及び欧州を含む各国で添付文書にて注意喚起されている。国内で製造販売している他の G-CSF 製剤においても発現が認められている。これらのことから、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では「骨痛」及び「背部痛」を「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起している。

125-101 試験では、試験全体で「背部痛」が 35 名中 27 名（77.1%）に発現し、Evaluation フェーズでは「背部痛」が 23 名中 20 名（87.0%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断された。

以上のことから、骨痛・背部痛等の関連事象を重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.8　Sweet 症候群

125-101 試験及び過去に実施した KRN125 の国内臨床試験で Sweet 症候群は発現していない（1.13.1 2.7.4）が、海外では製造販売後に KRN125 との因果関係が否定できない重篤な「急性熱性好中球性皮膚症」が発現した。また、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤でも Sweet

症候群の発現が認められている。これらのことから、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では Sweet 症候群を「重大な副作用」の項で記載し、注意喚起している。

以上のことから、Sweet 症候群を重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.9　皮膚血管炎

125-101 試験及び過去に実施した KRN125 の国内臨床試験で皮膚血管炎は発現していない（1.13.1 2.7.4）が、海外では製造販売後に KRN125 との因果関係が否定できない重篤な「白血球破砕性血管炎」が発現した。このことから、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では皮膚血管炎を「重大な副作用」の項で記載し、注意喚起している。

以上のことから、皮膚血管炎を重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.10　大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）

125-101 試験及び過去に実施した KRN125 の国内臨床試験で大型血管炎は発現していない（1.13.1 2.7.4）が、製造販売後に KRN125 との因果関係が否定できない重篤な「大型血管炎」が発現した。また、国内で製造販売している他の G-CSF 製剤でも大型血管炎関連事象の発現が認められている。これらのことから、「ジーラスタ®皮下注」の国内添付文書では大型血管炎を「重大な副作用」の項で記載し、注意喚起している。

以上のことから、大型血管炎（大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症）を重要な特定されたリスクとし、監視を行う予定である。

6.3.11　二次性悪性腫瘍

腫瘍及び腫瘍細胞株に G-CSF 受容体を認める場合があり、KRN125 が腫瘍増殖に影響を与える可能性は否定できない。国内で製造販売している他の G-CSF 製剤では、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し *in vitro* あるいは *in vivo* で増殖促進傾向を示したことが報告されている。過去に実施した悪性リンパ腫患者を対象とした KRN125 の国内臨床試験では、化学療法後に KRN125 が投与された被験者で、KRN125 との関連性が否定できない重篤な「骨髄異形成症候群」が発現した（1.13.1 2.7.4）。125-101 試験では、悪性腫瘍に関する有害事象は発現しなかった。

二次性悪性腫瘍とは、抗がん治療を受けた患者においてその治療の影響等により発現する悪性腫瘍であり、健康成人ドナーには該当しない。また、日本造血細胞移植学会の行った調査において、5 年程度の観察においては、G-CSF 使用ががん発生を助長する可能性は否定的と考えられたとの結果が出ている。

以上のことから、二次性悪性腫瘍は、発熱性好中球減少症の発生抑制の場合における重要な潜在的リスクとし、監視を行う予定である。

6.3.12　重篤な血小板減少

国内製造販売後、重篤な血小板減少の発現が報告されている。いずれも、使用上の注意に重大な副作用として骨髄機能抑制による血小板減少が発現することが記載されているがん化学療法剤との併用例であり、KRN125 との因果関係は明確ではないものの、死亡につながるおそれのある患者も認められた。

125-101 試験では、重篤ではなかったものの、試験全体で「血小板数減少」が 35 名中 25 名（71.4%）に発現し、Evaluation フェーズでは「血小板数減少」が 23 名中 18 名（78.3%）に発現した。これらの事象はすべて副作用と判断された。

以上のことから、重篤な血小板減少を重要な潜在的リスクとし、監視を行う予定である。

6.4 ベネフィット・リスク評価

上述のとおり、KRN125 は単回 SC 投与によって同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞を十分量採取できることが期待され、これまでの連日投与型 G-CSF 製剤による動員と比較して通院回数の削減及び入院期間の短縮が可能であることからドナー側の負担が減少し、非血縁ドナーの確保、ひいては同種末梢血幹細胞移植を必要とする患者へより多くの移植機会を提供することに繋がると期待された。今回確認された安全性プロファイルはジーラスタ®皮下注で既に特定されているリスクと同様であり、新たなリスクは特定されておらず、来院時の観察又は処置によりリスクはコントロール可能であると考えられる。以上のことから、KRN125 のベネフィットはリスクを上回り、KRN125 は連日投与型 G-CSF 製剤の問題点を解決する新規の有用な薬剤になると考える。KRN125 の臨床上の位置付けは連日投与型 G-CSF 製剤と同様であり、以下の「効能又は効果」及び「用法及び用量」を予定している。

