

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）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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
ECL	Electrochemiluminescence (電気化学発光)
PEG	Polyethylene glycol (ポリエチレングリコール)

用語の定義

用語	定義
ELISA	固相酵素結合免疫測定法

目次

略号及び用語の定義一覧.....	2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	4
1 背景及び概観.....	4
1.1 製剤開発過程.....	4
1.2 生物薬剤学試験.....	4
1.3 分析法の概観.....	4
1.3.1 血清中 KRN125 濃度測定.....	4
1.3.2 抗 KRN125 抗体測定.....	4
1.3.3 抗 KRN125 中和抗体測定.....	5
2 個々の試験結果の要約.....	5
3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	5
4 付録.....	5

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

1 背景及び概観

本申請は、国内既承認の「ジーラスタ®皮下注3.6mg」（一般名：ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え））の効能・効果の追加を目的とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。

1.1 製剤開発過程

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いない。

1.2 生物薬剤学試験

本申請において生物薬剤学試験は実施していない。

1.3 分析法の概観

1.3.1 血清中 KRN125 濃度測定

125-101 試験における血清中 KRN125 濃度は、株式会社 ██████████ において ELISA により測定した。初回申請時から測定施設及び測定方法の変更は行っていない。分析法のバリデーション結果の概要は [1.13.1.3](#) 2.7.1 に示したとおりである。

1.3.2 抗 KRN125 抗体測定

125-101 試験における抗 KRN125 抗体は、株式会社 ██████████ において電気化学発光（ECL）法により測定した。なお、初回申請時に実施した臨床試験では表面プラズモン共鳴法により抗 KRN125 結合抗体の測定を実施したが、**drug tolerance** を改善するために ECL 法に変更した。

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、抗体価の算出及び抗 Polyethylene glycol（PEG）抗体の測定を実施した。スクリーニング試験では、測定試料とビオチン標識 KRN125 及びルテニウム標識 KRN125 を反応させ、反応後の試料をストレプトアビジンを固相化した ECL プレートに添加しインキュベーションした。洗浄後、Read buffer を添加し、ECL プレートリーダーで電気化学発光強度（Signal）を測定し、陰性対象の Signal に対する比（Signal ratio）が Screening cut point（1.69）以上となった場合にスクリーニング試験陽性と判定した。スクリーニング試験で陽性となった検体については、確認試験で大過剰の KRN125 存在下でスクリーニング試験と同様の手順で Signal を測定した。Signal の阻害率が Confirmatory cut point（31.5%）以上となった場合に、抗 KRN125 結合抗体陽性と判定した。抗体価の算出では、段階希釈（公比 3）で 2187 倍まで希釈した試料を調製し、スクリーニング試験と同様の手順で Signal を測定した。Signal ratio が Screening cut point（1.69）以上となる最大の希釈倍率を抗体価とした。抗 PEG 抗体の測定では、大過剰の PEG 存在下でスクリーニング試験と同様の手順で Signal を測定した。Signal の阻害率が 56.4%以上となった場合に、抗 PEG 抗体陽性と判定した。

本分析法のバリデーション結果の概要を [Table 1.3.2-1](#) に示した。

Table 1.3.2-1 抗 KRN125 抗体の分析法バリデーション結果の概要

Validation parameters	Results
Sensitivity	70.3 ng/mL
Drug tolerance	20.0 ng/mL of KRN125 at 100 ng/mL of positive control 100 ng/mL of KRN125 at 250 or 500 ng/mL of positive control
Intra-batch precision (Screening assay)	CV _w %: 2.2% to 6.2%
Inter-batch precision (Screening assay)	CV _b %: 4.6% to 14.7%
Intra-batch precision (Confirmatory assay)	CV _w %: 0.6% to 7.1%
Inter-batch precision (Confirmatory assay)	CV _b %: 1.8% to 11.0%

CV_w: Coefficient of variation for the intra-batch precision, CV_b: Coefficient of variation for the inter-batch precision

Rabbit anti-KRN125 purified polyclonal antibody was used as positive control.

Source: 5.3.1.4-1 Validation summary

1.3.3 抗 KRN125 中和抗体測定

125-101 試験における抗 KRN125 中和抗体は、株式会社 [REDACTED] [REDACTED] においてマウス顆粒球コロニー形成刺激因子及びマウスインターロイキン-3 レセプターが発現している [REDACTED] 細胞 ([REDACTED] 由来) を用いたバイオアッセイ法により測定した。初回申請時から測定施設及び測定方法の変更は行っていない。分析法のバリデーション結果の概要は 1.13.1 2.7.1 に示したとおりである。なお、抗 KRN125 中和抗体の測定は抗 KRN125 結合抗体陽性の検体を対象に実施した。

2 個々の試験結果の要約

該当なし。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4 付録

表は本文中の適切な箇所に記載した。

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）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

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
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
C _{max}	最高血清中薬物濃度
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
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

目次

略号及び用語の定義一覧.....	2
2.7.2 臨床薬理試験.....	4
1 背景及び概観.....	4
1.1 ヒト生体試料を用いた試験.....	4
1.2 臨床薬理試験.....	4
2 個々の試験結果の要約.....	4
2.1 125-101 試験（資料番号：5.3.5.2-1）.....	4
2.1.1 薬物動態.....	5
2.1.2 薬物動態-薬力学.....	6
3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	7
3.1 薬物動態の線形性.....	7
3.2 母集団薬物動態解析.....	7
3.3 薬物相互作用試験.....	7
4 特別な試験.....	7
4.1 免疫原性.....	7
4.2 QT/QTc 間隔に対する影響.....	8
5 付録.....	8

2.7.2 臨床薬理試験

1 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本申請では、ヒト生体試料を用いた試験は実施していない。

1.2 臨床薬理試験

本申請に用いた KRN125 の薬物動態及び薬力学を検討した国内の臨床試験の概観を [Table 1.2-1](#) に示した。

Table 1.2-1 臨床薬理試験の概観

治験実施計画書番号	試験デザイン・対象・評価時点
125-101 (5.3.5.2-1)	<ul style="list-style-type: none"> • 単施設、オープン、群逐次増量第 II 相臨床試験 • 日本人健康成人男女対象 • 単回皮下 (SC) 投与 • Pilot フェーズ <ul style="list-style-type: none"> ステップ 1 : 3.6 mg (6 名) ステップ 2 : 7.2 mg (6 名) • Evaluation フェーズ <ul style="list-style-type: none"> 7.2 mg (23 名) • 薬物動態評価時点 (計画時) <ul style="list-style-type: none"> Pilot フェーズ : 投与前、投与後 1、2、4、12、24、36、48、60、72、96、120、144、168、336 時間 (Day 15)、中止時 Evaluation フェーズ : 投与前、投与後 336 時間 (Day 15)、中止時 (Day 15 以降に中止した被験者では実施しない) • 薬力学 (末梢血中 CD34 陽性細胞数) 評価時点 (計画時) <ul style="list-style-type: none"> 投与前、投与後 24、48、72、96、120、144、168、336 時間 (Day 15)、中止時 (Evaluation フェーズの Day 15 以降に中止した被験者では実施しない) • 免疫原性 (抗 KRN125 抗体) 評価時点 (計画時) <ul style="list-style-type: none"> 投与前、投与後 336 時間 (Day 15)、中止時 (Evaluation フェーズの Day 15 以降に中止した被験者では実施しない)

2 個々の試験結果の要約

2.1 125-101 試験 (資料番号 : 5.3.5.2-1)

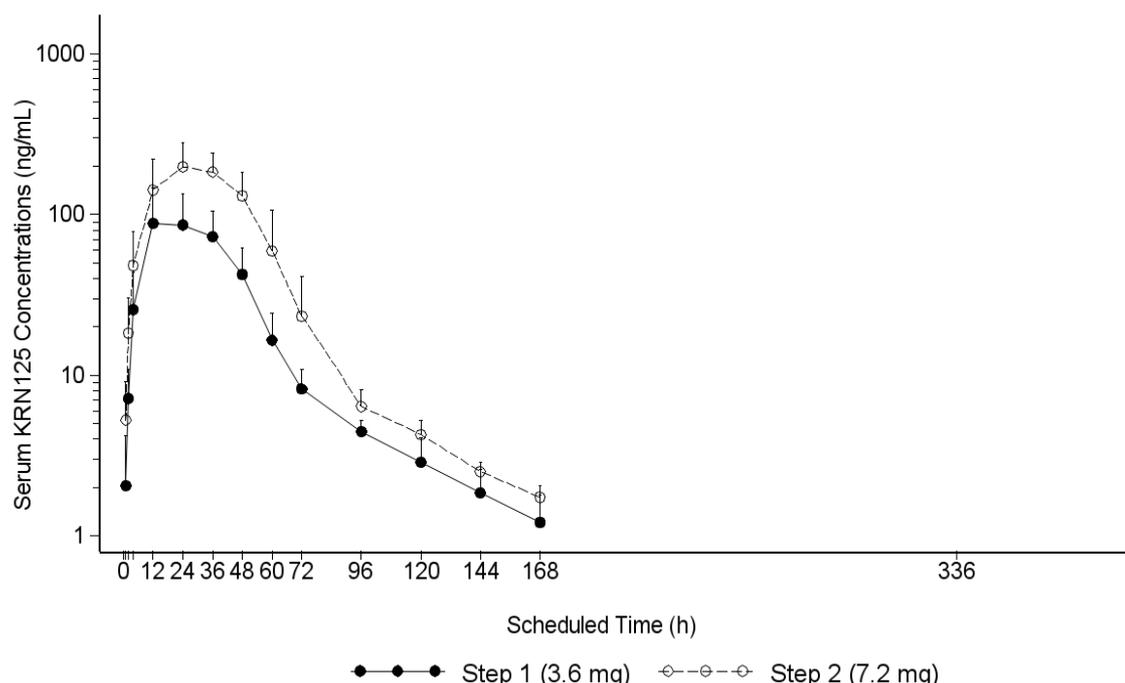
国内で健康成人を対象として本試験を実施した。本試験は Pilot フェーズ及び Evaluation フェーズから構成され、Pilot フェーズでは KRN125 3.6 mg 及び 7.2 mg を各 6 名の被験者に単回 SC 投与したときの薬物動態及び薬物動態-薬力学の関係を検討した。なお、薬物動態-薬力学の解析に用いた末梢血中 CD34 陽性細胞数の結果の詳細は [2.7.3.3.2](#) に記載した。Pilot フェーズにおける安全性及び有効性の結果に基づき、Evaluation フェーズの投与量は 7.2 mg とした。Evaluation フェーズでは、23 名の被験者に KRN125 7.2 mg を単回 SC 投与し、Day 15 時点の血清中 KRN125 濃度を評価した。

2.1.1 薬物動態

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 2.1.1-1 に、薬物動態パラメータを Table 2.1.1-1 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±標準偏差、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 2.1.1-1 KRN125 を単回 SC 投与したときの血清中 KRN125 濃度推移（平均値+標準偏差）



Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.2-1

Table 2.1.1-1 KRN125 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ

Step (Dose)	Pharmacokinetic Parameter (unit)	Descriptive Statistics							
		n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean
Step 1 (3.6 mg)	t_{max} (h)	6	18.0	6.6	36.5	12.0	18.0	24.0	17.0
	C_{max} (ng/mL)	6	92.8	56.7	61.1	47.5	71.0	194	81.0
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	6	4100	1900	46.3	2340	3610	6920	3750
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	6	4140	1890	45.6	2380	3670	6950	3800
	$t_{1/2}$ (h)	6	56.8	20.4	35.9	27.8	65.3	78.5	53.1
	CL/F (L/h)	6	1.03	0.43	42.0	0.518	1.03	1.52	0.949
	V_z/F (L)	6	75.1	23.8	31.7	58.6	68.0	122	72.6
	k_{el} (1/h)	6	0.0142	0.0066	46.7	0.0088	0.0107	0.0250	0.0131
MRT (h)	6	42.4	5.2	12.3	33.2	44.2	47.6	42.1	

Table 2.1.1-1 KRN125 を単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータ (Continued)

Step (Dose)	Pharmacokinetic Parameter (unit)	Descriptive Statistics							
		n	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geo Mean
Step 2 (7.2 mg)	t _{max} (h)	6	26.0	9.0	34.7	12.0	24.0	36.0	24.5
	C _{max} (ng/mL)	6	213	78	36.9	80.6	220	325	197
	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	6	9380	2850	30.3	4460	10100	12700	8930
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	5*	9220	3130	34.0	4500	9720	12800	8700
	t _{1/2} (h)	5*	51.9	20.1	38.7	32.3	42.5	77.0	48.9
	CL/F (L/h)	5*	0.890	0.414	46.5	0.563	0.741	1.60	0.828
	V _z /F (L)	5*	69.7	52.4	75.2	34.5	54.1	161	58.5
	k _{el} (1/h)	5*	0.0150	0.0054	36.0	0.0090	0.0163	0.0215	0.0142
	MRT (h)	5*	40.4	8.7	21.5	33.0	36.9	53.4	39.7

n : 被験者数、Mean : 平均値、SD : 標準偏差、CV : 変動係数、Min : 最小値、Median : 中央値、Max : 最大値、Geo Mean : 幾何平均値

* k_{el}算出不能であった 1 例を除外

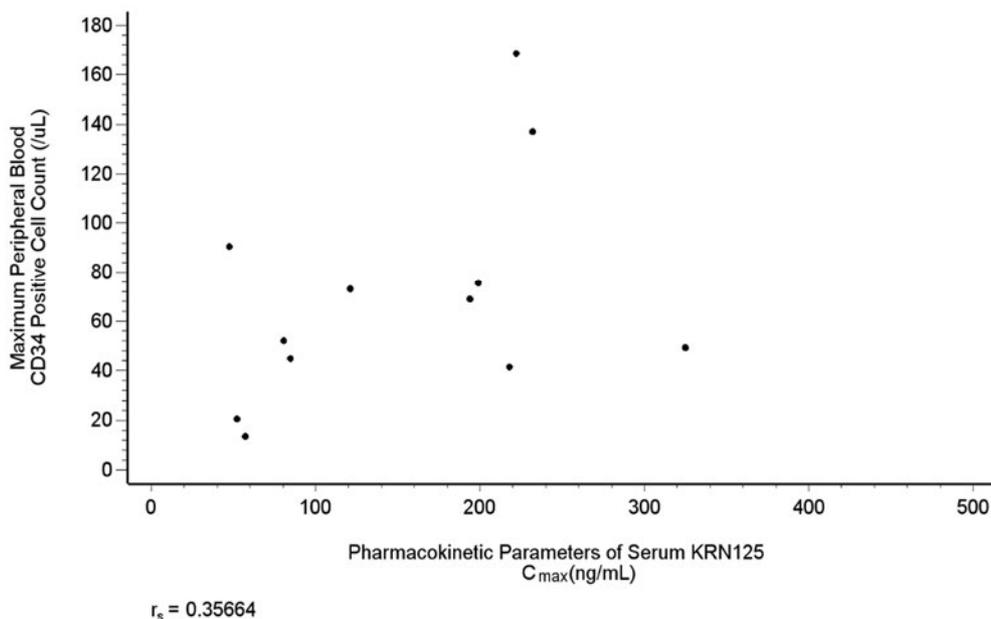
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.2-2

2.1.2 薬物動態-薬力学

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 C_{max} 及び AUC_{0-t} の関係をそれぞれ Figure 2.1.2-1 及び Figure 2.1.2-2 に示した。

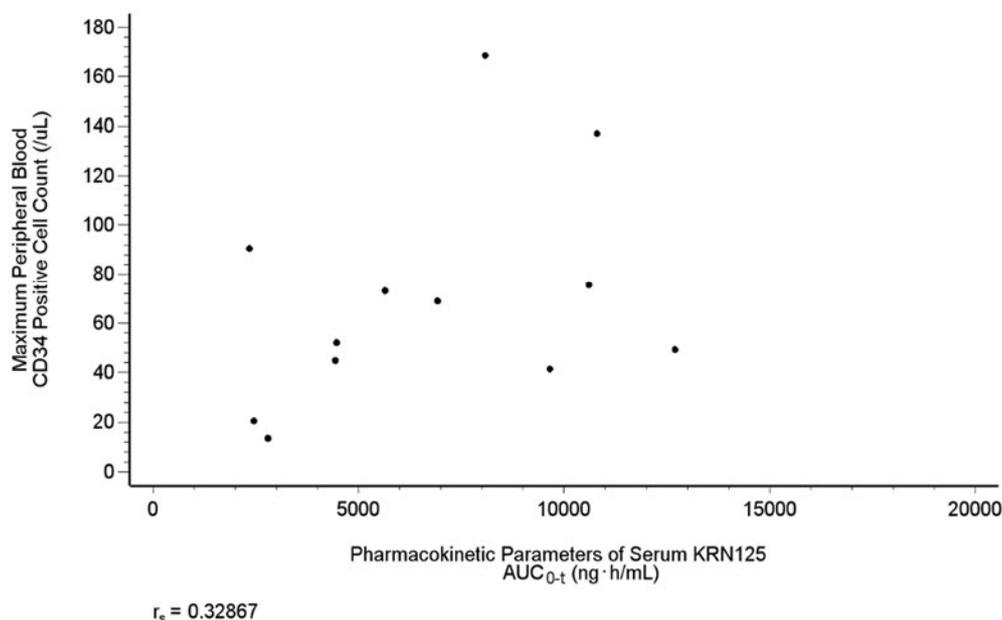
KRN125 3.6 mg 及び 7.2 mg を単回 SC 投与したときの被験者ごとの C_{max} は 47.5~325 ng/mL、AUC_{0-t} は 2340~12700 ng·h/mL であった。被験者数が 12 名と限定的であるが、高曝露が得られている被験者では末梢血中 CD34 陽性細胞数の最大値は高値を示す傾向が認められた。

Figure 2.1.2-1 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 C_{max} の関係



Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.2-4

Figure 2.1.2-2 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 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態の線形性

125-101 試験において、健康成人に KRN125 3.6 及び 7.2 mg を単回 SC 投与したとき、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} はともに平均値で 2.3 倍に上昇した。本申請の評価試験で検討した投与量範囲では、おおむね用量比に従って曝露が上昇した。

3.2 母集団薬物動態解析

本申請では、母集団薬物動態解析は実施していない。

3.3 薬物相互作用試験

骨髄抑制により好中球数の変動を引き起こすがん化学療法を除き、KRN125 を含む顆粒球コロニー形成刺激因子製剤では薬物動態への影響に起因する薬物相互作用は報告されていないことから、薬物相互作用を検討することを目的とする臨床試験は実施していない。

4 特別な試験

4.1 免疫原性

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、抗ポリエチレングリコール (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 6 名中 2 名 (33.3%)、6 名中 0 名、23 名中 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。

4.2 QT/QTc 間隔に対する影響

「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 (2.7.4.4.3)。

5 付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

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）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

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
SC	subcutaneous (皮下)

用語の定義

用語	定義
BMI	Body mass index (体重 (kg) /身長 (m) ²)
CD34	cluster of differentiation 34
FAS	最大の解析対象集団
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
治験薬投与・観察・検査実施時点	治験薬の投与を開始した日を Day 1 (治験薬投与開始日) とし、以降、治験薬投与開始日を起算日として、治験薬投与 X 日目 (Day X) とする。なお、治験薬投与前日は Day -1 とする。
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
ベースライン	治験薬投与前直近の検査時点をベースラインとし、その値をベースライン値とする。

目次

略号及び用語の定義一覧.....	2
2.7.3 臨床的有効性.....	4
1 背景及び概観.....	4
1.1 有効性評価に用いた試験の概略.....	4
1.1.1 125-101 試験 (5.3.5.2-1)	4
1.2 有効性解析方法.....	7
2 個々の試験結果の要約.....	9
2.1 被験者の内訳.....	9
2.2 有効性の評価.....	9
3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	10
3.1 試験対象集団.....	10
3.1.1 選択基準及び除外基準.....	10
3.1.2 被験者の内訳.....	11
3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....	11
3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....	12
3.2.1 主要評価項目.....	12
3.2.1.1 Pilot フェーズ.....	12
3.2.1.2 Evaluation フェーズ.....	13
3.2.2 副次評価項目.....	13
3.2.2.1 CD34 陽性細胞数の推移.....	13
3.2.2.2 白血球数及び好中球数の推移.....	16
3.3 部分集団における結果の比較.....	19
3.3.1 末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/ μ L 超を達成した被験者の割合.....	19
3.3.2 末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移.....	19
3.3.3 白血球数の推移.....	20
3.3.4 好中球数の推移.....	20
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	22
5 効果の持続、耐薬性.....	24
6 付録.....	25

2.7.3 臨床的有効性

1 背景及び概観

KRN125 の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有効性の評価は、国内で実施した第 II 相試験（125-101 試験）の結果を用いて行った。125-101 試験の概要を Table 1-1 に示した。125-101 試験の詳細は 2.7.6-3 に記載した。

Table 1-1 有効性評価試験の概要

試験番号 試験の種類 国内外 (資料番号)	試験の 目的	治験デザイン 対照の種類	薬剤、用法 及び用量	投与被験者数	選択基準	主要評価項目
125-101 第 II 相 国内 (5.3.5.2-1)	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 単回皮下 (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	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	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 を超えた被験者の割合

1.1 有効性評価に用いた試験の概略

1.1.1 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

1) 試験デザイン

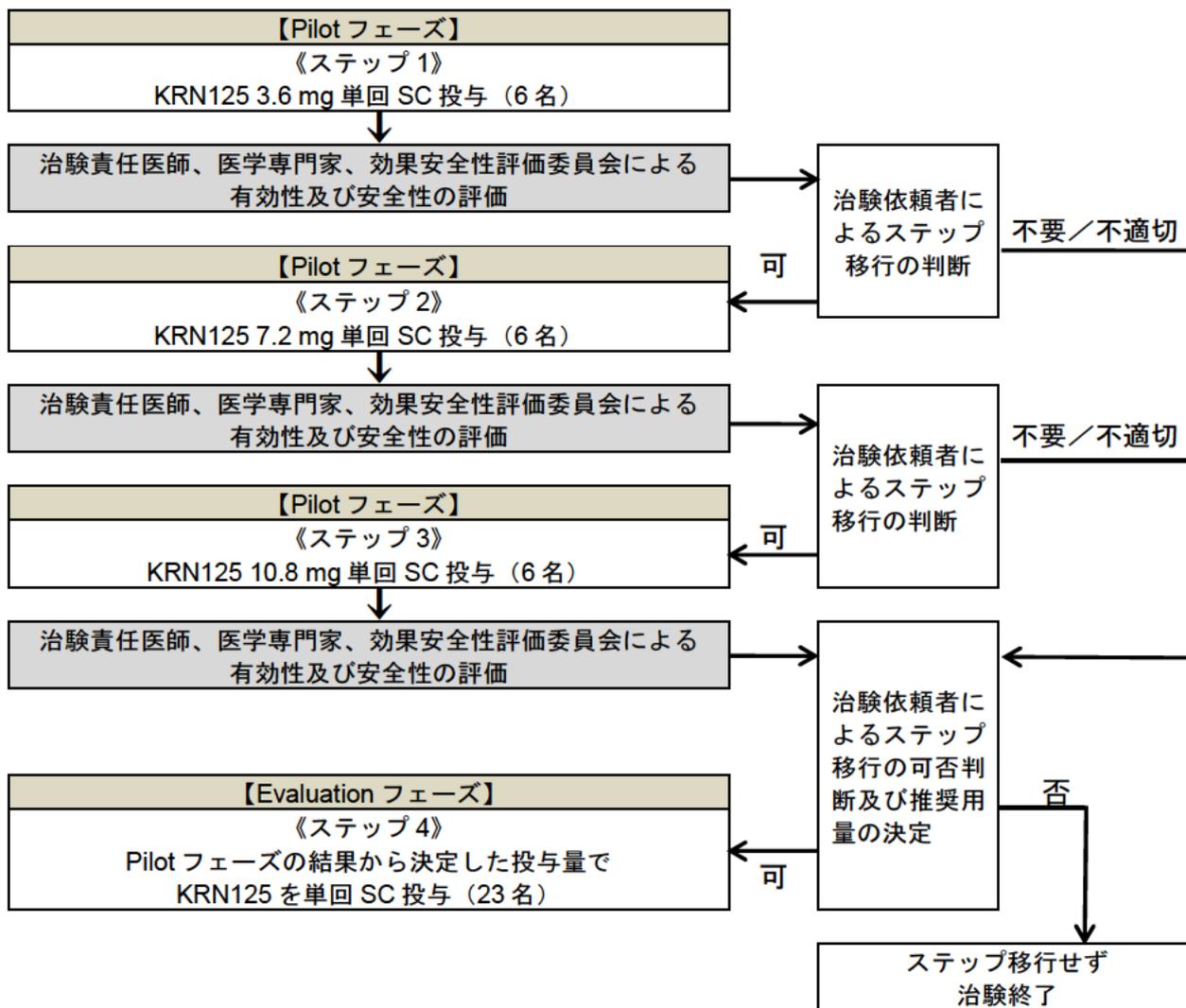
治験デザインの概略図を Figure 1.1.1-1 に示す。

本治験は、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 10000/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。

Figure 1.1.1-1 治験デザインの概略図



各ステップにおける被験者の治験の流れをFigure 1.1.1-2に示す。

Pilot フェーズ（ステップ1～3）

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。

Figure 1.1.1-2 各ステップにおける被験者の流れ

		Pilot フェーズ			Evaluation フェーズ	
		ステップ 1 3.6 mg SC	ステップ 2 7.2 mg SC	ステップ 3 10.8 mg SC	ステップ 4 Pilot フェーズの結果から決定した投与量 SC	
SCREENING Max 4 weeks (Max 28 days)	Day -28 Day -2	同意取得、事前検査				
OBSERVATION 15 days (STEP 1, 2, and 3) 29 days (STEP 4)	Day -1	観察期間*2			観察期間*2	
	Day 1	投与前 治験薬投与 治験薬投与後 1 時間 治験薬投与後 2 時間 治験薬投与後 4 時間 治験薬投与後 12 時間	施設入所必須 観察期間			施設入所 必須 観察期間
	Day 2	治験薬投与後 24 時間 治験薬投与後 36 時間	観察期間*2			観察期間*2
	Day 3	治験薬投与後 48 時間 治験薬投与後 60 時間				
	Day 4	治験薬投与後 72 時間				
	Day 5	治験薬投与後 96 時間	観察期間*2			観察期間*2
	Day 6	治験薬投与後 120 時間				
	Day 7	治験薬投与後 144 時間				
	Day 8	治験薬投与後 168 時間				
	Day 10*1	治験薬投与後 216 時間				
	Day 13*1	治験薬投与後 288 時間	観察期間*2			観察期間*2
	Day 15	治験薬投与後 336 時間				
	Day 29*1	治験薬投与後 672 時間				

*1 : Day 10, 13, 29 の検査はステップ 4 のみ。

*2 : 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。

2) 有効性評価項目

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/ μ L 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/ μ L 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/ μ L 超達成の有無
- ・ 末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数

1.2 有効性解析方法

KRN125 の有効性の評価に用いた 125-101 試験の解析方法を以下に示した。

1) 解析対象集団

主要評価項目の主たる解析対象集団は PPS とし、有効性の主要評価項目の解析の安定性を確認することを目的として FAS を設定した。

- ・ FAS : 以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団
 - 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
 - 治験薬投与後、一度も CD34 陽性細胞数を検査していない被験者
- ・ PPS : FAS のうち、以下に該当する被験者を除いた集団
 - Day 4、Day 5、Day 6 のいずれかの評価時点において、CD34 陽性細胞数が測定されなかった被験者

2) 解析手法

特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。

主要評価項目及び有効性に関する副次評価項目については、Pilot フェーズ/Evaluation フェーズそれぞれで要約した。

<主要評価項目>

Pilot フェーズ

- ・ ベースラインから Day 7 までに、末梢血中 CD34 陽性細胞数が 20/ μ L 超を達成した被験者数及び被験者割合を示した。

Evaluation フェーズ

- ・ ベースラインから Day 7 までに、末梢血中 CD34 陽性細胞数が 20/ μ L 超を達成した被験者数及び被験者割合とその 95%信頼区間を示した。また、末梢血中 CD34 陽性細胞数が 20/ μ L 超を達成する被験者割合の閾値を 60%と設定し、ベースラインから Day 7 までに、達成した被験者割合の 95%信頼区間下限が閾値以上となるか否かで、推奨用量の有効性を判断した。

<副次評価項目>

- ・ 末梢血中 CD34 陽性細胞数が初めて 20/ μ L を超えるまでの期間及び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について、基本統計量を算出した。

- 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/ μ L 超を達成した被験者数及び被験者割合を示した。
- 末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数について、評価時点別に基本統計量及びベースラインからの変化量を算出した。また、これらの項目について推移を図示した。

3) 欠測値の取扱い

2) に示す解析に用いるデータに欠測が発生した場合には、欠測値として取り扱い、統計的な手法による特別な補完は行わないこととしていたが、本治験では欠測はなかった。個々の被験者について治験開始時には予想されなかった事象により取扱いの検討が必要な場合は、その取扱いについてデータ固定前までに決定した。検討が必要であった逸脱として、1 名が Day 8 の前日に飲酒した。当該被験者の取扱いはデータ固定までに検討し、FAS、PPS、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団のいずれにおいても採用と決定した (5.3.5.2-1 Listing 16.2.2-1)。

2 個々の試験結果の要約

KRN125 の有効性の評価に用いた 125-101 試験の結果の要約を以下に示した。本治験の詳細は 2.7.6-3 に記載した。

2.1 被験者の内訳

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た。ステップ 2 までの結果で推奨用量を設定したため、Pilot フェーズのステップ 3 は実施されなかった。また、治験を中止した被験者はいなかった。

2.2 有効性の評価

【主要評価項目】

Pilot フェーズ

Pilot フェーズでベースラインから 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、Pilot フェーズのステップ 1 (3.6 mg) で 6 名中 5 名 (83.3%)、ステップ 2 (7.2 mg) で 6 名中 6 名 (100%) であった。

Evaluation フェーズ

Evaluation フェーズでベースラインから 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。

【副次評価項目】

- KRN125 3.6 mg 及び 7.2 mg のいずれの投与量でも、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 日であった。
- KRN125 3.6 mg 及び 7.2 mg のいずれの投与量でも、末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値 (最小値, 最大値, 以下同様) は治験薬投与後、おおむね経時的に増加し Day 5 で最大となり、Pilot フェーズのステップ 1 (3.6 mg) で 56.90/μL (13.5, 90.5/μL)、ステップ 2 (7.2 mg) で 61.55/μL (41.5, 145.4/μL)、Evaluation フェーズ (7.2 mg) で 85.30/μL (24.1, 258.1/μL) であった。Day 5 以降、末梢血中 CD34 陽性細胞数の中央値は経時的に減少し、いずれの投与量でも Day 15 でベースライン付近まで低下した。
- KRN125 3.6 mg 及び 7.2 mg のいずれの投与量でも、白血球数の中央値は治験薬投与後、経時的に増加し Day 4 で最大となり、Pilot フェーズのステップ 1 (3.6 mg) で 41750.0/μL (34300, 51600/μL)、ステップ 2 (7.2 mg) で 46600.0/μL (38600, 68500/μL)、Evaluation フェーズ (7.2 mg) で 46800.0/μL (29600, 91900/μL) であった。Day 4 以降、白血球数の中央値は経時的に減少した。Day 29 まで観察した Evaluation フェーズの KRN125 7.2 mg では、白血球数は Day 29 でベースライン付近まで低下した。
- KRN125 3.6 mg 及び 7.2 mg のいずれの投与量でも、好中球数の中央値は治験薬投与後、経時的に増加し Day 4 で最大となり、Pilot フェーズのステップ 1 (3.6 mg) で 35.5×10⁹/L (31×10⁹, 45×10⁹/L)、ステップ 2 (7.2 mg) で 38.8×10⁹/L (32×10⁹, 57×10⁹/L)、Evaluation フェーズ (7.2 mg) で 41.0×10⁹/L (23×10⁹, 73×10⁹/L) であった。Day 4 以降、好中球数の中央値は経時的に減少した。Day 29 まで観察した Evaluation フェーズの KRN125 7.2 mg では、好中球数は Day 29 でベースライン付近まで低下した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

KRN125 の有効性の評価に用いた 125-101 試験のすべての結果の要約を以下に示した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択基準及び除外基準

125-101 試験における主な選択基準を Table 3.1.1-1 に示した。標準的な健康成人ドナーを想定し、以下の選択基準を設けた。

Table 3.1.1-1 選択基準（125-101 試験）

主な選択基準
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

また、主な除外基準を Table 3.1.1-2 に示した。

健康成人における KRN125 の有効性及び安全性を適切に評価するため、既往歴及び現病歴に制限を設けた。

Table 3.1.1-2 主な除外基準（125-101 試験）

主な除外基準
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相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 ヶ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

3.1.2 被験者の内訳

125-101 試験における被験者の内訳をTable 3.1.2-1に示した。

本試験では 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、試験全体で計 35 名に試験薬が投与され、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したため、ステップ 3 は実施しなかった。なお、試験を中止した被験者はいなかった。

Table 3.1.2-1 被験者の内訳

	Pilot Phase						Evaluation Phase	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		Step 3 (10.8 mg)		(7.2 mg)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Received IP	6		6		-		23	
Discontinued after the administration of IP	0		0		-		0	
Completed	6	(100.0)	6	(100.0)	-		23	(100.0)

Percentages are based on the number of subjects received IP.

IP=Investigational Product

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1

3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

125-101 試験の PPS における人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3.1.3-1に示した。

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±標準偏差、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/m²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/m²であった。

Table 3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS)

Parameter (unit)		Pilot Phase		Evaluation Phase	Total
		Step 1 (3.6 mg)	Step 2 (7.2 mg)	(7.2 mg)	N = 35
		N = 6	N = 6	N = 23	
Sex	Female	0	0	8 (34.8)	8 (22.9)
	Male	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (65.2)	27 (77.1)
Age (yrs)	n	6	6	23	35
	Mean	28.3	29.2	30.8	30.1
	SD	6.5	7.6	9.6	8.7
	Min	21	20	20	20
	Median	29.0	29.5	27.0	29.0
	Max	39	37	50	50
BMI (kg/m ²)	n	6	6	23	35
	Mean	21.67	21.75	22.20	22.03
	SD	2.29	1.26	2.02	1.92
	Min	18.8	20.3	18.9	18.8
	Median	21.25	21.85	22.40	22.20
	Max	24.8	23.5	25.6	25.6

Table 3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 (PPS) (Continued)

Parameter (unit)		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
Weight (kg)	n	6	6	23	35
	Mean	63.43	65.58	62.52	63.20
	SD	7.75	4.98	7.43	7.04
	Min	49.6	60.2	50.7	49.6
	Median	64.75	64.00	64.10	64.10
	Max	71.2	71.9	77.3	77.3
Baseline of CD34 positive cell (/μL)	n	6	6	23	35
	Mean	1.52	2.00	1.96	1.89
	SD	0.58	0.85	1.04	0.94
	Min	1.0	1.1	0.6	0.6
	Median	1.40	1.85	1.70	1.70
	Max	2.6	3.2	4.7	4.7
Baseline of Leukocytes (/μL)	n	6	6	23	35
	Mean	4716.7	5200.0	5687.0	5437.1
	SD	919.6	1352.0	1597.0	1478.9
	Min	3300	3000	3600	3000
	Median	4800.0	5100.0	5400.0	5200.0
	Max	5700	6900	9800	9800
Baseline of Neutrophils (10 ⁹ /L)	n	6	6	23	35
	Mean	2.3	2.8	2.9	2.8
	SD	0.6	1.0	0.9	0.9
	Min	1	1	2	1
	Median	2.4	2.7	2.8	2.5
	Max	3	4	5	5

Percentages are based on the number of subjects received IP. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-3-1 1

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 主要評価項目

3.2.1.1 Pilot フェーズ

Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合を Table 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 (5.3.5.2-1 Table 14.2.1-5.1)。

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。

Table 3.2.1.1-1 Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合 (PPS)

	Pilot Phase			
	Step 1 (3.6 mg) N = 6		Step 2 (7.2 mg) N = 6	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
CD34 Positive Cell Achiever (> 20 /μL)	5 (83.3)	(35.9, 99.6)	6 (100.0)	(54.1, 100.0)

95% CI:Clopper-Pearson 95% confidence interval.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.1

3.2.1.2 Evaluation フェーズ

Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合を Table 3.2.1.2-1 に示した。

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。

Table 3.2.1.2-1 Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合 (PPS)

	Evaluation Phase (7.2 mg) N = 23	
	n (%)	95% CI
CD34 Positive Cell Achiever (> 20 /μL)	23 (100.0)	(85.2, 100.0)

95% CI:Clopper-Pearson 95% confidence interval.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.1

3.2.2 副次評価項目

3.2.2.1 CD34 陽性細胞数の推移

3.2.2.1.1 Pilot フェーズ

Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約を Table 3.2.2.1.1-1 に、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移は付録 Table 6-1 及び Figure 3.2.2.1.1-1 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/ μ L (29.9, 168.6/ μ L) 、Day 5 で最大となり 61.55/ μ L (41.5, 145.4/ μ L) 、Day 6 で 44.10/ μ L (26.9, 130.9/ μ L) 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/ μ L (1.6, 5.0/ μ L) となり、ベースライン付近まで低下した。

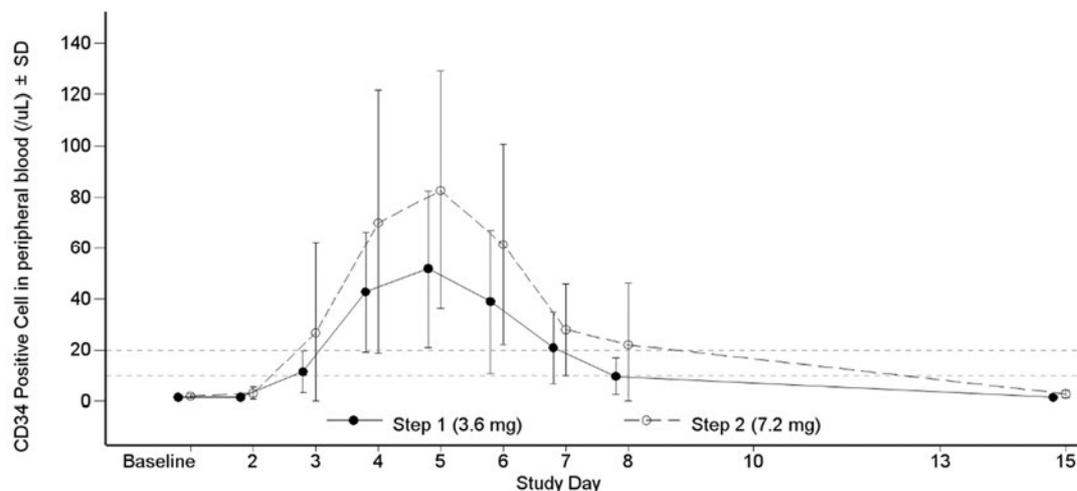
Table 3.2.2.1.1-1 Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約 (PPS)

		Pilot Phase	
		Step 1 (3.6 mg)	Step 2 (7.2 mg)
		N = 6	N = 6
Duration exceeding 20 / μ L 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 / μ L 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 3.2.2.1.1-1 Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移 (平均値 \pm SD) (PPS)



Step 1 (3.6 mg)	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Step 2 (7.2 mg)	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

3.2.2.1.2 Evaluation フェーズ

Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約を Table 3.2.2.1.2-1 に、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移は付録 Table 6-1 及び Figure 3.2.2.1.2-1 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。

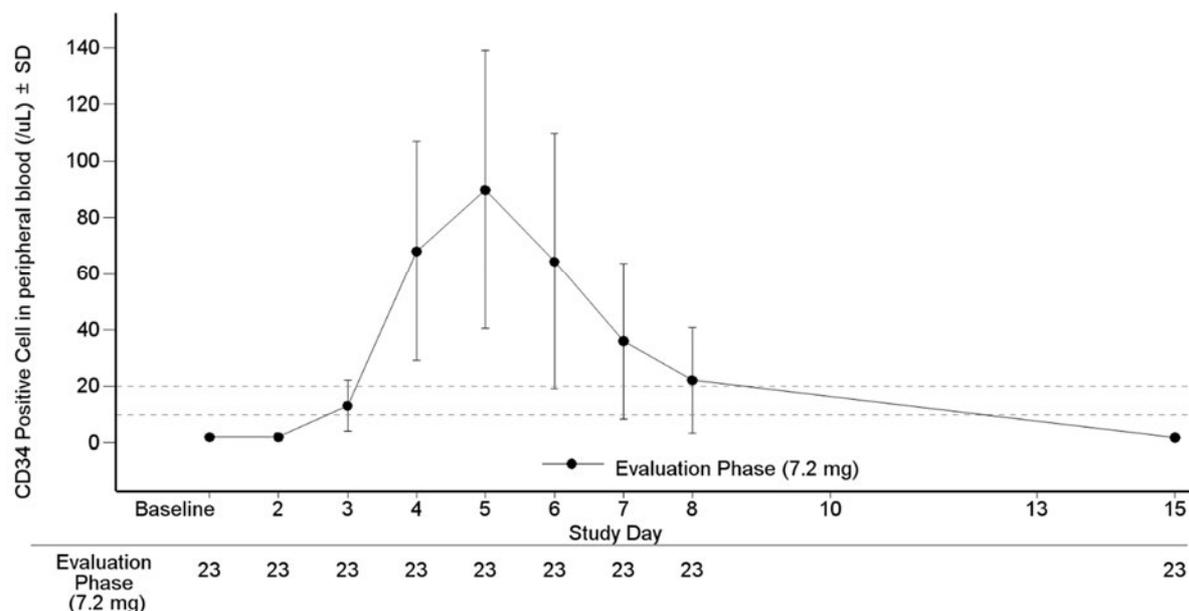
Table 3.2.2.1.2-1 Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約 (PPS)

		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 3.2.2.1.2-1 Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移（平均値 ±SD）（PPS）



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

3.2.2.2 白血球数及び好中球数の推移

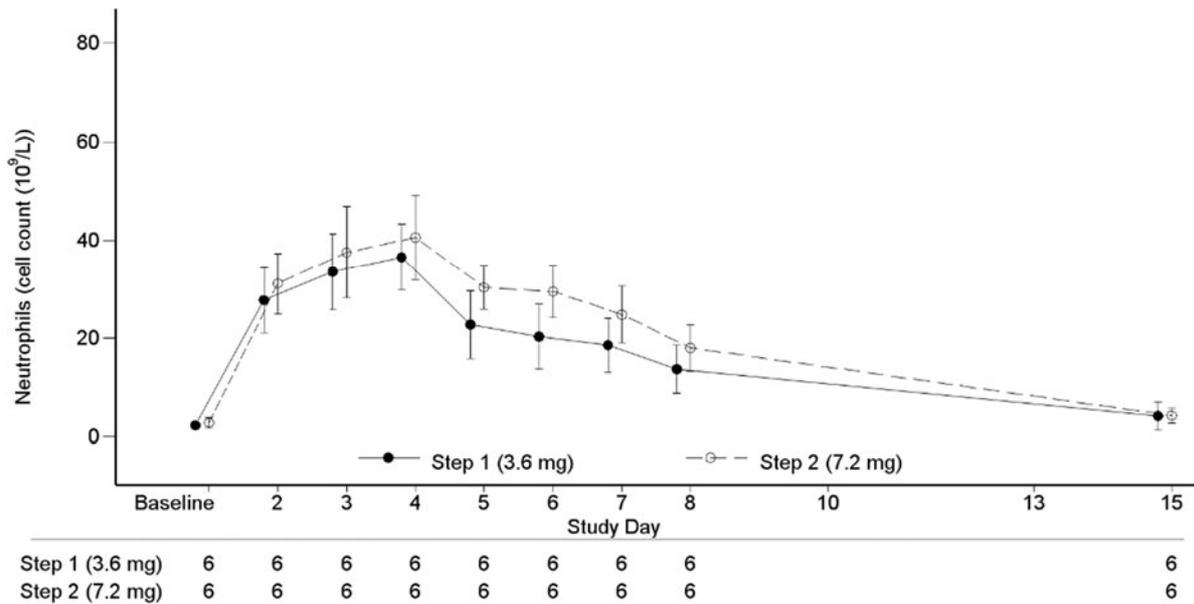
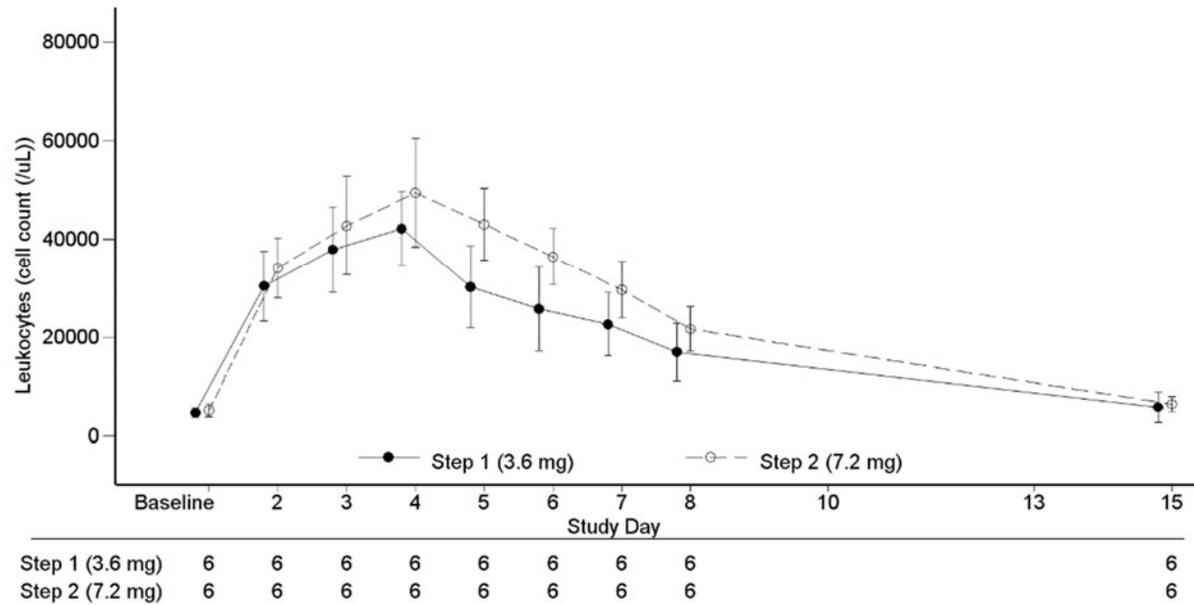
3.2.2.2.1 Pilot フェーズ