【効能又は効果】

同種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

【用法及び用量】

通常、成人にはペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）として、7.2mg を 1 回皮下投与する。

【用法及び用量に関連する注意】

本剤投与日を 1 日目として、末梢血幹細胞採取は 4～6 日目に施行する。

7 参考文献

1. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic Peripheral Blood Stem-Cell Compared with Bone Marrow Transplantation in the Management of Hematologic Malignancies: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Nine Randomized Trials. J Clin Oncol. 2005;23:5074-87.
2. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) 2019 Summary Slides. [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx
3. World Marrow Donor Association. WMDA Activities Report 2016. [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: https://wmda.info/wp-content/uploads/2017/09/20170523-WOFF-activities-report-2016.pdf
4. Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. The result of Activity Survey 2017 (HSCT performed in 2015). [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: http://www.apbmt.org/research/registry/survey/
5. 一般社団法人　日本造血細胞移植データセンター. 2019 年度 日本における造血幹細胞移植の実績 パンフレット. [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2019/transplants_2019_JDCHCT_20200331.pdf
6. 日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会. 日本における造血細胞移植 II.移植件数の集計 表 1 移植種類別報告件数の年次推移. 2019 年度 全国調査報告書. [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: http://www.jdchct.or.jp/data/report/2019/2-1.pdf
7. 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植学会ガイドライン第 2 巻　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　第 5 版 [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/08m_pbsc_harvest.pdf
8. 公益財団法人　日本骨髄バンク. ドナーのためのハンドブック（第 6 版） [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://www.jmdp.or.jp/documents/file/02_donation/donorhandbook202006.pdf
9. 黒澤彩子, 田島絹子, 遠峰良美, 吉内一浩, 福田隆浩, 公益財団法人日本骨髄バンク. 骨髄バンクドナーにおける幹細胞提供行動と心理・社会的要因の検討. 日本造血細胞移植学会誌. 2019;8(2):60-9.
10. 平成 30 年度 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（移植医療技術開発研究分野）（1 次公募）の採択課題について. [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: https://www.amed.go.jp/koubo/01/05/0105C_00196.html
11. Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014:49:865-72.
12. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 5th edition. Wiley Blackwell Inc, 2016. p.458
13. Moncada V, Bolan C, Yau YY, Leitman SF. Analysis of PBPC cell yields during large-volume leukapheresis of subjects with a poor mobilization response to filgrastim. Transfusion. 2003;43:495-501.

14. Yang SH, Wang TF, Tsai HH, Lin TY, Wen SH, Chen SH. Preharvest hematopoietic progenitor cell counts predict CD34+ cell yields in granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood stem cell harvest in healthy donors. Transfusion. 2010;50:1088-95.
15. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplant. 2012;47:342-51.
16. Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Yoshida C, Shinagawa K, Kojima K, et al. Peripheral blood circulating immature cell counts predict CD34+ cell yields in G-CSF-induced PBPC mobilization in healthy donors. Transfusion. 2004;44:526-32.
17. グラン®注射液 75, 150, M300, グラン®シリンジ 75, 150, M300 [package insert]. 東京: 協和キリン株式会社; 2020.
18. ノイトロジン®注 50 μg, 100 μg, 250 μg [package insert]. 東京: 中外製薬株式会社; 2020.
19. Stroncek DF, Clay ME, Petzoldt ML, Smith J, Jaszcz W, Oldham FB, et al. Treatment of normal individuals with granulocytecolony-stimulating factor: donor experiences and the effects on peripheral blood CD34+ cell counts and on the collection of peripheral blood stem cells. Transfusion. 1996;36:601-10.
20. Harada M, Nagafuji K, Fujisaki T, Kubota A, Mizuno S, Takenaka K, et al. G-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells from healthy adults for allogeneic transplantation. J Hematother. 1996;5(1):63-71.
21. Anderlini P, Körbling M, Dale D, Gratwohl A, Schmitz N, Stroncek D, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors. Blood. 1997;90(3):903-8.
22. 公益財団法人 日本骨髄バンク. 非血縁者間末梢血幹細胞採取マニュアル ホームページ版（2019.8.15 改訂）. [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://www.jmdp.or.jp/documents/file/04_medical/f-up03a-201908.pdf