Pilot フェーズの白血球数及び好中球数の推移は付録Table 6-1及びFigure 3.2.2.2.1-1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 $2.4 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $3 \times 10^9/L$) 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 $35.5 \times 10^9/L$ (31×10^9 , $45 \times 10^9/L$) 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 $3.4 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $9 \times 10^9/L$) 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 $2.7 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $4 \times 10^9/L$) 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 $38.8 \times 10^9/L$ (32×10^9 , $57 \times 10^9/L$) 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 $4.4 \times 10^9/L$ (3×10^9 , $6 \times 10^9/L$) となり、ベースライン付近まで低下した。

Figure 3.2.2.2.1-1 Pilot フェーズの白血球数及び好中球数の推移（平均値±SD）（PPS）



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

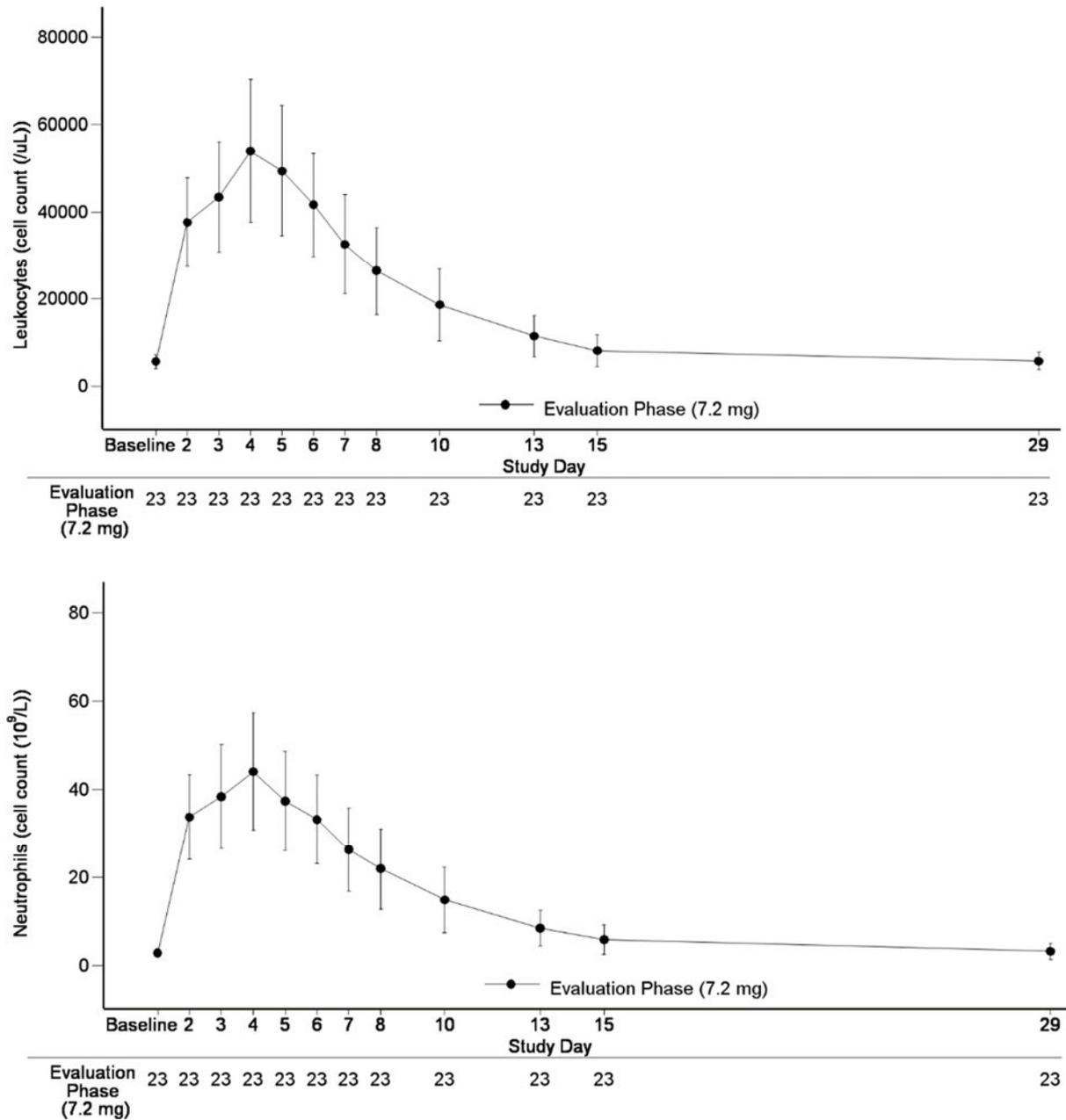
3.2.2.2.2 Evaluation フェーズ

Evaluation フェーズでの白血球数及び好中球数の推移を付録Table 6-1及びFigure 3.2.2.2.2-1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 $2.8 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $5 \times 10^9/L$) 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 $41.0 \times 10^9/L$ (23×10^9 , $73 \times 10^9/L$) であった。その後、好中球数は経時的に減少し、Day 15 で $4.5 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $16 \times 10^9/L$)、Day 29 で $2.9 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $9 \times 10^9/L$) となり、ベースラインまで低下した。

Figure 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) (PPS)



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

3.3 部分集団における結果の比較

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/m² 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。

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

各部分集団（性別、体重別、BMI 別）の Evaluation フェーズにおける 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いずれも 100%であり、差は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-8.1.1、Table 14.2.1-9.1.1、Table 14.2.1-10.1.1）。

3.3.2 末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移

各部分集団（性別、体重別、BMI 別）の Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約はそれぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-8.1.4、Table 14.2.1-9.1.4、Table 14.2.1-10.1.4 に、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移はそれぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-8.1.6、Table 14.2.1-9.1.6、Table 14.2.1-10.1.6 に示した。

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。

3.3.3 白血球数の推移

各部分集団 (性別、体重別、BMI 別) の Evaluation フェーズにおける白血球数の推移はそれぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-8.1.6、Table 14.2.1-9.1.6、Table 14.2.1-10.1.6 に示した。

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/μL (4100, 18700/μL)、Day 29 で Median BMI 未満が 5450.0/μL (3500, 9200/μL)、Median BMI 以上が 5600/μL (3300, 11600/μL) となった。

3.3.4 好中球数の推移

各部分集団 (性別、体重別、BMI 別) の Evaluation フェーズにおける好中球の推移はそれぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-8.1.6、Table 14.2.1-9.1.6、Table 14.2.1-10.1.6 に示した。

性別では、好中球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の中央値は女性で $2.7 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $4 \times 10^9/L$)、男性で $2.8 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $5 \times 10^9/L$) であった。治験薬投与後、好中球の中央値は経時的に増加し、Day 4 で最大となり、それぞれ $43.5 \times 10^9/L$ (35×10^9 , $73 \times 10^9/L$)、 $36.7 \times 10^9/L$ (23×10^9 , $71 \times 10^9/L$) 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 $4.1 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $8 \times 10^9/L$)、男性が $5.5 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $16 \times 10^9/L$)、Day 29 で女性が $3.0 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $9 \times 10^9/L$)、男性が $2.9 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $6 \times 10^9/L$) 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の中央値は Median 体重未満で $2.9 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $5 \times 10^9/L$)、Median 体重以上で $2.6 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $5 \times 10^9/L$) であった。治験薬投与後、好中球の中央値は経時的に増加し、Day 4 で最大となり、それぞれ $42.7 \times 10^9/L$ (23×10^9 , $71 \times 10^9/L$)、 $40.9 \times 10^9/L$ (25×10^9 , $73 \times 10^9/L$) であった。その後、好中球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 $5.5 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $9 \times 10^9/L$)、Median 体重以上が $4.2 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $16 \times 10^9/L$)、Day 29 で Median 体重未満が $2.7 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $9 \times 10^9/L$)、Median 体重以上が $3.0 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $6 \times 10^9/L$) 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の中央値は Median BMI 未満で $2.7 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $5 \times 10^9/L$)、Median BMI 以上で $2.8 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $5 \times 10^9/L$) であった。治験薬投与後、好中球の中央値は経時的に増加し、Day 4 で最大となり、それぞれ $47.4 \times 10^9/L$ (23×10^9 , $71 \times 10^9/L$)、 $40.9 \times 10^9/L$ (25×10^9 , $73 \times 10^9/L$) であった。その後、好中球は経時的に減少し、中央値は Day 15 で Median BMI 未満が $5.0 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $11 \times 10^9/L$)、Median BMI 以上が $3.8 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $16 \times 10^9/L$)、Day 29 で Median BMI 未満が $3.0 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $6 \times 10^9/L$)、Median BMI 以上が $2.9 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $9 \times 10^9/L$) となり、それぞれベースライン付近まで低下した。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

125-101 試験の用法・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見られなかった。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 (付録 Table 6-2)。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見られなかった。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、治験薬投与後から 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 (付録 Table 6-2)。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見られなかった。

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 効果の持続、耐薬性

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。

6 付録

Table 6-1 末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)

Parameter (unit)	Visit	Pilot Phase		Evaluation Phase	Optimal Dose	
		Step 1 (3.6 mg) N = 6	Step 2 (7.2 mg) N = 6	(7.2 mg) N = 23	N = 29	
CD34 Positive Cell (/μL)	Baseline	n	6	6	23	29
		Mean	1.52	2.00	1.96	1.97
		SD	0.58	0.85	1.04	0.99
		Min	1.0	1.1	0.6	0.6
		Median	1.40	1.85	1.70	1.80
		Max	2.6	3.2	4.7	4.7
	Day 2	n	6	6	23	29
		Mean	1.62	3.12	1.98	2.22
		SD	0.58	2.38	1.36	1.64
		Min	1.0	1.5	0.4	0.4
		Median	1.50	2.30	1.50	1.70
		Max	2.7	7.8	5.5	7.8
	Day 3	n	6	6	23	29
		Mean	11.52	26.78	13.09	15.92
		SD	8.06	35.67	9.01	17.97
		Min	2.4	7.2	1.7	1.7
		Median	8.15	13.70	10.20	10.50
		Max	22.4	99.3	35.6	99.3
	Day 4	n	6	6	23	29
		Mean	42.78	70.12	68.09	68.51
		SD	23.65	51.46	38.91	40.78
		Min	13.1	29.9	21.8	21.8
		Median	42.20	56.65	61.70	61.70
		Max	69.4	168.6	187.8	187.8
	Day 5	n	6	6	23	29
		Mean	51.87	82.73	89.83	88.37
		SD	30.82	46.43	49.21	47.92
		Min	13.5	41.5	24.1	24.1
		Median	56.90	61.55	85.30	85.00
		Max	90.5	145.4	258.1	258.1
	Day 6	n	6	6	23	29
		Mean	38.97	61.45	64.42	63.80
		SD	28.12	39.22	45.28	43.44
		Min	7.9	26.9	21.2	21.2
		Median	36.40	44.10	52.00	49.40
		Max	86.7	130.9	225.4	225.4
	Day 7	n	6	6	23	29
		Mean	20.93	28.00	36.03	34.37
		SD	13.97	17.98	27.69	25.91
		Min	2.8	13.2	8.7	8.7
		Median	20.95	21.05	23.70	23.10
		Max	41.6	60.4	127.1	127.1

Table 6-1 末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS) (Continued)

Parameter (unit)	Visit	Pilot Phase		Evaluation Phase	Optimal Dose	
		Step 1 (3.6 mg) N = 6	Step 2 (7.2 mg) N = 6	(7.2 mg) N = 23	N = 29	
CD34 Positive Cell (/ μ L)	Day 8	n	6	6	23	29
		Mean	9.72	22.08	22.12	22.11
		SD	7.17	24.05	18.84	19.55
		Min	1.3	6.7	4.3	4.3
		Median	9.75	13.10	13.90	13.80
		Max	19.4	70.1	70.8	70.8
	Day 15	n	6	6	23	29
		Mean	1.48	2.87	1.86	2.07
		SD	0.55	1.43	1.08	1.20
		Min	0.9	1.6	0.8	0.8
		Median	1.45	2.25	1.60	1.70
		Max	2.3	5.0	4.8	5.0
	Maximum	n	6	6	23	29
		Mean	51.90	87.35	89.89	89.37
		SD	30.78	52.93	49.14	48.98
		Min	13.5	41.5	25.2	25.2
		Median	56.90	63.80	85.30	85.00
		Max	90.5	168.6	258.1	258.1
Leukocytes (/ μ L)	Baseline	n	6	6	23	29
		Mean	4716.7	5200.0	5687.0	5586.2
		SD	919.6	1352.0	1597.0	1539.6
		Min	3300	3000	3600	3000
		Median	4800.0	5100.0	5400.0	5300.0
		Max	5700	6900	9800	9800
	Day 2	n	6	6	23	29
		Mean	30433.3	34150.0	37665.2	36937.9
		SD	7103.1	6120.4	10201.6	9516.4
		Min	25000	29000	23000	23000
		Median	27900.0	32000.0	34400.0	33400.0
		Max	43400	45100	64100	64100
	Day 3	n	6	6	23	29
		Mean	37933.3	42783.3	43487.0	43341.4
		SD	8668.5	10021.1	12711.7	12040.7
		Min	31300	36400	23700	23700
		Median	34050.0	37750.0	38400.0	38300.0
		Max	53200	62000	74100	74100
	Day 4	n	6	6	23	29
		Mean	42200.0	49483.3	54026.1	53086.2
		SD	7608.9	11095.1	16377.5	15370.0
		Min	34300	38600	29600	29600
		Median	41750.0	46600.0	46800.0	46800.0
		Max	51600	68500	91900	91900

Table 6-1 末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS) (Continued)

Parameter (unit)	Visit		Pilot Phase		Evaluation Phase	Optimal Dose
			Step 1 (3.6 mg) N = 6	Step 2 (7.2 mg) N = 6	(7.2 mg) N = 23	N = 29
Leukocytes (/ μ L)	Day 5	n	6	6	23	29
		Mean	30233.3	43050.0	49447.8	48124.1
		SD	8391.3	7317.9	14849.2	13775.6
		Min	20800	35200	31200	31200
		Median	30500.0	40000.0	46100.0	44600.0
		Max	43000	52900	89000	89000
	Day 6	n	6	6	23	29
		Mean	25750.0	36400.0	41726.1	40624.1
		SD	8464.2	5767.8	11883.0	11032.2
		Min	15500	28100	26900	26900
		Median	26350.0	36550.0	38100.0	38100.0
		Max	38000	45200	73900	73900
	Day 7	n	6	6	23	29
		Mean	22650.0	29650.0	32608.7	31996.6
		SD	6377.1	5788.5	11399.0	10467.3
		Min	15200	22900	18500	18500
		Median	23250.0	28150.0	29100.0	28400.0
		Max	30000	40000	55600	55600
	Day 8	n	6	6	23	29
		Mean	17050.0	21683.3	26478.3	25486.2
		SD	5926.5	4530.1	9988.9	9271.9
		Min	7400	17800	14400	14400
		Median	19550.0	20750.0	23300.0	22200.0
		Max	21900	30200	49200	49200
	Day 10	n	-	-	23	23
		Mean			18643.5	18643.5
		SD			8322.2	8322.2
		Min			10400	10400
		Median			15200.0	15200.0
		Max			40700	40700
Day 13	n	-	-	23	23	
	Mean			11473.9	11473.9	
	SD			4688.6	4688.6	
	Min			5300	5300	
	Median			10200.0	10200.0	
	Max			21800	21800	
Day 15	n	6	6	23	29	
	Mean	5833.3	6416.7	8156.5	7796.6	
	SD	3040.8	1463.4	3630.5	3354.6	
	Min	1700	4800	3500	3500	
	Median	5300.0	6450.0	6600.0	6600.0	
	Max	10500	8000	18700	18700	

Table 6-1 末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS) (Continued)

Parameter (unit)	Visit		Pilot Phase		Evaluation Phase	Optimal Dose
			Step 1 (3.6 mg) N = 6	Step 2 (7.2 mg) N = 6	(7.2 mg) N = 23	N = 29
Leukocytes (/μL)	Day 29	n	-	-	23	23
		Mean			5752.2	5752.2
		SD			1999.5	1999.5
		Min			3300	3300
		Median			5500.0	5500.0
		Max			11600	11600
Neutrophils (10 ⁹ /L)	Baseline	n	6	6	23	29
		Mean	2.3	2.8	2.9	2.9
		SD	0.6	1.0	0.9	0.9
		Min	1	1	2	1
		Median	2.4	2.7	2.8	2.8
		Max	3	4	5	5
	Day 2	n	6	6	23	29
		Mean	27.7	31.1	33.8	33.3
		SD	6.7	6.2	9.6	9.0
		Min	22	26	20	20
		Median	25.2	29.0	31.2	30.6
		Max	40	42	59	59
	Day 3	n	6	6	23	29
		Mean	33.6	37.6	38.4	38.3
		SD	7.8	9.3	11.8	11.2
		Min	27	31	20	20
		Median	29.9	33.4	35.0	33.5
		Max	47	55	67	67
	Day 4	n	6	6	23	29
		Mean	36.6	40.6	44.1	43.4
		SD	6.7	8.6	13.4	12.5
		Min	31	32	23	23
		Median	35.5	38.8	41.0	40.9
		Max	45	57	73	73
Day 5	n	6	6	23	29	
	Mean	22.8	30.3	37.4	36.0	
	SD	6.9	4.5	11.3	10.6	
	Min	16	25	21	21	
	Median	21.4	29.2	33.9	33.8	
	Max	33	37	68	68	
Day 6	n	6	6	23	29	
	Mean	20.3	29.5	33.2	32.5	
	SD	6.7	5.3	10.1	9.3	
	Min	13	21	20	20	
	Median	20.1	29.2	29.0	29.0	
	Max	30	37	56	56	

Table 6-1 末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS) (Continued)

Parameter (unit)	Visit		Pilot Phase		Evaluation Phase	Optimal Dose
			Step 1 (3.6 mg) N = 6	Step 2 (7.2 mg) N = 6	(7.2 mg) N = 23	N = 29
Neutrophils (10 ⁹ /L)	Day 7	n	6	6	23	29
		Mean	18.6	24.8	26.4	26.0
		SD	5.4	5.8	9.5	8.8
		Min	13	18	13	13
		Median	18.4	23.4	23.9	23.9
		Max	25	35	44	44
	Day 8	n	6	6	23	29
		Mean	13.7	18.0	22.0	21.2
		SD	5.0	4.7	9.1	8.5
		Min	6	14	11	11
		Median	15.1	17.0	18.8	18.3
		Max	19	27	42	42
	Day 10	n	-	-	23	23
		Mean			14.9	14.9
		SD			7.4	7.4
		Min			7	7
		Median			11.6	11.6
		Max			34	34
	Day 13	n	-	-	23	23
		Mean			8.6	8.6
		SD			4.1	4.1
		Min			3	3
		Median			7.4	7.4
		Max			18	18
	Day 15	n	6	6	23	29
		Mean	4.2	4.3	5.9	5.6
		SD	2.8	1.5	3.3	3.1
		Min	1	3	2	2
		Median	3.4	4.4	4.5	4.5
		Max	9	6	16	16
Day 29	n	-	-	23	23	
	Mean			3.3	3.3	
	SD			1.8	1.8	
	Min			1	1	
	Median			2.9	2.9	
	Max			9	9	

Optimal Dose: Step2 (7.2 mg) + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-6.1.1

Table 6-2 被験者ごとの末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)

Step (Dose)	SID	Sex	Age (yrs)	FAS	PPS	Visit	Date	Study Day	CD34 Positive Cell Value (μL)	Leuko. (/μL)	Neut. (10 ⁹ /L)
Step 1 (3.6 mg)	001	M	3	Y	Y	Baseline	20	1	2.6	4100	1.476
						Day 2	20	2	2.7	29500	26.432
						Day 3	20	3	7.5	35300	30.6757
						Day 4	20	4	40.5	49100	42.6188
						Day 5	20	5	44.9	34300	28.4004
						Day 6	20	6	26.3	30600	22.95
						Day 7	20	7	14.9	23300	18.2672
						Day 8	20	8	6.2	21400	17.6978
						Day 15	20	15	2.3	5000	3.195
						Maximum	20	5	44.9		
Step 1 (3.6 mg)	002	M	2	Y	Y	Baseline	20	1	1.1	3300	1.7688
						Day 2	20	2	1	25100	23.6442
						Day 3	20	3	7.4	31800	29.0016
						Day 4	20	4	20.5	34300	30.527
						Day 5	20	5	20.3	20800	17.2224
						Day 6	20	6	18.6	15500	12.617
						Day 7	20	7	11.2	15200	12.6768
						Day 8	20	8	3.3	7400	5.772
						Day 15	20	15	0.9	1700	0.8398
						Maximum	20	4	20.5		
Step 1 (3.6 mg)	003	M	2	Y	Y	Baseline	20	1	1.5	4600	2.3322
						Day 2	20	2	1.3	33300	30.5694
						Day 3	20	3	8.8	43200	38.2752
						Day 4	20	4	43.9	45900	40.1625
						Day 5	20	5	68.9	33700	24.601
						Day 6	20	6	46.5	29000	24.302
						Day 7	20	7	27	28900	24.5939
						Day 8	20	8	13.3	21900	18.5055
						Day 15	20	15	1.9	7900	6.1146
						Maximum	20	5	68.9		
Step 1 (3.6 mg)	004	M	2	Y	Y	Baseline	20	1	1.3	5700	2.5935
						Day 2	20	2	1.5	25000	21.85
						Day 3	20	3	20.6	31300	27.1997
						Day 4	20	4	69.3	37600	30.7568
						Day 5	20	5	73.1	27300	15.561
						Day 6	20	6	47.8	23700	17.2299
						Day 7	20	7	28.1	23200	18.4904
						Day 8	20	8	14.8	21400	16.5422
						Day 15	20	15	1.5	5600	3.5392
						Maximum	20	5	73.1		
Step 1 (3.6 mg)	005	M	2	Y	Y	Baseline	20	1	1.6	5600	3.0688
						Day 2	20	2	1.7	43400	39.9714
						Day 3	20	3	22.4	53200	47.2948
						Day 4	20	4	69.4	51600	44.7888
						Day 5	20	5	90.5	43000	32.68
						Day 6	20	6	86.7	38000	30.21
						Day 7	20	7	41.6	30000	24.84
						Day 8	20	8	19.4	17700	13.6467

Table 6-2 被験者ごとの末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)
(Continued)

Step (Dose)	SID	Sex	Age (yrs)	FAS	PPS	Visit	Date	Study Day	CD34 Positive Cell Value (/ μ L)	Leuko. (/ μ L)	Neut. (10^9 /L)
Step 1 (3.6 mg)	005	M	2	Y	Y	Day 15	20	15	1.4	4300	2.5456
						Maximum	20	5	90.5		
Step 1 (3.6 mg)	006	M	3	Y	Y	Baseline	20	1	1	5000	2.51
						Day 2	20	2	1.5	26300	23.9593
						Day 3	20	3	2.4	32800	29.028
						Day 4	20	4	13.1	34700	30.5013
						Day 5	20	5	13.5	22300	18.1745
						Day 6	20	6	7.9	17700	14.5848
						Day 7	20	7	2.8	15300	12.5307
						Day 8	20	8	1.3	12500	10.0625
						Day 15	20	15	0.9	10500	8.8305
						Maximum	20	5	13.5		
Step 2 (7.2 mg)	007	M	3	Y	Y	Baseline	20	1	1.8	6300	2.9736
						Day 2	20	2	1.5	29500	25.9305
						Day 3	20	3	16.3	37200	31.3224
						Day 4	20	4	75.5	55300	39.5395
						Day 5	20	5	71	51500	33.99
						Day 6	20	6	49.4	38600	30.1852
						Day 7	20	7	13.2	27100	21.4632
						Day 8	20	8	8.4	18200	14.3598
						Day 15	20	15	1.8	5400	3.1482
						Maximum	20	4	75.5		
Step 2 (7.2 mg)	008	M	2	Y	Y	Baseline	20	1	2.8	5000	2.45
						Day 2	20	2	3.1	29000	26.129
						Day 3	20	3	13	36400	31.6316
						Day 4	20	4	66.3	41300	35.4767
						Day 5	20	5	137.1	38700	27.864
						Day 6	20	6	83.9	28100	21.356
						Day 7	20	7	37.2	22900	18.1368
						Day 8	20	8	21.1	20200	16.0388
						Day 15	20	15	4.3	8000	5.552
						Maximum	20	5	137.1		
Step 2 (7.2 mg)	009	M	3	Y	Y	Baseline	20	1	1.1	3000	1.371
						Day 2	20	2	1.8	32200	29.624
						Day 3	20	3	7.2	37100	33.2416
						Day 4	20	4	29.9	43600	38.1064
						Day 5	20	5	52.1	39700	30.569
						Day 6	20	6	38.8	38300	33.2827
						Day 7	20	7	15.1	31600	27.65
						Day 8	20	8	6.7	22400	19.4432
						Day 15	20	15	1.6	4800	3.1632
						Maximum	20	5	52.1		
Step 2 (7.2 mg)	010	M	3	Y	Y	Baseline	20	1	1.2	5200	3.2916
						Day 2	20	2	2.8	37300	34.689
						Day 3	20	3	14.4	45700	40.4445
						Day 4	20	4	47	49600	41.664
						Day 5	20	5	49.3	35200	24.992

Table 6-2 被験者ごとの末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)
(Continued)

Step (Dose)	SID	Sex	Age (yrs)	FAS	PPS	Visit	Date	Study Day	CD34 Positive Cell Value (/ μ L)	Leuko. (/ μ L)	Neut. (10^9 /L)
Step 2 (7.2 mg)	010	M	3	Y	Y	Day 6	20	6	38.8	33400	28.2564
						Day 7	20	7	21.4	28300	24.0267
						Day 8	20	8	13.6	21300	17.9985
						Day 15	20	15	2	7700	5.6595
						Maximum	20	5	49.3		
Step 2 (7.2 mg)	011	M	2	Y	Y	Baseline	20	1	1.9	4800	2.4528
						Day 2	20	2	1.7	31800	28.461
						Day 3	20	3	10.5	38300	33.4742
						Day 4	20	4	33.4	38600	32.1538
						Day 5	20	5	41.5	40300	27.6055
						Day 6	20	6	26.9	34800	27.144
						Day 7	20	7	20.7	28000	22.792
						Day 8	20	8	12.6	17800	13.8128
						Day 15	20	15	2.5	5100	2.6214
						Maximum	20	5	41.5		
Step 2 (7.2 mg)	012	M	2	Y	Y	Baseline	20	1	3.2	6900	4.4229
						Day 2	20	2	7.8	45100	42.0332
						Day 3	20	3	99.3	62000	55.304
						Day 4	20	4	168.6	68500	56.855
						Day 5	20	5	145.4	52900	37.03
						Day 6	20	6	130.9	45200	36.838
						Day 7	20	7	60.4	40000	34.8
						Day 8	20	8	70.1	30200	26.576
						Day 15	20	15	5	7500	5.61
						Maximum	20	4	168.6		
Step 4 (7.2 mg)	013	■	4	Y	Y	Baseline	20	1	2.2	5900	3.6639
						Day 2	20	2	2.6	34400	30.444
						Day 3	20	3	22.9	37700	32.8744
						Day 4	20	4	76.5	41800	31.977
						Day 5	20	5	99.5	35100	29.133
						Day 6	20	6	70.4	36000	25.56
						Day 7	20	7	37.7	29100	24.9096
						Day 8	20	8	24.9	26900	23.5913
						Day 10	20	10		15200	12.8592
						Day 13	20	13		11900	9.6509
						Day 15	20	15	2.7	10500	8.3265
						Day 29	20	29		5200	2.9276
						Maximum	20	5	99.5		
Step 4 (7.2 mg)	014	■	2	Y	Y	Baseline	20	1	2.2	4400	2.3496
						Day 2	20	2	4.3	26600	23.5144
						Day 3	20	3	8.4	28700	24.7968
						Day 4	20	4	29.8	34300	24.8675
						Day 5	20	5	69.1	31200	21.216
						Day 6	20	6	38	26900	21.0089
						Day 7	20	7	16.9	21200	16.8328
						Day 8	20	8	13.9	21700	17.4685
						Day 10	20	10		22500	19.3725

Table 6-2 被験者ごとの末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)
(Continued)

Step (Dose)	SID	Sex	Age (yrs)	FAS	PPS	Visit	Date	Study Day	CD34 Positive Cell Value (/ μ L)	Leuko. (/ μ L)	Neut. (10^9 /L)		
Step 4 (7.2 mg)	014	■	2	Y	Y	Day 13	20	13		12900	9.8427		
								Day 15	20	15	2.5	10900	8.3821
								Day 29	20	29		6000	3.246
								Maximum	20	5	69.1		
Step 4 (7.2 mg)	015	■	2	Y	Y	Baseline	20	1	4.7	3900	1.5093		
						Day 2	20	2	5.5	26800	22.8604		
						Day 3	20	3	20.3	37500	32.3625		
						Day 4	20	4	127.4	46500	40.92		
						Day 5	20	5	164.6	44600	33.004		
						Day 6	20	6	131.7	33400	24.716		
						Day 7	20	7	61.3	18500	13.1905		
						Day 8	20	8	41.7	17500	12.39		
						Day 10	20	10		11700	7.7454		
						Day 13	20	13		5800	3.1088		
						Day 15	20	15	4.8	4100	1.9065		
						Day 29	20	29		3800	1.4212		
						Maximum	20	5	164.6				
						Step 4 (7.2 mg)	016	■	2	Y	Y	Baseline	20
Day 2	20	2	1.9	30100	26.2472								
Day 3	20	3	7.2	36000	30.708								
Day 4	20	4	47	45300	34.428								
Day 5	20	5	103.6	56600	42.167								
Day 6	20	6	61.9	43400	31.682								
Day 7	20	7	33	30500	24.4								
Day 8	20	8	19.7	23300	18.2672								
Day 10	20	10		11600	7.424								
Day 13	20	13		12500	9.2								
Day 15	20	15	1.7	5900	4.0179								
Day 29	20	29		4200	1.8564								
Maximum	20	5	103.6										
Step 4 (7.2 mg)	017	■	2	Y	Y							Baseline	20
						Day 2	20	2	1.3	23000	19.849		
						Day 3	20	3	10.3	23700	20.2398		
						Day 4	20	4	61.7	29600	22.9696		
						Day 5	20	5	85.3	37800	27.972		
						Day 6	20	6	53.5	34200	28.044		
						Day 7	20	7	23.1	23300	18.8497		
						Day 8	20	8	11.4	17300	14.1514		
						Day 10	20	10		13700	11.097		
						Day 13	20	13		8900	6.7729		
						Day 15	20	15	1.4	7500	5.4975		
						Day 29	20	29		4800	2.3568		
						Maximum	20	5	85.3				
						Step 4 (7.2 mg)	018	■	3	Y	Y	Baseline	20
Day 2	20	2	1.4	64100	58.5874								
Day 3	20	3	6.7	74100	67.3569								
Day 4	20	4	72.6	87800	70.679								

Table 6-2 被験者ごとの末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)
(Continued)

Step (Dose)	SID	Sex	Age (yrs)	FAS	PPS	Visit	Date	Study Day	CD34 Positive Cell Value (/ μ L)	Leuko. (/ μ L)	Neut. ($10^9/L$)
Step 4 (7.2 mg)	018	■	3	Y	Y	Day 5	20	5	77.9	71900	56.801
						Day 6	20	6	42.2	49300	41.0176
						Day 7	20	7	14.7	44200	37.7468
						Day 8	20	8	8.3	30500	25.193
						Day 10	20	10		26200	20.5932
						Day 13	20	13		19500	15.366
						Day 15	20	15	1.2	12200	9.3452
						Day 29	20	29		9200	5.5568
						Maximum	20	5	77.9		
Step 4 (7.2 mg)	019	■	4	Y	Y	Baseline	20	1	1.2	5300	2.3055
						Day 2	20	2	1.2	43900	38.8954
						Day 3	20	3	4.4	53800	47.4516
						Day 4	20	4	44.9	65700	55.3194
						Day 5	20	5	44.7	51700	36.19
						Day 6	20	6	21.2	35200	26.048
						Day 7	20	7	8.7	26100	19.9143
						Day 8	20	8	6.5	20900	15.5914
						Day 10	20	10		14500	10.5705
						Day 13	20	13		8400	5.082
						Day 15	20	15	0.8	5800	3.045
						Day 29	20	29		4500	1.899
						Maximum	20	4	44.9		
						Step 4 (7.2 mg)	020	■	3	Y	Y
Day 2	20	2	0.6	37100	34.3546						
Day 3	20	3	4.3	42500	37.7825						
Day 4	20	4	36	54700	44.307						
Day 5	20	5	48.1	42200	32.494						
Day 6	20	6	43.1	39200	29.008						
Day 7	20	7	23.7	26000	20.54						
Day 8	20	8	13.8	19000	15.751						
Day 10	20	10		12200	9.394						
Day 13	20	13		7000	4.795						
Day 15	20	15	1.8	5200	3.4944						
Day 29	20	29		4900	3.1654						
Maximum	20	5	48.1								
Step 4 (7.2 mg)	021	■	2	Y	Y						
						Day 2	20	2	1.2	33100	31.1802
						Day 3	20	3	10.2	38400	35.0208
						Day 4	20	4	35.2	46800	40.95
						Day 5	20	5	38.4	34000	29.75
						Day 6	20	6	31.3	31400	28.103
						Day 7	20	7	14	22300	19.3564
						Day 8	20	8	5.3	20600	17.819
						Day 10	20	10		10400	8.892
						Day 13	20	13		8200	6.5354
						Day 15	20	15	1.2	4900	3.5868
						Day 29	20	29		4200	2.9148

Table 6-2 被験者ごとの末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)
(Continued)

Step (Dose)	SID	Sex	Age (yrs)	FAS	PPS	Visit	Date	Study Day	CD34 Positive Cell Value (/ μ L)	Leuko. (/ μ L)	Neut. (10^9 /L)
Step 4 (7.2 mg)	021	■	2	Y	Y	Maximum	20	5	38.4		
Step 4 (7.2 mg)	022	■	2	Y	Y	Baseline	20	1	2.1	4500	1.8495
						Day 2	20	2	1.5	37300	32.824
						Day 3	20	3	10.5	40900	35.3785
						Day 4	20	4	89.4	64300	54.2692
						Day 5	20	5	93.4	51100	37.5585
						Day 6	20	6	52	37700	31.1779
						Day 7	20	7	44	30200	23.858
						Day 8	20	8	21.7	19500	15.639
						Day 10	20	10		15300	11.5515
						Day 13	20	13		8300	5.4365
						Day 15	20	15	1	6100	4.392
						Day 29	20	29		4000	1.716
						Maximum	20	5	93.4		
Step 4 (7.2 mg)	023	■	2	Y	Y	Baseline	20	1	1.5	5900	2.8969
						Day 2	20	2	1.7	33400	29.1248
						Day 3	20	3	26.1	37600	32.5616
						Day 4	20	4	78.6	51500	42.745
						Day 5	20	5	121.1	61500	41.82
						Day 6	20	6	113	63800	55.1232
						Day 7	20	7	78.8	55000	42.075
						Day 8	20	8	69.7	49200	42.4596
						Day 10	20	10		40700	34.2287
						Day 13	20	13		18600	13.857
						Day 15	20	15	3.9	11700	8.1432
						Day 29	20	29		5700	2.2914
						Maximum	20	5	121.1		
Step 4 (7.2 mg)	024	■	4	Y	Y	Baseline	20	1	3.9	8100	4.0662
						Day 2	20	2	1.5	54700	48.9565
						Day 3	20	3	35.6	69500	60.8125
						Day 4	20	4	187.8	91900	72.601
						Day 5	20	5	258.1	89000	67.64
						Day 6	20	6	225.4	73900	55.7945
						Day 7	20	7	127.1	55600	42.534
						Day 8	20	8	70.8	38000	31.54
						Day 10	20	10		24100	18.6775
						Day 13	20	13		10200	6.4362
						Day 15	20	15	2.3	6200	3.7882
						Day 29	20	29		8400	4.746
						Maximum	20	5	258.1		
Step 4 (7.2 mg)	025	■	2	Y	Y	Baseline	20	1	0.6	6600	2.5476
						Day 2	20	2	0.8	47100	42.8139
						Day 3	20	3	5.4	53900	47.7554
						Day 4	20	4	40.1	66400	55.112
						Day 5	20	5	61.3	57000	41.895
						Day 6	20	6	36.8	53200	41.496
						Day 7	20	7	25.6	44800	36.064

Table 6-2 被験者ごとの末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)
(Continued)

Step (Dose)	SID	Sex	Age (yrs)	FAS	PPS	Visit	Date	Study Day	CD34	Leuko.	Neut.			
									Positive Cell Value (/ μ L)	(/ μ L)	(10^9 /L)			
Step 4 (7.2 mg)	025	■	2	Y	Y	Day 8	20	8	15.2	42300	36.2934			
									Day 10	20	10	33600	28.0896	
									Day 13	20	13	20000	14.62	
									Day 15	20	15	1.6	10300	7.4984
									Day 29	20	29		7400	4.477
									Maximum	20	5	61.3		
Step 4 (7.2 mg)	026	■	2	Y	Y	Baseline	20	1	1.5	5900	3.2686			
						Day 2	20	2	2.6	39600	36.3528			
						Day 3	20	3	5.9	45800	41.4032			
						Day 4	20	4	21.8	46400	40.6928			
						Day 5	20	5	24.1	33900	28.0692			
						Day 6	20	6	25.2	31300	26.7615			
						Day 7	20	7	16	26200	21.615			
						Day 8	20	8	5.2	24100	20.6537			
						Day 10	20	10		12900	10.3458			
						Day 13	20	13		6900	4.8783			
						Day 15	20	15	1.3	9400	7.4918			
						Day 29	20	29		11600	9.3496			
						Maximum	20	6	25.2					
						Step 4 (7.2 mg)	027	■	3	Y	Y	Baseline	20	1
Day 2	20	2	0.6	33200	30.6104									
Day 3	20	3	1.7	32700	29.2338									
Day 4	20	4	25.3	40200	35.2956									
Day 5	20	5	53.1	36300	27.4065									
Day 6	20	6	38.6	34800	29.406									
Day 7	20	7	19.8	25600	20.992									
Day 8	20	8	8.6	22000	18.766									
Day 10	20	10		11800	8.8146									
Day 13	20	13		5300	3.4821									
Day 15	20	15	0.8	3500	2.0405									
Day 29	20	29		3500	1.82									
Maximum	20	5	53.1											
Step 4 (7.2 mg)	028	■	3	Y	Y							Baseline	20	1
						Day 2	20	2	0.4	45300	41.4042			
						Day 3	20	3	17	55900	51.428			
						Day 4	20	4	77.5	73200	57.828			
						Day 5	20	5	94.2	75600	60.102			
						Day 6	20	6	52.2	56800	48.848			
						Day 7	20	7	20.6	50500	43.6825			
						Day 8	20	8	11.1	39200	34.3784			
						Day 10	20	10		27700	24.2098			
						Day 13	20	13		11200	8.8704			
						Day 15	20	15	0.8	6600	4.5276			
						Day 29	20	29		5500	3.3495			
						Maximum	20	5	94.2					
						Step 4 (7.2 mg)	029	■	3	Y	Y	Baseline	20	1
Day 2	20	2	1.6	32000	28.224									

Table 6-2 被験者ごとの末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)
(Continued)

Step (Dose)	SID	Sex	Age (yrs)	FAS	PPS	Visit	Date	Study Day	CD34 Positive Cell Value (/ μ L)	Leuko. (/ μ L)	Neut. (10^9 /L)
Step 4 (7.2 mg)	029	■	3	Y	Y	Day 3	20	3	5.4	34400	29.5496
						Day 4	20	4	58.6	39500	32.785
						Day 5	20	5	86.3	36000	29.016
						Day 6	20	6	62.9	27200	19.992
						Day 7	20	7	40.5	20400	15.402
						Day 8	20	8	30.7	17500	13.72
						Day 10	20	10		12400	9.0024
						Day 13	20	13		7900	5.0876
						Day 15	20	15	2.8	6100	3.8064
						Day 29	20	29		5700	2.5821
						Maximum	20	5	86.3		
Step 4 (7.2 mg)	030	■	2	Y	Y	Baseline	20	1	2.9	6700	3.9798
						Day 2	20	2	2.3	45400	41.995
						Day 3	20	3	17.5	48000	43.824
						Day 4	20	4	75.2	62400	47.736
						Day 5	20	5	99.2	53200	38.57
						Day 6	20	6	39.4	46000	40.02
						Day 7	20	7	19.2	34400	29.3432
						Day 8	20	8	12.2	28000	23.968
						Day 10	20	10		21600	18.0792
						Day 13	20	13		13200	10.3224
						Day 15	20	15	2.1	13500	10.8675
						Day 29	20	29		5800	3.5032
						Maximum	20	5	99.2		
						Step 4 (7.2 mg)	031	■	2	Y	Y
Day 2	20	2	1	31400	26.6586						
Day 3	20	3	8.6	37400	31.5282						
Day 4	20	4	43	43000	36.679						
Day 5	20	5	54.2	39900	30.1245						
Day 6	20	6	42.5	39300	28.8855						
Day 7	20	7	21.2	30200	23.858						
Day 8	20	8	11.6	22200	17.6934						
Day 10	20	10		17500	13.7025						
Day 13	20	13		14300	11.9977						
Day 15	20	15	0.9	5800	3.9208						
Day 29	20	29		5400	2.6784						
Maximum	20	5	54.2								
Step 4 (7.2 mg)	032	■	2	Y	Y						
						Day 2	20	2	3.4	43700	39.6359
						Day 3	20	3	17.3	44200	40.1778
						Day 4	20	4	77.9	58800	47.04
						Day 5	20	5	85	46100	33.8835
						Day 6	20	6	74.2	46100	36.419
						Day 7	20	7	48.2	35900	30.0124
						Day 8	20	8	32.8	23600	19.6588
						Day 10	20	10		14500	10.9475
						Day 13	20	13		10000	7.38

Table 6-2 被験者ごとの末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数の推移 (PPS)
(Continued)

Step (Dose)	SID	Sex	Age (yrs)	FAS	PPS	Visit	Date	Study Day	CD34 Positive Cell Value (/ μ L)	Leuko. (/ μ L)	Neut. ($10^9/L$)	
Step 4 (7.2 mg)	032	■	2	Y	Y	Day 15	20	15	1.7	9600	7.2384	
								Day 29	20	29	5500	3.3715
								Maximum	20	5	85	
Step 4 (7.2 mg)	033	■	4	Y	Y	Baseline	20	1	1.7	5400	2.7648	
						Day 2	20	2	1.9	27900	24.0498	
						Day 3	20	3	21	35200	30.0608	
						Day 4	20	4	107.2	44700	32.631	
						Day 5	20	5	123.9	51500	36.8225	
						Day 6	20	6	94.1	38100	28.0035	
						Day 7	20	7	50.9	28400	21.726	
						Day 8	20	8	26.2	23400	18.7668	
						Day 10	20	10		17700	13.9653	
						Day 13	20	13		12600	9.3366	
						Day 15	20	15	1.1	8300	6.0092	
						Day 29	20	29		5600	3.0688	
						Maximum	20	5	123.9			
Step 4 (7.2 mg)	034	■	4	Y	Y	Baseline	20	1	0.8	4300	2.4596	
						Day 2	20	2	1.4	26600	24.206	
						Day 3	20	3	6.7	31600	27.5552	
						Day 4	20	4	38.7	38500	33.187	
						Day 5	20	5	58.7	42500	33.7875	
						Day 6	20	6	33.1	31500	25.83	
						Day 7	20	7	12.7	23600	18.644	
						Day 8	20	8	4.3	14400	11.1744	
						Day 10	20	10		10400	7.8936	
						Day 13	20	13		8500	6.341	
						Day 15	20	15	0.9	4800	2.8128	
						Day 29	20	29		3300	1.8414	
						Maximum	20	5	58.7			
Step 4 (7.2 mg)	035	■	5	Y	Y	Baseline	20	1	3.7	7500	4.53	
						Day 2	20	2	4.9	49600	44.64	
						Day 3	20	3	27.7	60700	54.3265	
						Day 4	20	4	113.8	69300	59.598	
						Day 5	20	5	122.4	58600	45.415	
						Day 6	20	6	98.9	51000	41.31	
						Day 7	20	7	70.9	48000	40.896	
						Day 8	20	8	43.1	47900	41.8646	
						Day 10	20	10		30600	26.0406	
						Day 13	20	13		21800	18.3556	
						Day 15	20	15	3.4	18700	15.7828	
						Day 29	20	29		8100	5.832	
						Maximum	20	5	122.4			

Study Day: If the test is conducted on/after the day of first dose of investigational product (IP), (date of test) - (date of first dose of IP) + 1; if the test is conducted before the day of first dose of IP, (date of test) - (date of first dose of IP)

Step 1 to 2 are Pilot Phase.

Step 4 is Evaluation Phase.

Source: 5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-1

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）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

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)

用語の定義

用語	定義
ALP	Alkaline Phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ALT	Alanine Transaminase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AST	Aspartate Transaminase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BMI	Body Mass Index (体重 (kg) /身長 (m) ²)
CD34	cluster of differentiation 34
ICH	医薬品規制調和国際会議
LDH	Lactate Dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
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
MRI	Magnetic Resonance Imaging (磁気共鳴画像)
PT	MedDRA における基本語
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	MedDRA における器官別大分類
WHO	World Health Organization (世界保健機関)
治験期間	本治験における各被験者の治験期間は、同意取得日から最後の規定された検査の終了日とする。
治験薬投与・観察・検査実施時点	治験薬の投与を開始した日を Day 1 (治験薬投与開始日) とし、以降、治験薬投与開始日を起算日として、治験薬投与 X 日目 (Day X) とする。なお、治験薬投与前日は Day -1 とする。
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師
副作用	治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象
ベースライン	治験薬投与前直近の検査時点をベースラインとし、その値をベースライン値とする。

目次

略号及び用語の定義一覧.....	2
2.7.4 臨床的安全性.....	5
1 医薬品の曝露.....	5
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	5
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験.....	5
1.1.2 安全性情報の収集及び解析.....	6
1.1.2.1 安全性情報の収集.....	6
1.1.2.2 安全性情報の解析.....	10
1.1.3 リスク評価.....	12
1.1.3.1 間質性肺疾患.....	12
1.1.3.2 脾腫・脾破裂.....	12
1.1.3.3 ショック・アナフィラキシー関連事象.....	13
1.1.3.4 急性呼吸窮迫症候群.....	13
1.1.3.5 芽球の増加.....	13
1.1.3.6 毛細血管漏出症候群.....	13
1.1.3.7 骨痛・背部痛等の関連事象.....	14
1.1.3.8 Sweet 症候群.....	14
1.1.3.9 皮膚血管炎.....	14
1.1.3.10 大型血管炎.....	14
1.1.3.11 二次性悪性腫瘍.....	14
1.1.3.12 重篤な血小板減少.....	15
1.1.3.13 頭痛.....	15
1.1.3.14 AST/ALT 上昇.....	15
1.2 全般的な曝露状況.....	15
1.2.1 被験者の内訳.....	15
1.2.2 曝露状況.....	17
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	17
2 有害事象.....	21
2.1 有害事象の解析.....	21
2.1.1 比較的良好に見られる有害事象.....	22
2.1.1.1 比較的良好に見られる有害事象.....	22
2.1.1.2 比較的良好に見られる有害事象の分析.....	27
2.1.2 死亡.....	36
2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	36
2.1.4 他の重要な有害事象.....	36
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	36
2.1.5.1 器官別大分類別有害事象及び副作用発現状況.....	36
2.1.5.2 注目すべき有害事象.....	38

2.2	個別有害事象の文章による説明	41
3	臨床検査値の評価	42
3.1	臨床検査値関連有害事象の発現状況	42
3.2	臨床検査値の変動	42
4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	45
4.1	バイタルサイン関連有害事象の発現状況	45
4.2	バイタルサインの変動	45
4.3	心電図の評価	45
4.4	腹部超音波検査及び腹部 MRI 検査	46
4.5	免疫原性	46
5	特別な患者集団及び状況下における安全性	48
5.1	内因性要因	48
5.2	外因性要因	49
5.3	薬物相互作用	49
5.4	妊娠及び授乳時の使用	49
5.5	過量投与	49
5.6	薬物乱用	49
5.7	離脱症状及び反跳現象	50
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	50
6	市販後データ	51
6.1	推定曝露患者数	51
6.2	使用成績調査	51
6.3	国内における重篤な副作用の発現状況	55
6.4	海外における市販後の安全性情報	61
6.5	まとめ	61
7	付録	62

2.7.4 臨床的安全性

1 医薬品の曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

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 相試験は 125-101 試験で用いられた KRN125 3.6 mg、7.2 mg の単回皮下 (SC) 投与とは異なり、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 投与した。

KRN125 の安全性評価に用いた試験の概略を Table 1.1.1-1 に示した。

Table 1.1.1-1 KRN125 の安全性評価に用いた試験の概略

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	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	資料番号
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	健康成人男女	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	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	健康成人男性	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	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	健康成人男女	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	参考 5.3.3.1-2

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。125-101 試験では健康成人に 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した。本治験は、推奨用量を検討するステップ 1~3 までの Pilot フェーズ、Pilot フェーズの結果から設定した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 投与することとし、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 (7.2 mg) 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、健康成人男女を対象に、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。

1.1.2 安全性情報の収集及び解析

1.1.2.1 安全性情報の収集

1) 125-101 試験

125-101 試験では、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温）、身長・体重の測定、腹部超音波検査、標準 12 誘導心電図検査、妊娠検査を実施した。

有害事象は、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。すなわち、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気と定義し、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）項目については、基準範囲をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与開始前の値と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。ただし、白血球数及び好中球数の増加については、本治験薬の薬理作用を勘案し、治験責任医師等が薬理学的に説明できないと判断した場合に異常変動として取り扱った。

病気（診断名）に随伴する徴候、症状及び臨床検査値の異常変動は、診断名を有害事象として扱った。ただし、その病気において非典型的な徴候、症状や極端に重い徴候、症状が発現した場合は診断名と同様に個々の徴候、症状も合わせて有害事象として扱うこととした。

治験薬との関連の有無を問わず、有害事象が発現したすべての被験者を当該有害事象の転帰が確認されるまで注意深く観察した。被験者が投与前の状態に回復するか、臨床的に十分な消失が得られるまで観察することとした。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係を、以下の基準に基づいて判定した。

重症度

- 軽度 (Mild) : 徴候又は症状は認められるが、日常的活動が妨げられないもの
- 中等度 (Moderate) : 不快感のため日常的活動が妨げられる、又は臨床状態に影響が認められるもの
- 高度 (Severe) : 日常的活動が不能となる、又は臨床状態に重大な影響が認められるもの

重篤性

重篤性の判定は以下の基準に従ったが、検査入院及びあらかじめ計画された入院は除外した。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（報告者の意見による）
- 5) 先天異常を来すもの
- 6) その他の医学的に重大な状態

治験薬との因果関係

因果関係の判定は以下のいずれかとした。

関連あり（Related）：治験薬投与と有害事象の間に合理的な因果関係がある。

関連なし（Not related）：治験薬投与と有害事象の間に合理的な因果関係がない。

有害事象が治験薬投与と“合理的な因果関係”があるか否かは、以下の点について考慮し総合的に判断した。

- ・ 疑いの余地なし：因果関係が確立されており明らかである場合。
- ・ 発現時期がもっともらしい：発現までの時間に説得力がある場合。
- ・ 投与中止による事象消失：治験薬の投与中止により有害事象が改善又は回復した場合。
- ・ 交絡したリスク因子がない：他のリスク因子がなく、治験薬の薬理学的特性から予測性がある場合。
- ・ 曝露量や曝露期間が因果関係の観点から説明できる：治験薬の既知のメカニズムから、有害事象の発現と治験薬の実際の投与量及び投与期間に矛盾がない場合。
- ・ 病歴が正確で裏づけ可能：治験薬投与以前には経験のない事象の場合。
- ・ 因果関係が明らかであることが容易に評価可能：特別に行った検査の結果や、該当被験者の背景情報、臨床症状等から容易に評価できる場合。
- ・ 他に説明できる要因がない：潜在的な病気、他の薬剤、又は環境的要因等の他の要因によっても合理的に有害事象の発現を説明できない場合。

一方、以下の場合には有害事象と治験薬投与の間に“合理的な因果関係”はないと考える。

- ・ 上記の要素に1つも当てはまらなかった場合。
- ・ 曝露量や合理的な時間の経過の根拠はあるものの（投与中止された場合は）投与中止によっても回復しない場合。
- ・ 上記の要素に当てはまる可能性はあるものの、他に考えられる有害事象の原因がある場合。

2) KRN125/03-A01 試験（参考 5.3.3.1-1）

KRN125/03-A01 試験では、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温）、身長・体重の測定、胸部 X 線、腹部 MRI 又はエコー、標準 12 誘導心電図検査を実施した。

有害事象は、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。すなわち、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気と定義し、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）項目については、「改変 WHO 分類による有害事象の評価基準」（Miller et al., 1981）の Grade 0 あるいは該当項目がない場合には実施医療機関の基準範囲をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与開始前の値と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。なお、白血球数及び好中球数の増加は、KRN125 の薬理作用を考慮した上で、異常変動の判定を行った。

有害事象と判定した場合には、実施医療機関の基準範囲あるいは治験薬投与前のレベルに回復するまで可能な限り追跡調査を行うこととした。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係を、以下の基準に基づいて判定した。

重症度

「改変 WHO 分類による有害事象の評価基準」（Miller et al., 1981）に従って判定することとした。また、評価基準に設定されていない有害事象に関しては以下の基準に従って判定することとした。

- Grade 1：軽度の事象
- Grade 2：中等度の事象
- Grade 3：重度の事象
- Grade 4：生命を脅かす事象
- Grade 5：死亡に至った事象

重篤性

重篤性の判定は以下の基準に従った。

- 1) 死亡
- 2) 死亡に繋がるおそれのある症例
- 3) 治療のため病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- 4) 障害（日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの）
- 5) 障害に繋がるおそれのある症例
- 6) 上記に準じて重篤である症例
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は以下の 4 分類で判定した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない）を「副作用」として取り扱った。

- 関連なし
- 関連あるかもしれない
- おそらく関連あり
- 関連あり

3) 970230 試験（参考 5.3.3.1-2）

970230 試験では、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温）、身長・体重の測定、妊娠検査を実施した。

有害事象は、治験薬投与後あるいは投与中に起こった、あらゆる意図しない臨床的な症状の発現又は変動と定義し、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。ただし、あらかじめ計画された入院及び電子的美容施術については有害事象から除外した。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、因果関係を以下の基準に基づいて判定した。

重症度

「改変 WHO 分類による有害事象の評価基準」(Miller et al., 1981)に従って判定することとした。また、評価基準に設定されていない有害事象に関しては以下の基準に従って判定することとした。

- Grade 1：軽度の事象
- Grade 2：中等度の事象
- Grade 3：重度の事象
- Grade 4：生命を脅かす事象
- Grade 5：死亡に至った事象

重篤性

重篤性の判定は以下の基準に従った。

- 1) 死亡
- 2) 死亡に繋がるおそれのある症例
- 3) 治療のため入院期間の延長が必要とされる症例
- 4) 障害又は機能障害
- 5) 臨床的兆候又は症状を伴う過量投与
- 6) 先天異常
- 7) 新たな悪性腫瘍
- 8) 上記に準じて重篤である症例

治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は以下の 5 分類で判定した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない）を「副作用」として取り扱った。

- 関連なし
- 関連ほとんどなし
- 関連あるかもしれない
- おそらく関連あり
- 関連あり

1.1.2.2 安全性情報の解析

1) 125-101 試験

【有害事象解析】

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。

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。

【部分集団解析】

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/ μ L 未満、以上）

【注目すべき有害事象の解析】

安全性解析対象集団を対象に、間質性肺疾患、脾腫・脾破裂、ショック、アナフィラキシー、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、二次性悪性腫瘍、重篤な血小板減少、頭痛、AST/ALT 上昇を注目すべき有害事象として評価した。詳細は1.1.3項に示した。

2) KRN125/03-A01 試験（参考 5.3.3.1-1）

【有害事象解析】

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。

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）

【有害事象解析】

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。

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。

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。本資料では治験総括報告書で使用されている表記とその和訳を併記した。

1.1.3 リスク評価

1.1.3.1 間質性肺疾患

これまでに実施した KRN125 の国内臨床試験（KRN125/04-A02 試験^{*1} 及び KRN125-008 試験^{*2}）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。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、KRN125-008 試験で発現した 1 件は重篤（重篤性：入院）であり「薬剤性肺炎」として報告された。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。KRN125-007 試験^{*3} 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（顆粒球コロニー形成刺激因子）製剤で発現が認められている。これらのことから、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。

以上のことから、125-101 試験では間質性肺疾患を注目すべき有害事象とし、MedDRA version 23.1 の SMQ「間質性肺疾患（狭域）」に属する PT を集計した。

^{*1}：肺癌患者を対象とした好中球減少症に対する KRN125 の第 I 相臨床薬理試験である。がん化学療法施行の翌日に、KRN125 30、60 又は 100 µg/kg を単回 SC 投与した。

^{*2}：乳癌のがん化学療法による好中球減少症に対するプラセボを対照とした KRN125 の二重盲検比較試験である。KRN125 群では、がん化学療法終了後 24 時間以降に KRN125 3.6 mg を単回 SC 投与した。

^{*3}：悪性リンパ腫患者を対象とした好中球減少症に対する KRN125 の第 III 相二重盲検比較試験である。KRN125 群では、がん化学療法終了後 24 時間以降に KRN125 3.6 mg を単回 SC 投与した。

1.1.3.2 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 KRN125 の国内臨床試験（KRN125/05-A04 試験^{*4} 及び KRN125-005 試験^{*5}）では、KRN125 との関連性が否定できない「脾腫」が各 1 名に発現した。国内臨床試験において「脾破裂」の発現は報告されていない。海外では製造販売後に本剤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。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、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。

以上のことから、125-101 試験では脾腫・脾破裂を注目すべき有害事象とし、MedDRA version 23.1 の PT「肝脾腫大」、「脾腫」、「脾破裂」を集計した。

^{*4}：悪性リンパ腫患者を対象とした好中球減少症に対する KRN125 の第 II 相用量設定試験である。KRN125 群では、がん化学療法施行の翌日に、KRN125 1.8、3.6 又は 6.0 mg を単回 SC 投与した。

^{*5}：悪性リンパ腫患者を対象とした好中球減少症に対する KRN125 の第 II 相用量設定試験である。がん化学療法施行の翌日に、KRN125 1.8、3.6 又は 6.0 mg を単回 SC 投与した。

1.1.3.3 ショック・アナフィラキシー関連事象

これまでに実施した 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。これらのことから、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。

以上のことから、125-101 試験ではショック・アナフィラキシーを注目すべき有害事象とし、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。

1.1.3.4 急性呼吸窮迫症候群

これまでに実施した 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「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、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。

以上のことから、125-101 試験では急性呼吸窮迫症候群を注目すべき有害事象とし、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。

1.1.3.5 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。これまでに実施した 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発現していない。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、125-101 試験では芽球の増加を注目すべき有害事象とし、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。

1.1.3.6 毛細血管漏出症候群

これまでに実施した 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、125-101 試験では毛細血管漏出症候群を注目すべき有害事象とし、MedDRA version 23.1 の PT「毛細血管漏出症候群」を集計した。

1.1.3.7 骨痛・背部痛等の関連事象

これまでに実施した 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、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。

以上のことから、125-101 試験では骨痛・背部痛等の関連事象を注目すべき有害事象とし、MedDRA version 23.1 の PT 「背部痛」及び「骨痛」を集計した。

1.1.3.8 Sweet 症候群

これまでに実施した 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、国内添付文書では Sweet 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、125-101 試験では Sweet 症候群を注目すべき有害事象とし、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。

1.1.3.9 皮膚血管炎

これまでに実施した 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、国内添付文書では皮膚血管炎を「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、125-101 試験では皮膚血管炎を注目すべき有害事象とし、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。

1.1.3.10 大型血管炎

これまでに実施した 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、国内添付文書では大型血管炎を「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、125-101 試験では大型血管炎を注目すべき有害事象とし、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。

1.1.3.11 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 KRN125 の国内臨床試験（KRN125/05-A04 試験）では、化学療法後に KRN125 が投与された悪性リンパ腫患者で、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。

以上のことから、125-101 試験では二次性悪性腫瘍を注目すべき有害事象とし、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。

1.1.3.12 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症例も認められた。

以上のことから、125-101 試験では重篤な血小板減少を注目すべき有害事象とし、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。

1.1.3.13 頭痛

125-101 試験実施中の安全性情報より、頭痛を注目すべき有害事象として評価することとした。MedDRA version 23.1 の PT「頭痛」を集計した。

1.1.3.14 AST/ALT 上昇

125-101 試験実施中の安全性情報より、AST/ALT 上昇を注目すべき有害事象として評価することとした。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。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験では Pilot フェーズ（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た（Table 1.2.1-1）。ステップ 2 までの結果で推奨用量を設定したため、Pilot フェーズのステップ 3 は実施されなかった。また、治験を中止した被験者はいなかった。

Table 1.2.1-1 被験者の内訳（125-101 試験）

	Pilot Phase						Evaluation Phase	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		Step 3 (10.8 mg)		(7.2 mg)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Received IP	6		6		0		23	
Discontinued after the administration of IP	0		0		0		0	
Completed	6	(100.0)	6	(100.0)	0		23	(100.0)

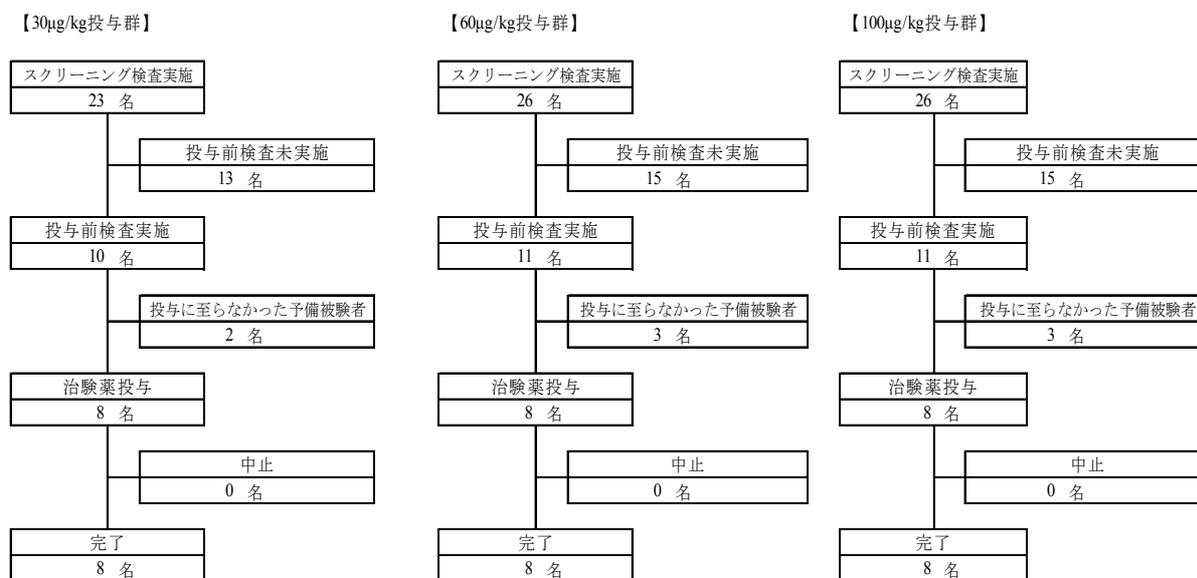
Percentage are based on the number of subjects received IP

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1

2) KRN125/03-A01 試験 (参考 5.3.3.1-1)

KRN125/03-A01 試験では、文書による同意取得後、30、60、100 µg/kg 群において、スクリーニング検査を実施した被験者はそれぞれ 23 名、26 名、26 名であった (Figure 1.2.1-1)。このうち投与前検査を実施した被験者は、予備被験者を含め、それぞれ 10 名、11 名、11 名であり、最終的に治験薬が投与された被験者は各群 8 名、合計 24 名であった。また、治験を中止した被験者いなかった。

Figure 1.2.1-1 被験者の内訳 (KRN125/03-A01 試験)



Source: 5.3.3.1-1 図 10.1-1

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

970230 試験では、文書による同意取得後、93 名の被験者にスクリーニング検査を実施した。30、60、100、300 µg/kg 群に登録された被験者は各 8 名であった (Table 1.2.1-2)。登録されたすべての被験者に治験薬が投与され、すべての被験者が治験を完了した。

Table 1.2.1-2 被験者の内訳 (970230 試験)

	KRN125				計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
Screened					93
Enrolled	8	8	8	8	32
Received study drug	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	32 (100%)
Completed study	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	32 (100%)
Discontinued study	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ineligibility determined	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Protocol violation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Noncompliance	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Intolerable adverse event	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Consent withdrawn	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Administrative/investigator	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lost to follow up	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Death on study	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Other	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Source: 5.3.3.1-2 Table 8-1

1.2.2 曝露状況

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 (Table 1.2.2-1)。Evaluation フェーズでは、KRN125 7.2 mg が 23 名に単回 SC 投与された。

Table 1.2.2-1 投与状況の要約 (125-101 試験)

Parameter (unit)		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
Dose (mg)	n	6	6	23	35
	Mean	3.60	7.20	7.20	6.58
	SD	0.00	0.00	0.00	1.38
	Min	3.6	7.2	7.2	3.6
	Median	3.60	7.20	7.20	7.20
	Max	3.6	7.2	7.2	7.2

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.9-1.1

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。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験では、治験薬が投与された 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±標準偏差、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/m²であった (Table 1.3-1)。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/m²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。

Table 1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（125-101 試験）

Parameter (unit)		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
Sex	Female	0	0	8 (34.8)	8 (22.9)
	Male	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (65.2)	27 (77.1)
Age (yrs)	n	6	6	23	35
	Mean	28.3	29.2	30.8	30.1
	SD	6.5	7.6	9.6	8.7
	Min	21	20	20	20
	Median	29.0	29.5	27.0	29.0
	Max	39	37	50	50
BMI (kg/m ²)	n	6	6	23	35
	Mean	21.67	21.75	22.20	22.03
	SD	2.29	1.26	2.02	1.92
	Min	18.8	20.3	18.9	18.8
	Median	21.25	21.85	22.40	22.20
	Max	24.8	23.5	25.6	25.6
Weight (kg)	n	6	6	23	35
	Mean	63.43	65.58	62.52	63.20
	SD	7.75	4.98	7.43	7.04
	Min	49.6	60.2	50.7	49.6
	Median	64.75	64.00	64.10	64.10
	Max	71.2	71.9	77.3	77.3
Baseline of CD34 positive cell (/μL)	n	6	6	23	35
	Mean	1.52	2.00	1.96	1.89
	SD	0.58	0.85	1.04	0.94
	Min	1.0	1.1	0.6	0.6
	Median	1.40	1.85	1.70	1.70
	Max	2.6	3.2	4.7	4.7
Baseline of Leukocytes (/μL)	n	6	6	23	35
	Mean	4716.7	5200.0	5687.0	5437.1
	SD	919.6	1352.0	1597.0	1478.9
	Min	3300	3000	3600	3000
	Median	4800.0	5100.0	5400.0	5200.0
	Max	5700	6900	9800	9800
Baseline of Neutrophils (10 ⁹ /L)	n	6	6	23	35
	Mean	2.3	2.8	2.9	2.8
	SD	0.6	1.0	0.9	0.9
	Min	1	1	2	1
	Median	2.4	2.7	2.8	2.5
	Max	3	4	5	5

Percentages are based on the number of subjects received IP. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-3-1 I

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。

人口統計学的及び他の基準値の特性について、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（Table 1.3-2）。

KRN125/03-A01 試験に登録された被験者はすべて男性であった。また、KRN125/03-A01 試験全体で、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）が 25.1±2.9 歳、体重が 64.10±5.52 kg、BMI が 21.79±1.34 kg/m²であった。

Table 1.3-2 人口統計学的特性及び他の基準値（KRN125/03-A01 試験）

項目	カテゴリー／ 要約統計量	30µg/kg投与群 n=8	60µg/kg投与群 n=8	100µg/kg投与群 n=8	計 n=24	検定方法	検定結果
年齢 (歳)	被験者数	8	8	8	24	一元配置 分散分析	F=1.595 P=0.226
	平均値	23.6	25.6	26.0	25.1		
	標準偏差	0.7	2.1	4.4	2.9		
	中央値	23.5	25.5	27.0	24.5		
	最小値	23	22	20	20		
	最大値	25	28	33	33		
身長 (cm)	被験者数	8	8	8	24	一元配置 分散分析	F=0.476 P=0.627
	平均値	171.91	169.75	172.73	171.46		
	標準偏差	7.22	6.40	5.11	6.16		
	中央値	171.50	170.60	172.45	171.50		
	最小値	159.0	157.7	165.5	157.7		
	最大値	183.6	176.8	180.2	183.6		
体重 (kg)	被験者数	8	8	8	24	一元配置 分散分析	F=1.062 P=0.363
	平均値	62.65	63.26	66.39	64.10		
	標準偏差	4.93	5.85	5.69	5.52		
	中央値	62.80	62.05	66.10	63.80		
	最小値	54.9	56.2	59.0	54.9		
	最大値	70.5	70.9	75.1	75.1		
BMI (kg/m ²)	被験者数	8	8	8	24	一元配置 分散分析	F=1.283 P=0.298
	平均値	21.20	21.95	22.23	21.79		
	標準偏差	1.19	1.59	1.14	1.34		
	中央値	20.89	22.47	22.54	21.95		
	最小値	19.7	19.6	19.9	19.6		
	最大値	22.9	23.6	23.4	23.6		
合併症	無	8(100.0)	8(100.0)	8(100.0)	24(100.0)	χ ² 検定	x2=- p=-
	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
既往歴	無	8(100.0)	8(100.0)	8(100.0)	24(100.0)	χ ² 検定	x2=- p=-
	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
好中球数 (×10 ⁹ /L)	被験者数	8	8	8	24	一元配置 分散分析	F=1.456 P=0.255
	平均値	2.800	3.548	3.486	3.278		
	標準偏差	0.949	0.982	0.987	0.992		
	中央値	3.073	3.723	3.677	3.281		
	最小値	1.29	2.26	1.84	1.29		
	最大値	3.90	4.77	4.50	4.77		

Source: 5.3.3.1-1 表 11.2-1

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（平均値±標準偏差、以下同様）が 26.5±6.0 歳、体重が 64.5±8.15 kg であった（Table 1.3-3）。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。

Table 1.3-3 人口統計学的特性及び他の基準値 (970230 試験)

項目	KRN125				計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
被験者数	8	8	8	8	32
性別					
男性	3 (38%)	3 (38%)	3 (38%)	3 (38%)	12 (38%)
女性	5 (63%)	5 (63%)	5 (63%)	5 (63%)	20 (63%)
年齢 (歳)					
N	8	8	8	8	32
平均値	26.9	26.3	27.8	25.3	26.5
中央値	24.0	25.0	27.5	24.0	25.0
標準偏差	7.0	6.6	7.0	3.9	6.0
Q1、Q3	21.0, 34.0	21.0, 32.0	22.0, 31.0	22.0, 27.5	22.0, 32.0
最小値、最大値	20, 37	18, 36	20, 41	22, 33	18, 41
< 65	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	32 (100%)
≥ 65	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
≥ 75	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
人種					
アジア人	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
黒人	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (6%)
白人	5 (63%)	5 (63%)	6 (75%)	7 (88%)	23 (72%)
ヒスパニック	3 (38%)	2 (25%)	0 (0%)	1 (13%)	6 (19%)
アメリカ先住民	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
その他	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (3%)
ベースライン体重 (kg)					
N	8	8	8	8	32
平均値	62.600	63.400	64.500	67.500	64.500
中央値	62.400	62.600	58.000	67.900	63.500
標準偏差	3.441	10.386	11.012	6.096	8.147
Q1、Q3	59.600, 65.000	58.400, 70.800	57.500, 72.400	63.900, 70.600	58.300, 68.300
最小値、最大値	58.60, 68.20	46.20, 77.40	55.60, 84.60	57.40, 77.80	46.20, 84.60
ベースライン好中球数 (×10 ⁹ /L)					
N	8	8	8	8	32
平均値	4.711	4.146	4.863	4.786	4.626
中央値	4.862	4.254	5.031	4.433	4.703
標準偏差	0.929	1.624	0.887	0.970	1.124
Q1、Q3	4.295, 5.212	2.847, 5.510	3.969, 5.623	4.221, 5.708	3.969, 5.516
最小値、最大値	2.91, 6.05	1.80, 6.14	3.69, 5.96	3.39, 6.17	1.80, 6.17

Source: 5.3.3.1-2 Table 12-1

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

各試験での有害事象の定義、収集方法、使用した辞書、解析方法は1.1.2項に示した。

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験では治験薬を投与された 35 名すべての被験者で有害事象及び副作用が発現した。死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象を発現した被験者はいなかった。

Table 1.2.2-1 有害事象・副作用発現頻度の簡潔な要約 (125-101 試験)

	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	N = 6		N = 6		N = 23			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
Death	0		0		0		0	
Other serious	0		0		0		0	
Other significant	0		0		0		0	
Subjects with any drug-related TEAE	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
Death	0		0		0		0	
Other serious	0		0		0		0	
Other significant	0		0		0		0	

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase. Other significant: Any non-serious AE leading to study discontinuation.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-1.1

2) KRN125/03-A01 試験 (参考 5.3.3.1-1)

KRN125/03-A01 試験では、有害事象は 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%) 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%) であった。

KRN125/03-A01 試験では、死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象を発現した被験者はいなかった。

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

970230 試験では、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。発現した有害事象の重症度は、300 µg/kg 群の 1 名で発現した重度の「頭痛」を除いて、いずれも軽度から中等度であった。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。発現した副作用の重症度は、300 µg/kg 群の 1 名で発現した重度の「頭痛」を除いて、いずれも軽度から中等度であった。

970230 試験では、死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

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。

2.1.1.1 比較的良好に見られる有害事象

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Table 2.1.1.1-1及びTable 2.1.1.1-2に示した。

125-101 試験全体では 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。

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」、「頸部痛」、「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。各 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 2.1.1.1-1 有害事象発現状況（125-101 試験）

[SOC]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT								
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)
[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)
頸部痛	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)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.1.2.1

Table 2.1.1.1-2 副作用発現状況（125-101 試験）

[SOC]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT								
Subjects with any drug-related TEAE	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
[胃腸障害]								
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]								
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]								
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]								
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)
頸部痛	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
[神経系障害]								
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]								
皮下出血	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)
蕁麻疹	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)

Coding Dictionary: 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）

KRN125/03-A01 試験での有害事象及び副作用の発現状況をTable 2.1.1.1-3に示した。

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」、「頸部痛」、「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」、「頸部痛」及び「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」、「頸部痛」、「四肢痛」及び「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。

Table 2.1.1.1-3 有害事象及び副作用発現状況 (KRN125/03-A01 試験)

SOC PT	30 µg/kg投与群 n=8			60 µg/kg投与群 n=8			100 µg/kg投与群 n=8		
	関連あり	関連なし	計	関連あり	関連なし	計	関連あり	関連なし	計
発現被験者数	5(62.5)	0(0.0)	5(62.5)	8(100.0)	0(0.0)	8(100.0)	8(100.0)	0(0.0)	8(100.0)
発現件数	9	1	10	29	7	36	30	1	31
胃腸障害					1(12.5)	1(12.5)	1(12.5)		1(12.5)
腹部不快感							1(12.5)		1(12.5)
下痢					1(12.5)	1(12.5)			
口内炎					1(12.5)	1(12.5)			
全身障害および投与局所様態				1(12.5)		1(12.5)			
倦怠感				1(12.5)		1(12.5)			
臨床検査	2(25.0)		2(25.0)	8(100.0)	1(12.5)	8(100.0)	8(100.0)		8(100.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1(12.5)	1(12.5)			
血中乳酸脱水素酵素増加				3(37.5)		3(37.5)	6(75.0)		6(75.0)
血中尿酸増加	1(12.5)		1(12.5)	4(50.0)		4(50.0)	2(25.0)		2(25.0)
体温上昇							1(12.5)		1(12.5)
血小板数減少							3(37.5)		3(37.5)
白血球数増加					1(12.5)	1(12.5)			
血小板数増加				4(50.0)		4(50.0)			
好酸球百分率増加							1(12.5)		1(12.5)
好中球百分率増加					2(25.0)	2(25.0)			
リンパ球百分率減少					1(12.5)	1(12.5)			
血中アルカリホスファターゼ増加	2(25.0)		2(25.0)	5(62.5)		5(62.5)	8(100.0)		8(100.0)
筋骨格系および結合組織障害	3(37.5)		3(37.5)	7(87.5)		7(87.5)	7(87.5)		7(87.5)
関節痛				1(12.5)		1(12.5)	1(12.5)		1(12.5)
背部痛	2(25.0)		2(25.0)	7(87.5)		7(87.5)	6(75.0)		6(75.0)
頸部痛	1(12.5)		1(12.5)	2(25.0)		2(25.0)			
四肢痛	1(12.5)		1(12.5)						
神経系障害	2(25.0)		2(25.0)	1(12.5)		1(12.5)			
頭痛	2(25.0)		2(25.0)	1(12.5)		1(12.5)			

MedDRA/J version 6.1

注) 表中の「関連なし」カラムで発現被験者数が「0 (0.0)」である理由は、同一被験者で「因果関係あり」と「因果関係なし」の事象を発現した場合、因果関係別発現被験者数の集計は「因果関係あり」に分類するためである。

Source: 5.3.3.1-1 表 12.2.2-2

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

有害事象及び副作用の発現状況を Table 2.1.1.1-4 及び Table 2.1.1.1-5 に示した。

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」、「曖気」、「歯痛」、「歯障害」、「耳閉塞」、「関節硬直」、「頸部痛」、「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」、「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。

Table 2.1.1.1-4 有害事象発現状況 (970230 試験)

	KRN125				合計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
被験者数	8	8	8	8	32
有害事象が報告された被験者数	8 (100%)	7 (88%)	8 (100%)	8 (100%)	31 (97%)
BODY AS A WHOLE/全身障害	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (13%)	7 (22%)
Hot Flushes/顔面紅潮	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Pain/疼痛	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Pain Chest/胸部痛	0 (0%)	1 (13%)	2 (25%)	0 (0%)	3 (9%)
Rigors/悪寒	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Vasovagal Episode /血管迷走神経症状	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)
CNS/PNS/神経系障害	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	8 (100%)	22 (69%)
Dizziness/めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Headache/頭痛	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	8 (100%)	22 (69%)
Hypertonia/筋緊張亢進	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
GASTROINTESTINAL/胃腸障害	4 (50%)	2 (25%)	1 (13%)	3 (38%)	10 (31%)
Diarrhea/下痢	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Eruclation/嘔気	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Nausea/悪心	2 (25%)	2 (25%)	0 (0%)	3 (38%)	7 (22%)
Tooth Ache/歯痛	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Tooth Disorder/歯障害	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Vomiting/嘔吐	1 (13%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (9%)
HEARING/VESTIBULAR /耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Ear Blockage/耳閉塞	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
MUSCULO-SKELETAL /筋骨格系障害	7 (88%)	5 (63%)	8 (100%)	6 (75%)	26 (81%)
Arthralgia/関節痛	2 (25%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (38%)	7 (22%)
Joint Stiffness/関節硬直	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Myalgia/筋肉痛	1 (13%)	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	9 (28%)
Pain Back/背部痛	6 (75%)	3 (38%)	3 (38%)	2 (25%)	14 (44%)
Pain Musculo-Skeletal/筋骨格痛	1 (13%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (9%)
Pain Neck/頸部痛	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Tendon Disorder/腱障害	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
RESISTANCE MECHANISM /免疫系障害	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Infection Viral/ウイルス性感染	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
RESPIRATORY/呼吸器障害	1 (13%)	3 (38%)	2 (25%)	3 (38%)	9 (28%)
Allergic Rhinitis/アレルギー性鼻炎	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Cough/咳	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (3%)
Rhinitis/鼻炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)

Table 2.1.1.1-4 有害事象発現状況 (970230 試験) (Continued)

	KRN125				合計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
Sore Throat/咽頭痛	0 (0%)	3 (38%)	1 (13%)	3 (38%)	7 (22%)
Upper Respiratory Tract Congestion /上気道うっ血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
SKIN AND APPENDAGES /皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (9%)
Sweating Increased/発汗増加	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (9%)
VISION DISORDERS/眼障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (3%)
Sty/麦粒腫	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (3%)

n (%) = Number and percentage of subjects reporting any adverse event in the body system/preferred term

Source: 5.3.3.1-2 Table 12-3

Table 2.1.1.1-5 副作用発現状況 (970230 試験)

	KRN125				合計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
被験者数	8	8	8	8	32
副作用が報告された被験者数	8 (100%)	7 (88%)	8 (100%)	8 (100%)	31 (97%)
BODY AS A WHOLE/全身障害	1 (13%)	2 (25%)	1 (13%)	1 (13%)	5 (16%)
Hot Flushes/顔面紅潮	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Pain/疼痛	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Pain Chest/胸部痛	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (6%)
Rigors/悪寒	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
CNS/PNS/神経系障害	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	8 (100%)	22 (69%)
Dizziness/めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Headache/頭痛	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	8 (100%)	22 (69%)
Hypertonia/筋緊張亢進	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
GASTROINTESTINAL/胃腸障害	1 (13%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (38%)	6 (19%)
Nausea/悪心	1 (13%)	1 (13%)	0 (0%)	3 (38%)	5 (16%)
Vomiting/嘔吐	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	2 (6%)
HEARING/VESTIBULAR /耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Ear Blockage/耳閉塞	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
MUSCULO-SKELETAL /筋骨格系障害	7 (88%)	5 (63%)	8 (100%)	6 (75%)	26 (81%)
Arthralgia/関節痛	2 (25%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (38%)	7 (22%)
Joint Stiffness/関節硬直	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Myalgia/筋肉痛	1 (13%)	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	9 (28%)
Pain Back/背部痛	6 (75%)	3 (38%)	3 (38%)	2 (25%)	14 (44%)
Pain Musculo-Skeletal/筋骨格痛	1 (13%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (9%)
Pain Neck/頸部痛	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
RESPIRATORY/呼吸器障害	0 (0%)	2 (25%)	1 (13%)	1 (13%)	4 (13%)
Sore Throat/咽頭痛	0 (0%)	2 (25%)	1 (13%)	1 (13%)	4 (13%)
SKIN AND APPENDAGES /皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (9%)
Sweating Increased/発汗増加	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (9%)

n (%) = Number and percentage of subjects reporting any adverse event in the body system/preferred term

Source: 5.3.3.1-2 Table 12-4

2.1.1.2 比較的良好に見られる有害事象の分析

2.1.1.2.1 重症度別有害事象及び副作用の発現状況

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

重症度別の有害事象及び副作用の一覧は 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.1.2.1 及び Table 14.3.1-4.2.2.1 に示した。

なお、同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は、最も重い重症度を用いて集計した。発現した有害事象及び副作用はすべて軽度であった。

2) KRN125/03-A01 試験 (参考 5.3.3.1-1)

発現した有害事象はすべて Grade 1 であった。

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

発現した有害事象は、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。当該事象は副作用と判断された。

2.1.1.2.2 性別有害事象及び副作用の発現状況

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。性別（女、男）の有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.2-1 に示し、副作用の発現状況を Table 7-1 に示した。

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」、「頸部痛」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。

Table 2.1.1.2.2-1 性別有害事象発現状況（125-101 試験）

PT	Sex													
	Female							Male						
	Pilot Phase		Evaluation Phase		Total		Pilot Phase		Evaluation Phase		Total			
	Step 1 (3.6 mg) N = 0	Step 2 (7.2 mg) N = 0	(7.2 mg) N = 8		N = 8		Step 1 (3.6 mg) N = 6	Step 2 (7.2 mg) N = 6	(7.2 mg) N = 15		N = 27			
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Subjects with any TEAE	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	15	(100.0)	27	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	15	(100.0)	27	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	15	(100.0)	26	(96.3)
背部痛	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	4	(66.7)	3	(50.0)	12	(80.0)	19	(70.4)
血小板数減少	0	0	5	(62.5)	5	(62.5)	4	(66.7)	3	(50.0)	13	(86.7)	20	(74.1)
血中尿酸増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	2	(33.3)	5	(83.3)	8	(53.3)	15	(55.6)
頭痛	0	0	7	(87.5)	7	(87.5)	1	(16.7)	5	(83.3)	9	(60.0)	15	(55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	3	(50.0)	3	(50.0)	5	(33.3)	11	(40.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5	(62.5)	5	(62.5)	1	(16.7)	3	(50.0)	10	(66.7)	14	(51.9)
関節痛	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(16.7)	0		3	(20.0)	4	(14.8)
悪心	0	0	0		0		0		2	(33.3)	2	(13.3)	4	(14.8)
疲労	0	0	0		0		2	(33.3)	0		1	(6.7)	3	(11.1)
腹水	0	0	0		0		0		0		2	(13.3)	2	(7.4)
筋骨格痛	0	0	2	(25.0)	2	(25.0)	0		0		0		0	
上腹部痛	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
悪寒	0	0	0		0		0		1	(16.7)	0		1	(3.7)
下痢	0	0	0		0		1	(16.7)	0		0		1	(3.7)
月経困難症	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0	
皮下出血	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0	
頸部痛	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0	
発熱	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
蕁麻疹	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.1.2.1

2.1.1.2.3 ベースラインの体重別有害事象及び副作用の発現状況

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。ベースラインの体重別（Median 体重未満、以上）の有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.3-1 に示し、副作用の発現状況を Table 7-2 に示した。

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」、「頸部痛」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」、「頸部痛」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。

Table 2.1.1.2.3-1 ベースラインの体重別有害事象発現状況 (125-101 試験)

	Weight															
	< Median kg							≥ Median kg								
	Pilot Phase		Evaluation Phase		Total			Pilot Phase		Evaluation Phase		Total				
	Step 1 (3.6 mg) N = 3	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 11		N = 17			Step 1 (3.6 mg) N = 3	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 12		N = 18				
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Subjects with any TEAE	3	(100.0)	3	(100.0)	11	(100.0)	17	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)	18	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(100.0)	3	(100.0)	11	(100.0)	17	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)	18	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(66.7)	3	(100.0)	11	(100.0)	16	(94.1)	3	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)	18	(100.0)
背部痛	2	(66.7)	2	(66.7)	11	(100.0)	15	(88.2)	2	(66.7)	1	(33.3)	9	(75.0)	12	(66.7)
血小板数減少	3	(100.0)	1	(33.3)	9	(81.8)	13	(76.5)	1	(33.3)	2	(66.7)	9	(75.0)	12	(66.7)
血中尿酸増加	0		3	(100.0)	10	(90.9)	13	(76.5)	2	(66.7)	2	(66.7)	6	(50.0)	10	(55.6)
頭痛	0		3	(100.0)	9	(81.8)	12	(70.6)	1	(33.3)	2	(66.7)	7	(58.3)	10	(55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(66.7)	2	(66.7)	9	(81.8)	13	(76.5)	1	(33.3)	1	(33.3)	4	(33.3)	6	(33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	2	(66.7)	7	(63.6)	10	(58.8)	0		1	(33.3)	8	(66.7)	9	(50.0)
関節痛	1	(33.3)	0		2	(18.2)	3	(17.6)	0		0		2	(16.7)	2	(11.1)
悪心	0		1	(33.3)	0		1	(5.9)	0		1	(33.3)	2	(16.7)	3	(16.7)
疲労	1	(33.3)	0		0		1	(5.9)	1	(33.3)	0		1	(8.3)	2	(11.1)
腹水	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
筋骨格痛	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
上腹部痛	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
悪寒	0		0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(5.6)
下痢	0		0		0		0		1	(33.3)	0		0		1	(5.6)
月経困難症	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		0		0	
皮下出血	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
頸部痛	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		0		0	
発熱	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
蕁麻疹	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase Median weight=64.10 kg

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.2.2.1

2.1.1.2.4 ベースラインの BMI 別有害事象及び副作用の発現状況

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/m² 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。ベースラインの BMI 別（Median BMI 未満、以上）の有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.4-1 に示し、副作用の発現状況を Table 7-3 に示した。

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」、「頸部痛」、「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」、「頸部痛」、「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。

Table 2.1.1.2.4-1 ベースラインの BMI 別有害事象発現状況（125-101 試験）

	BMI															
	< Median kg/m ²							≥ Median kg/m ²								
	Pilot Phase		Evaluation Phase		Total			Pilot Phase		Evaluation Phase		Total				
	Step 1 (3.6 mg) N = 4	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 10		N = 17			Step 1 (3.6 mg) N = 2	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 13		N = 18				
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Subjects with any TEAE	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)	2	(100.0)	3	(100.0)	13	(100.0)	18	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)	2	(100.0)	3	(100.0)	13	(100.0)	18	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(75.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	16	(94.1)	2	(100.0)	3	(100.0)	13	(100.0)	18	(100.0)
背部痛	3	(75.0)	2	(66.7)	10	(100.0)	15	(88.2)	1	(50.0)	1	(33.3)	10	(76.9)	12	(66.7)
血小板数減少	3	(75.0)	1	(33.3)	8	(80.0)	12	(70.6)	1	(50.0)	2	(66.7)	10	(76.9)	13	(72.2)
血中尿酸増加	0		3	(100.0)	7	(70.0)	10	(58.8)	2	(100.0)	2	(66.7)	9	(69.2)	13	(72.2)
頭痛	0		3	(100.0)	8	(80.0)	11	(64.7)	1	(50.0)	2	(66.7)	8	(61.5)	11	(61.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(50.0)	2	(66.7)	6	(60.0)	10	(58.8)	1	(50.0)	1	(33.3)	7	(53.8)	9	(50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(25.0)	2	(66.7)	6	(60.0)	9	(52.9)	0		1	(33.3)	9	(69.2)	10	(55.6)
関節痛	1	(25.0)	0		3	(30.0)	4	(23.5)	0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
悪心	0		1	(33.3)	1	(10.0)	2	(11.8)	0		1	(33.3)	1	(7.7)	2	(11.1)
疲労	1	(25.0)	0		0		1	(5.9)	1	(50.0)	0		1	(7.7)	2	(11.1)
腹水	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
筋骨格痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
上腹部痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
悪寒	0		0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(5.6)
下痢	0		0		0		0		1	(50.0)	0		0		1	(5.6)
月経困難症	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		0		0	
皮下出血	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
頸部痛	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
発熱	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
蕁麻疹	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase Median BMI=22.20 kg/m²

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.3.2.1

2.1.1.2.5 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

試験全体で、治験期間中の最大白血球数が 50000/ μ L 未満だった被験者は 19 名、50000/ μ L 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/ μ L 未満だった被験者は 10 名、50000/ μ L 以上だった被験者は 13 名であった。治験期間中の最大白血球数別 (50000/ μ L 未満、以上) の有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.5-1 に示し、副作用の発現状況を Table 7-4 に示した。

試験全体で、治験期間中の最大白血球数が 50000/ μ L 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」、「頸部痛」、「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/ μ L 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/ μ L 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」、「頸部痛」、「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/ μ L 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。

Table 2.1.1.2.5-1 治験期間中の最大数白血球数別 (<50000/μL、≥50000/μL) 有害事象発現状況 (125-101 試験)

	Leukocytes															
	< 50000 /μL							≥ 50000 /μL								
	Pilot Phase		Evaluation Phase		Total			Pilot Phase		Evaluation Phase		Total				
	Step 1 (3.6 mg) N = 5	Step 2 (7.2 mg) N = 4	(7.2 mg) N = 10		N = 19			Step 1 (3.6 mg) N = 1	Step 2 (7.2 mg) N = 2	(7.2 mg) N = 13		N = 16				
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Subjects with any TEAE	5	(100.0)	4	(100.0)	10	(100.0)	19	(100.0)	1	(100.0)	2	(100.0)	13	(100.0)	16	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	(100.0)	4	(100.0)	10	(100.0)	19	(100.0)	1	(100.0)	2	(100.0)	13	(100.0)	16	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4	(80.0)	4	(100.0)	10	(100.0)	18	(94.7)	1	(100.0)	2	(100.0)	13	(100.0)	16	(100.0)
背部痛	4	(80.0)	2	(50.0)	9	(90.0)	15	(78.9)	0		1	(50.0)	11	(84.6)	12	(75.0)
血小板数減少	4	(80.0)	2	(50.0)	9	(90.0)	15	(78.9)	0		1	(50.0)	9	(69.2)	10	(62.5)
血中尿酸増加	1	(20.0)	3	(75.0)	7	(70.0)	11	(57.9)	1	(100.0)	2	(100.0)	9	(69.2)	12	(75.0)
頭痛	1	(20.0)	3	(75.0)	6	(60.0)	10	(52.6)	0		2	(100.0)	10	(76.9)	12	(75.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(40.0)	2	(50.0)	5	(50.0)	9	(47.4)	1	(100.0)	1	(50.0)	8	(61.5)	10	(62.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(20.0)	2	(50.0)	6	(60.0)	9	(47.4)	0		1	(50.0)	9	(69.2)	10	(62.5)
関節痛	1	(20.0)	0		2	(20.0)	3	(15.8)	0		0		2	(15.4)	2	(12.5)
悪心	0		0		0		0		0		2	(100.0)	2	(15.4)	4	(25.0)
疲労	1	(20.0)	0		0		1	(5.3)	1	(100.0)	0		1	(7.7)	2	(12.5)
腹水	0		0		2	(20.0)	2	(10.5)	0		0		0		0	
筋骨格痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		1	(7.7)	1	(6.3)
上腹部痛	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(6.3)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
血中クレアチニン増加	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
悪寒	0		1	(25.0)	0		1	(5.3)	0		0		0		0	
下痢	1	(20.0)	0		0		1	(5.3)	0		0		0		0	
月経困難症	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
皮下出血	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(6.3)
頸部痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
発熱	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
蕁麻疹	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.4.2.1

2.1.2 死亡

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。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

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。

2.1.4 他の重要な有害事象

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。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 器官別大分類別有害事象及び副作用発現状況

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験での SOC 別の有害事象及び副作用の発現状況を [Table 2.1.5.1-1](#) 及び [Table 2.1.5.1-2](#) に示した。

試験全体の有害事象は、SOC 別では「臨床検査」に属する事象が 35 名 (100%) と最も多く発現し、次いで「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 27 名 (77.1%)、「神経系障害」に属する事象が 22 名 (62.9%)、「胃腸障害」に属する事象が 8 名 (22.9%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 5 名 (14.3%)、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 2 名 (5.7%)、「生殖系および乳房障害」に属する事象が 1 名 (2.9%) に発現した。

試験全体の副作用は、SOC 別では「臨床検査」に属する事象が 35 名 (100%) と最も多く発現し、次いで「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 27 名 (77.1%)、「神経系障害」に属する事象が 22 名 (62.9%)、「胃腸障害」に属する事象が 7 名 (20.0%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 5 名 (14.3%)、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 2 名 (5.7%) に発現した。

Evaluation フェーズの有害事象は、SOC 別では「臨床検査」に属する事象が 23 名 (100%) と最も多く発現し、次いで「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 20 名 (87.0%)、「神経系障害」に属する事象が 16 名 (69.6%)、「胃腸障害」に属する事象が 5 名 (21.7%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 2 名 (8.7%)、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 2 名 (8.7%)、「生殖系および乳房障害」に属する事象が 1 名 (4.3%) に発現した。

Evaluation フェーズの副作用は、SOC 別では「臨床検査」に属する事象が 23 名 (100%) と最も多く発現し、次いで「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 20 名 (87.0%)、「神経系障害」に属する事象が 16 名 (69.6%)、「胃腸障害」に属する事象が 4 名 (17.4%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 2 名 (8.7%)、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 2 名 (8.7%) に発現した。

Table 2.1.5.1-1 SOC 別の有害事象発現状況（125-101 試験）

[SOC]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	N = 6		N = 6		N = 23			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
[臨床検査]	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
[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)
[神経系障害]	1	(16.7)	5	(83.3)	16	(69.6)	22	(62.9)
[胃腸障害]	1	(16.7)	2	(33.3)	5	(21.7)	8	(22.9)
[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)
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		2	(8.7)	2	(5.7)
[生殖系および乳房障害]	0		0		1	(4.3)	1	(2.9)

MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.3.2.1

Table 2.1.5.1-2 SOC 別の副作用発現状況（125-101 試験）

[SOC]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	N = 6		N = 6		N = 23			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
[臨床検査]	6	(100.0)	6	(100.0)	23	(100.0)	35	(100.0)
[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)
[神経系障害]	1	(16.7)	5	(83.3)	16	(69.6)	22	(62.9)
[胃腸障害]	1	(16.7)	2	(33.3)	4	(17.4)	7	(20.0)
[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)
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		2	(8.7)	2	(5.7)

MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.4.2.1

2) KRN125/03-A01 試験（参考 5.3.3.1-1）

KRN125/03-A01 試験全体の有害事象は、SOC 別では、「臨床検査」に属する事象がいずれも 18 名（75.0%）と最も多く発現し、次いで「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 17 名（70.8%）、「神経系障害」に属する事象 3 名（12.5%）、「胃腸障害」に属する事象が 2 名（8.3%）、「全身障害および投与局所様態」に属する事象が 1 名（4.2%）に発現した（5.3.3.1-1 表 12.2.2-1）。

KRN125/03-A01 試験全体の副作用は、SOC 別では、「臨床検査」に属する事象がいずれも 18 名（75.0%）と最も多く発現し、次いで「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が 17 名（70.8%）、「神経系障害」に属する事象 3 名（12.5%）、「胃腸障害」及び「全身障害および投与局所様態」に属する事象が各 1 名（4.2%）に発現した（5.3.3.1-1 表 12.2.2-2）。

3) 970230 試験（参考 5.3.3.1-2）

970230 試験全体の有害事象は、「筋骨格系障害」に属する事象が 26 名（81%）と最も多く発現し、次いで「神経系障害」に属する事象が 22 名（69%）、「胃腸障害」に属する事象が 10 名（31%）、「呼吸器障害」に属する事象が 9 名（28%）、「全身障害」に属する事象が 7

名（22%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が3名（9%）、「耳および迷路障害」、「免疫系障害」、「眼障害」に属する事象が各1名（3%）に発現した（5.3.3.1-2 Table 12-3）。

970230 試験全体の副作用は、「筋骨格系障害」に属する事象が26名（81%）と最も多く発現し、次いで「神経系障害」に属する事象が22名（69%）、「胃腸障害」に属する事象が6名（19%）、「全身障害」に属する事象が5名（16%）、「呼吸器障害」に属する事象が4名（13%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が3名（9%）、「耳および迷路障害」に属する事象が1名（3%）に発現した（5.3.3.1-2 Table 12-4）。

2.1.5.2 注目すべき有害事象

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、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、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。

2.1.5.2.1 間質性肺疾患

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。

2.1.5.2.2 脾腫・脾破裂

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。

2.1.5.2.3 ショック・アナフィラキシー

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。

2.1.5.2.4 急性呼吸窮迫症候群

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。

2.1.5.2.5 芽球の増加

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。

2.1.5.2.6 毛細血管漏出症候群

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。

2.1.5.2.7 骨痛・背部痛等の関連事象

125-101 試験での骨痛・背部痛等の関連事象の有害事象発現状況を Table 2.1.5.2.7-1 に示した。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。

Table 2.1.5.2.7-1 骨痛・背部痛等の関連事象の発現状況（125-101 試験）

[PT]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	N = 6		N = 6		N = 23			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Bone pain and Back pain	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)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5.8.2.1

2.1.5.2.8 Sweet 症候群

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。

2.1.5.2.9 皮膚血管炎

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。

2.1.5.2.10 大型血管炎

125-101 試験では大型血管炎に関する有害事象は発現しなかった。

2.1.5.2.11 二次性悪性腫瘍

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。

2.1.5.2.12 重篤な血小板減少

125-101 試験での重篤な血小板減少に関する有害事象の発現状況をTable 2.1.5.2.12-1に示した。

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。

Table 2.1.5.2.12-1 重篤な血小板減少に関する有害事象の発現状況（125-101 試験）

[PT]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	N = 6		N = 6		N = 23			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Serious thrombocytopenia	4	(66.7)	3	(50.0)	18	(78.3)	25	(71.4)
血小板数減少	4	(66.7)	3	(50.0)	18	(78.3)	25	(71.4)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5.13.2.1

2.1.5.2.13 頭痛

125-101 試験での頭痛に関する有害事象の発現状況をTable 2.1.5.2.13-1に示した。

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、処置等なし又は他剤(パラセタモール)投与によって消失・回復した。

Table 2.1.5.2.13-1 頭痛に関する有害事象の発現状況(125-101 試験)

[PT]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	N = 6		N = 6		N = 23			
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Subjects with any TEAE	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)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.1.2.1

2.1.5.2.14 AST/ALT 上昇

125-101 試験でのAST/ALT 上昇に関する有害事象の発現状況をTable 2.1.5.2.14-1に示した。

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。

Table 2.1.5.2.14-1 AST/ALT 上昇に関する有害事象の発現状況(125-101 試験)

[PT]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	N = 6		N = 6		N = 23			
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Subjects with any TEAE	3	(50.0)	3	(50.0)	18	(78.3)	24	(68.6)
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)

MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.1.2.1

2.2 個別有害事象の文章による説明

いずれの評価試験及び参考試験でも死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象は発現していないため、本項では特に記載しない。

3 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査値関連有害事象の発現状況

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験ではすべての被験者で MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象が発現した (Table 2.1.1.1-1)。事象別では「血中アルカリホスファターゼ増加」が 35 名 (100%)、「血中乳酸脱水素酵素増加」が 34 名 (97.1%)、「血小板数減少」が 25 名 (71.4%)、「血中尿酸増加」が 23 名 (65.7%)、「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%)、「血中ビリルビン増加」及び「血中クレアチニン増加」が各 1 名 (2.9%) 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。なお、これらの事象はいずれも軽度であり、4 名に発現した「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、各 1 名に発現した「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」を除き、すべて軽快又は消失・回復した。

2) KRN125/03-A01 試験 (参考 5.3.3.1-1)

KRN125/03-A01 試験では、MedDRA SOC「臨床検査」に属する有害事象として「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」、が 3 名 (12.5%)、「好中球百分率増加」が 2 名 (8.3%)、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「白血球数増加」、「好酸球百分率増加」、「リンパ球百分率減少」が各 1 名 (4.2%) であった (Table 2.1.1.1-3)。

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

970230 試験では、「臨床検査」に属する有害事象は発現しなかった (Table 2.1.1.1-4)。

3.2 臨床検査値の変動

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験の各臨床検査値について、ベースラインと治験薬投与後の各評価時点の検査値を基準範囲で分類した投与群別のシフト表を作成し、5.3.5.2-1 Table 14.3.5-2.1 に示した。また、各臨床検査値の推移図を 5.3.5.2-1 Figure 14.3.5-1 に示した。

臨床検査値では、白血球数、血中アルカリホスファターゼ、血中乳酸脱水素酵素、血小板数、血中尿酸値、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの推移に一定の傾向が認められた。

白血球数が治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 34 名であった。これらの被験者の白血球数は、2 名を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。この 2 名のうちの 1 名の白血球数は Day 2 で基準範囲を上回った後、Day 15 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。もう 1 名の白血球数は Day 2 で基準範囲を上回った後、Day 10 まで基準範囲よりも高く推移し、Day 13 で基準範囲内となった。その後 Day 15 に再び基準範囲を上回り、Day 29、規定外検査である Day 56 でも基準範囲を上回っており、当該被験者はそのまま治験を終了した。

血中アルカリホスファターゼが治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 34 名であった。これらの被験者の血中アルカリホスファターゼは、2 名を除き Day 15 又は

Day 29 までに基準範囲内に戻った。この 2 名の血中アルカリホスファターゼは Day 3 で基準範囲を上回った後、それぞれ Day 15 及び Day 43 まで基準範囲よりも高く推移し、治験を終了した。

血中乳酸脱水素酵素が治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 34 名であった。これらの被験者の血中乳酸脱水素酵素は、1 名を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内又はベースライン付近に戻った。当該被験者の血中乳酸脱水素酵素は Day 3 で基準範囲を上回った後、Day 29 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。

血小板数が治験薬投与後に基準範囲を下回った被験者は治験全体で 25 名であった。これらの被験者の血小板数は、1 名を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。当該被験者の血小板数は Day 6 で基準範囲を下回った後、Day 15 まで基準範囲よりも低く推移し、当該被験者は治験を終了した。

血中尿酸値が治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 24 名であった。これらの被験者の血中尿酸値は、Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。

アラニンアミノトランスフェラーゼがベースライン時点で基準範囲を上回っていた被験者は治験全体で 1 名であった。当該被験者のアラニンアミノトランスフェラーゼは、Day 3 で基準範囲内となり、Day 8 で再び基準範囲を上回った。その後 Day 29 で基準範囲内となり、治験を終了した。アラニンアミノトランスフェラーゼが治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 19 名であった。これらの被験者のアラニンアミノトランスフェラーゼは、5 名を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。5 名のうち 2 名のアラニンアミノトランスフェラーゼは Day 15 で基準範囲を上回り、当該被験者は治験を終了した。5 名のうち 1 名のアラニンアミノトランスフェラーゼは Day 8 で基準範囲を上回り、Day 15 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。残りの 1 名のアラニンアミノトランスフェラーゼは Day 15 で基準範囲を上回り、Day 29 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 19 名であった。これらの被験者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは、1 名を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。当該被験者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは Day 5 で基準範囲を上回り、Day 29 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。

その他、治験薬投与後に基準範囲より低値又は高値に逸脱した被験者は散見されたが、基準範囲を逸脱した被験者数の推移に一定の傾向がある項目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 試験では臨床検査値について、臨床的に重要な異常は認められなかった。

個々の被験者の検査値が、治験期間中、一度でも施設基準値を逸脱した検査項目は、全体の半数以上であったが (5.3.3.1-1 表 12.4.1-1)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とされた臨床検査値異常を考慮すると、安全性上、注目すべき検査項目は、血小板数、好中球数、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、尿酸と考えられた。

血小板数は、ほとんどの被験者で投与後 12 日目前後まで徐々に減少がみられ、その際 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では 3 名が異常変動と判断された。なお、その後回復が認められたが、投与後 28 日目の検査で 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の 4 名に血小板数の増加が認められ異常変動と判断された。

好中球数は、ほとんどの被験者で投与直後に一過性の上昇が認められたが、100 µg/kg の 1 名では、投与後 28 日目の検査で再度上昇が認められ異常変動と判断された。

アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素及び尿酸は、ほとんどの被験者で投与後 3 及び /又は 8 日目に上昇が認められ、アルカリフォスファターゼでは 30 µg/kg : 2 名、60 µg/kg : 4 名、100 µg/kg : 8 名が、乳酸脱水素酵素では、60 µg/kg : 3 名、100 µg/kg : 6 名が、尿酸では、30 µg/kg : 1 名、60 µg/kg : 4 名、100 µg/kg : 2 名が異常変動と判断された。なお、これらの変化は投与後 15 日目の検査までに回復したが、アルカリフォスファターゼの 60 µg/kg の 1 名では、投与後 15 日目まで異常変動が認められ、28 日目の追跡検査で回復が確認された。

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

970230 試験では肝酵素 (ALP、ALT、AST、LDH) 及び尿酸の軽度の上昇は Day 8 から認められたが、一過性であり Day 15 までに基準範囲内に復した。臨床検査値の上昇にともなう続発性の臨床症状の変化は認められなかった。KRN125 投与により、その他の臨床検査値に影響は認められなかった (5.3.3.1-2 Table 10-5)。

KRN125 300 µg/kg を投与した被験者 8 名中 3 名で、投与後 12~14 日の血小板数が $75 \sim 99 \times 10^9/L$ となった。血小板数は Day 15 までに無処置で基準範囲内に復し、関連する続発性の臨床症状の変化は認められなかった。KRN125 30~100 µg/kg を投与した被験者では、血小板数の低下は認められなかった。血液学的検査について、臨床的に重要な検査値の変動は認められなかった (5.3.3.1-2 Table 10-6)。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン関連有害事象の発現状況

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験では、バイタルサインに関連する有害事象として「発熱」が 1 名 (2.9%) に発現した。当該被験者の体温は、ベースライン時点で 36.5°C であったが、Day 4 に 37.0°C となった。当該事象に対する処置として、パラセタモールが投与され、Day 6 に 36.8°C となり、消失・回復した (5.3.5.2-1 Listing 16.3.6-1, 16.2.4-3, 16.2.7-1.2)。

2) KRN125/03-A01 試験 (参考 5.3.3.1-1)

KRN125/03-A01 試験では、バイタルサインに関連する有害事象として「体温上昇」が 1 名 (4.2%) に発現した。当該事象は観察期間終了時までには消失・回復が確認された。

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

970230 試験では、バイタルサインに関連する有害事象は発現しなかった。

4.2 バイタルサインの変動

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験では、Evaluation フェーズ (7.2 mg) の 1 名で Day 4 に 37.0°C の発熱が認められたが、Day 6 に 36.8°C となり消失・回復した。その他に治験薬投与後のバイタルサインで臨床的に重要な異常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、治験薬投与後のバイタルサインで臨床的に重要な異常は認められなかった。

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

970230 試験では臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。60 µg/kg 群の 1 名で Day 12 にウイルス症候群と併発した 38.3°C の発熱が認められたが、Day 13 に体温は 36.8°C となった。

4.3 心電図の評価

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験では、12 誘導心電図検査で、治験薬投与開始後に臨床上問題となる異常が認められた被験者はいなかった。心電図に関連する有害事象は発現せず、SOC「心臓障害」に属する有害事象も発現しなかった。

2) KRN125/03-A01 試験 (参考 5.3.3.1-1)

KRN125/03-A01 試験では、12 誘導心電図検査で、治験薬投与開始後に臨床上問題となる異常が認められた被験者はいなかった。心電図に関連する有害事象は発現せず、SOC「心臓障害」に属する有害事象も発現しなかった。

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

970230 試験では心電図検査を実施しなかった。また、「心臓障害」に関する有害事象の発現は認められなかった。

4.4 腹部超音波検査及び腹部 MRI 検査

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験では、ベースライン時点で腹部超音波検査によって臨床的に問題のある所見が認められた被験者はいなかった。治験薬投与後、腹水が 2 名に認められ、このうち 1 名は臨床的に問題のある所見と判断された。当該被験者の腹水は Day 6、7、8、15 で確認されたが、他剤投与及び処置なしで Day 29 に消失・回復した (5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.2)。その他の被験者では、臨床的に問題のある所見は認められなかった。

試験全体で、脾臓の大きさは治験薬投与後に増大する傾向が認められたが、臨床的に問題のある変化は認められなかった。試験全体で、脾臓の大きさ (spleen index) のベースライン値^{*1} (平均値±標準偏差、以下同様) は、 $28.49 \pm 5.74 \text{ cm}^2$ であった。治験薬投与後、脾臓の大きさは緩徐に増大し、Day 6^{*1} で $39.28 \pm 8.68 \text{ cm}^2$ となった。その後はおおむね緩徐に減少し、Day 15^{*1} で $32.09 \pm 6.83 \text{ cm}^2$ 、Day 29^{*2} で $30.07 \pm 5.65 \text{ cm}^2$ となり、ベースライン付近まで縮小した (5.3.5.2-1 Table 14.3.6-2.1.1)。ベースラインからの増加率は Day 6 で最大の $38.14 \pm 14.66\%$ となった。その後は緩徐に低下し、Day 15^{*1} で $12.77 \pm 9.37\%$ 、Day 29^{*2} で $8.37 \pm 11.74\%$ であった (5.3.5.2-1 Table 14.3.6-2.3.1)。

^{*1} Pilot フェーズ (ステップ 1 及び 2) 及び Evaluation フェーズに共通する評価時点 (n=35)

^{*2} Evaluation フェーズのみで実施された評価時点 (n=23)

2) KRN125/03-A01 試験 (参考 5.3.3.1-1)

KRN125/03-A01 試験では Day 0、3、15 に腹部 MRI 検査を実施した。KRN125/03-A01 試験ではいずれの被験者でも腹部 MRI 検査に異常は認められなかった (5.3.3.1-1 表 14.3.4-8)。

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

970230 試験では腹部超音波検査及び腹部 MRI 検査を実施しなかった。

4.5 免疫原性

1) 125-101 試験 (5.3.5.2-1)

125-101 試験で、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 (5.3.5.2-1 Table 14.3.8-1)。Day 15 に抗 KRN125 結合抗体が陽性であった被験者は、それぞれ 6 名中 2 名 (33.3%)、6 名中 0 名、23 名中 4 名 (17.4%) であり (5.3.5.2-1 Table 14.3.8-1)、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 (5.3.5.2-1 Table 14.3.8-2)。KRN125 投与前も含め、抗 KRN125 結合抗体が陽性となったすべての検体において抗 KRN125 中和抗体は陰性、抗ポリエチレングリコール抗体は陽性であった (5.3.5.2-1 Listing 16.2.6-8.1 及び Listing 16.2.6-8.2)。

2) KRN125/03-A01 試験 (参考 5.3.3.1-1)

KRN125/03-A01 試験では抗 KRN125/フィルグラスチム抗体測定の結果、Day 15 及び Day 28 において、すべての被験者で本治療薬に対する抗体の発現は認められなかった (5.3.3.1-1 表 14.3.4-9)。

3) 970230 試験 (参考 5.3.3.1-2)

970230 試験では、Day 1 及び Day 15 に血清サンプルを取得し、血清反応性について検討した。治療実施計画書の改訂により、被験者は、追加の血清サンプル取得のため、都合のつく最速の時期に再来院することとされた。32 名中 25 名が Day 77~86 に追跡調査のために再来院し、32 名中 7 名は再来院しなかった。

血清反応性の評価として、ラジオイムノアッセイ法による初期スクリーニングが行われ、次いで、酵素イムノアッセイ法により、より特異的なスクリーニングが行われた。最終的に Cell-based 中和活性アッセイ法により、KRN125 に対する中和活性の有無を確認した。

ラジオイムノアッセイ法では、32 名中 8 名で Day 15 にのみ血清反応が認められ、そのうち 4 名の追跡調査は実施されなかった。300 µg/kg 群の 1 名で Day 15 及び Day 79 で血清反応が認められた。酵素イムノアッセイ法では、ラジオイムノアッセイ法を行わなかった 60 µg/kg 群の 1 名で Day 15 及び Day 84 で血清反応が認められた (5.3.3.1-2 Table 15-13)。Cell-based 中和活性アッセイ法では、ラジオイムノアッセイ法及び/又は酵素イムノアッセイ法で血清反応が認められた 10 名を含め、いずれの被験者も中和活性を持つ抗 KRN125/フィルグラスチム抗体の発現は認められなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

KRN125 の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、125-101 試験で発現した有害事象及び副作用を、ICH E5 にて「内因性民族的要因」と定義されるもののうち、性別、体重別、BMI 別、白血球数別に評価し、その結果を2.1.1.2項に記載した。125-101 試験で発現した有害事象及び副作用を性別（女、男）に集計しそれぞれTable 2.1.1.2.2-1及びTable 7-1に、体重別（Median 体重未満、以上）に集計しそれぞれTable 2.1.1.2.3-1及びTable 7-2、BMI 別（Median BMI 未満、以上）に集計しそれぞれTable 2.1.1.2.4-1及びTable 7-3、白血球数別（50000/ μ L 未満、以上）に集計しそれぞれTable 2.1.1.2.5-1及びTable 7-4に示した。

125-101 試験全体で、女性は 8 名、男性は 27 名であった。性別に関して、男性と女性で有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。女性の数が限られていたことから、事象別に有害事象の発現割合の差を厳密に比較することは困難であったが、顕著な差は認められなかった。

125-101 試験全体で、女性に多く発現した有害事象として、「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」が各 8 名（100%）、「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%）に発現した。これらはすべて副作用と判断された。

125-101 試験全体で、男性に多く発現した有害事象として、「血中アルカリホスファターゼ増加」が 27 名（100%）、「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%）に発現した。これらはすべて副作用と判断された。

125-101 試験全体で登録された被験者の体重の中央値（以下、Median 体重）は 64.10 kg であり、Median 体重未満の被験者が 17 名、Median 体重以上の被験者が 18 名であった。体重に関して、Median 体重未満と Median 体重以上で有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別で、発現割合に 20%以上の差が認められた事象は、「背部痛」（Median 体重未満：88.2%、Median 体重以上：66.7%）、「血中尿酸増加」（Median 体重未満：76.5%、Median 体重以上：55.6%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（Median 体重未満：76.5%、Median 体重以上：33.3%）であった。当該事象はすべて副作用と判断された。

125-101 試験全体で登録された被験者の BMI の中央値（以下、Median BMI）、Median BMI は 22.20 kg/m^2 であり、Median BMI 未満の被験者が 17 名、Median BMI 以上の被験者が 18 名であった。BMI に関して、Median BMI 未満と Median BMI 以上で有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別で、発現割合に 20%以上の差が認められた事象は、「背部痛」（Median BMI 未満：88.2%、Median BMI 以上：66.7%）であった。当該事象はすべて副作用と判断された。

125-101 試験全体で、ベースラインの白血球数が 50000/ μ L 未満の被験者が 19 名、Median BMI 以上の被験者が 16 名であった。白血球数に関して、50000/ μ L 未満と 50000/ μ L 以上で有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別で、発現割合に 20%以上の差が認められた事象は、「頭痛」（50000/ μ L 未満：52.6%、50000/ μ L 以上：75.0%）及び「悪心」

(50000/ μ L 未満 : 0%、50000/ μ L 以上 : 25.0%) であった。当該事象はすべて副作用と判断された。

以上のことから、性別、体重別、BMI 別、白血球数別による有害事象の発現プロファイルに顕著な差はないと考えられた。

5.2 外因性要因

参考試験である 970230 試験は海外で実施された第 I 相試験であり、被験者の人種の内訳は、白人が 32 名中 23 名 (72%)、ヒスパニックが 6 名 (19%)、黒人が 2 名 (6%)、その他が 1 名 (3%) であった。970230 試験において、国内で実施された 125-101 試験及び KRN125/03-A01 試験と比較して特筆すべき安全性プロファイルの差異は認められなかった。

医療習慣、食事、喫煙、飲酒等の外因性要因の検討は行わなかった。

5.3 薬物相互作用

G-CSF 製剤では薬物動態への影響に起因する薬物相互作用が報告されていないことから、KRN125 で薬物相互作用を検討することを目的とする臨床試験は実施していない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

KRN125/03-A01 試験では女性を除外、125-101 試験及び 970230 試験では、妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある女性は対象から除外した。

2020 年 1 月 31 日までに、国内外の治験又は市販後で、92 名の妊娠前又は妊娠中の女性が KRN125 の曝露を受けたことが報告されている。また、KRN125 に曝露した女性が授乳した乳児として 4 名が報告されている。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は、投与経験が限られていることから確立しておらず、乳汁中への排泄についても不明であるが、これまでに妊娠中あるいは授乳中にペグフィルグラスチムを使用した場合の安全性シグナルは検出されていない。添付文書では、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対しては投与しないことが望ましいとしており、授乳婦に対しては、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮したうえで、授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起している。したがって、これらの女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、授乳婦に投与する場合には慎重に行うこととする。

5.5 過量投与

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、過量投与の被験者はいなかった。

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 μ g/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 μ g/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 薬物乱用

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。

5.7 離脱症状及び反跳現象

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。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

KRN125 の臨床試験では、運動能及び機械操作能への影響に関する検討は実施していない。

125-101 試験では、MedDRA SOC「精神障害」に属する有害事象は発現しなかった。「神経系障害」に属する副作用としては、「頭痛」が 35 名中 22 名（62.9%）に発現した。125-101 試験で発現した「頭痛」は Day 1～5 で発現し、最長で 6 日間継続したが、Day 8 までにすべての事象が消失・回復した。重症度はいずれも軽度であったことから、運動能及び機械操作能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

6 市販後データ

KRN125 は「ジーラスタ®皮下注 3.6 mg」として、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」の適応に対して医薬品製造販売承認を取得した。なお、米国では 2002 年 1 月に、欧州では 2002 年 8 月に「Neulasta®」としてそれぞれ承認されており、KRN125 は 2020 年 1 月 31 日までに、全世界で計 81 カ国において承認されている。

6.1 推定曝露患者数

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。

6.2 使用成績調査

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。本調査での副作用・感染症の発現状況は [Table 6.2-1](#) に示した。

Table 6.2-1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（安全性解析対象症例）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数（名）	1531
副作用等の発現症例数（名）	289
副作用等の発現割合	18.88%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	9 (0.59%)
虫垂炎	1 (0.07%)
膀胱炎	3 (0.20%)
帯状疱疹	1 (0.07%)
口腔カンジダ症	2 (0.13%)
顎膿瘍	1 (0.07%)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.07%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.07%)
リンパ腫	1 (0.07%)
血液およびリンパ系障害	29 (1.89%)
貧血	13 (0.85%)
発熱性好中球減少症	12 (0.78%)
リンパ節症	1 (0.07%)
好中球増加症	1 (0.07%)
汎血球減少症	1 (0.07%)
血小板減少症	2 (0.13%)
代謝および栄養障害	15 (0.98%)
高尿酸血症	1 (0.07%)
低カルシウム血症	1 (0.07%)
低クロール血症	1 (0.07%)
低カリウム血症	1 (0.07%)
低ナトリウム血症	2 (0.13%)
高アルカリホスファターゼ血症	4 (0.26%)
食欲減退	6 (0.39%)
精神障害	4 (0.26%)
不眠症	4 (0.26%)
神経系障害	24 (1.57%)
脳梗塞	1 (0.07%)
浮動性めまい	1 (0.07%)
頭痛	5 (0.33%)
感覚鈍麻	4 (0.26%)
神経痛	1 (0.07%)
末梢性ニューロパチー	4 (0.26%)
味覚障害	9 (0.59%)
眼障害	4 (0.26%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.07%)
ドライアイ	1 (0.07%)
眼脂	2 (0.13%)
流涙増加	1 (0.07%)
心臓障害	5 (0.33%)
心房細動	1 (0.07%)
心不全	1 (0.07%)
動悸	2 (0.13%)
徐脈性不整脈	1 (0.07%)

Table 6.2-1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（安全性解析対象症例）
(Continued)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
血管障害	1 (0.07%)
ほてり	1 (0.07%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (1.11%)
咳嗽	2 (0.13%)
鼻出血	1 (0.07%)
しゃっくり	1 (0.07%)
間質性肺疾患	6 (0.39%)
呼吸停止	1 (0.07%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.07%)
鼻漏	1 (0.07%)
上気道の炎症	2 (0.13%)
口腔咽頭不快感	1 (0.07%)
口腔咽頭痛	2 (0.13%)
胃腸障害	40 (2.61%)
腹部不快感	3 (0.20%)
腹痛	3 (0.20%)
上腹部痛	2 (0.13%)
口角口唇炎	1 (0.07%)
便秘	12 (0.78%)
下痢	5 (0.33%)
消化不良	2 (0.13%)
胃炎	1 (0.07%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.07%)
歯肉痛	1 (0.07%)
痔核	2 (0.13%)
イレウス	1 (0.07%)
悪心	10 (0.65%)
消化性潰瘍	2 (0.13%)
歯周病	1 (0.07%)
口内炎	6 (0.39%)
舌苔	1 (0.07%)
嘔吐	1 (0.07%)
歯肉紅斑	1 (0.07%)
下部消化管穿孔	1 (0.07%)
肝胆道系障害	24 (1.57%)
肝機能異常	23 (1.50%)
肝障害	1 (0.07%)
皮膚および皮下組織障害	32 (2.09%)
急性熱性好中球性皮膚症	1 (0.07%)
薬疹	1 (0.07%)
湿疹	4 (0.26%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.07%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.07%)
そう痒症	2 (0.13%)
発疹	7 (0.46%)
そう痒性皮膚疹	1 (0.07%)
皮膚びらん	2 (0.13%)
皮膚剥脱	1 (0.07%)
蕁麻疹	12 (0.78%)

Table 6.2-1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（安全性解析対象症例）
(Continued)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
筋骨格系および結合組織障害	109 (7.12%)
関節痛	33 (2.16%)
背部痛	55 (3.59%)
骨痛	18 (1.18%)
筋力低下	1 (0.07%)
筋骨格痛	1 (0.07%)
筋肉痛	20 (1.31%)
頸部痛	2 (0.13%)
骨粗鬆症	1 (0.07%)
四肢痛	1 (0.07%)
四肢不快感	1 (0.07%)
腎および尿路障害	8 (0.52%)
高窒素血症	1 (0.07%)
排尿困難	2 (0.13%)
血尿	2 (0.13%)
蛋白尿	1 (0.07%)
腎機能障害	3 (0.20%)
急性腎障害	1 (0.07%)
生殖系および乳房障害	3 (0.20%)
骨盤痛	1 (0.07%)
陰部そう痒症	1 (0.07%)
外陰部びらん	1 (0.07%)
一般・全身障害および投与部位の状態	69 (4.51%)
無力症	1 (0.07%)
胸痛	2 (0.13%)
疲労	1 (0.07%)
異常感	1 (0.07%)
倦怠感	13 (0.85%)
浮腫	7 (0.46%)
末梢性浮腫	2 (0.13%)
発熱	48 (3.14%)
臨床検査	68 (4.44%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.46%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.46%)
血中ビリルビン増加	1 (0.07%)
血中クロール減少	1 (0.07%)
血中乳酸脱水素酵素異常	1 (0.07%)
血中乳酸脱水素酵素増加	10 (0.65%)
血中カリウム減少	1 (0.07%)
血中ナトリウム減少	1 (0.07%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.07%)
C-反応性蛋白増加	7 (0.46%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.46%)
ヘマトクリット減少	1 (0.07%)
ヘモグロビン減少	2 (0.13%)
リンパ球数減少	3 (0.20%)
好中球数減少	3 (0.20%)
好中球数増加	5 (0.33%)
血小板数減少	13 (0.85%)

Table 6.2-1 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況（安全性解析対象症例）
(Continued)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
白血球数減少	8 (0.52%)
白血球数増加	11 (0.72%)
血小板数増加	3 (0.20%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.07%)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (0.72%)
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (0.07%)
芽球細胞数増加	4 (0.26%)

同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は1名として集計

MedDRA/J (22.1)

6.3 国内における重篤な副作用の発現状況

国内の承認取得日（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。その内訳をTable 6.3-1に示した。なお、重篤な副作用の器官別大分類及び事象名は、MedDRA/J version 22.1のSOC及びPTを用いた。

Table 6.3-1 国内における重篤な副作用・感染症の発現状況

SOC PT	症例数
感染症および寄生虫症	58
* 膿瘍	1
* 虫垂炎	1
* 菌血症	2
* 蜂巣炎	1
* フルニエー壊疽	1
* 真菌性心内膜炎	1
* 感染	3
* ムコール症	1
* 腹膜炎	1
* 肺炎	22
* サイトメガロウイルス性肺炎	1
* 進行性多巣性白質脳症	1
* 敗血症	3
* 敗血症性ショック	3
* 尿路感染	2
* サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1
* 四肢膿瘍	1
* コリネバクテリウム性敗血症	1
* ブドウ球菌感染	1
* 感染性胸水	1
* ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	11
* アスペルギルス感染	1
* 全身性感染	1
* 細菌性腎炎	1

Table 6.3-1 国内における重篤な副作用・感染症の発現状況(Continued)

SOC PT	症例数
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16
* 急性白血病	1
* 血管中心性リンパ腫	1
* 乳癌	1
* 再発びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2
* 白血病	1
* リンパ腫	4
* 骨髄異形成症候群	2
* 再発前駆 T リンパ芽球性リンパ腫・白血病	1
* 芽球発症	1
* 非小細胞肺癌	1
* 白血病再発	1
血液およびリンパ系障害	149
* 無顆粒球症	1
貧血	2
* 凝血異常	1
* 播種性血管内凝固	1
* 発熱性好中球減少症	74
* 溶血性尿毒症症候群	1
* リンパ節痛	1
* 好中球減少症	2
好中球減少症	33
好中球増加症	1
* 汎血球減少症	6
脾腫	10
* 血小板減少症	1
血小板減少症	24
* 血栓性微小血管症	1
* 骨髄機能不全	1
* 免疫性血小板減少性紫斑病	1
免疫系障害	26
アナフィラキシー反応	2
アナフィラキシーショック	5
アナフィラキシー様反応	1
過敏症	1
* サイトカインストーム	1
* 急性移植片対宿主病	12
* 急性皮膚移植片対宿主病	1
* 急性肝移植片対宿主病	2
* 急性腸管移植片対宿主病	2
* 血球貪食性リンパ組織球症	4
代謝および栄養障害	14
* 脱水	1
低アルブミン血症	1
低カルシウム血症	1
低カリウム血症	3

Table 6.3-1 国内における重篤な副作用・感染症の発現状況(Continued)

SOC PT	症例数
低ナトリウム血症	1
* 腫瘍崩壊症候群	1
食欲減退	5
* 高フェリチン血症	1
精神障害	1
* 無感情	1
神経系障害	18
* 意識変容状態	1
* 脳出血	1
* 脳梗塞	4
浮動性めまい	1
頭痛	1
* 片麻痺	1
感覚鈍麻	1
* 白質脳症	1
* 意識消失	3
* 末梢性ニューロパチー	2
* くも膜下出血	1
* 失神	2
* 脳浮腫	1
* 低酸素性虚血性脳症	1
眼障害	1
* 網膜出血	1
心臓障害	9
* 心房細動	1
* 心不全	2
* 急性心不全	1
* 心肺停止	1
* 心筋梗塞	1
* 心筋炎	1
* 心障害	1
* 脂肪塞栓症候群	1
血管障害	83
* 大動脈解離	2
大動脈炎	58
* 動脈炎	6
* 毛細血管漏出症候群	2
毛細血管漏出症候群	4
* 高血圧	1
ショック	1
高安動脈炎	6
側頭動脈炎	2
* 血栓症	1
* 血管炎	4
* 静脈閉塞性疾患	1
大動脈壁肥厚	1

Table 6.3-1 国内における重篤な副作用・感染症の発現状況(Continued)

SOC PT	症例数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	99
急性呼吸窮迫症候群	3
咳嗽	1
* 呼吸困難	1
呼吸困難	3
* 低酸素症	3
* 間質性肺疾患	5
間質性肺疾患	61
喉頭浮腫	1
肺障害	2
* 肺浸潤	1
* 胸水	4
* 誤嚥性肺炎	1
* 肺臓炎	1
肺臓炎	6
* 肺胞出血	3
* 肺塞栓症	1
* 肺出血	1
* 呼吸停止	1
* 呼吸不全	3
口腔咽頭痛	3
* 肺陰影	1
胃腸障害	18
腹痛	1
上腹部痛	2
下痢	3
* 十二指腸潰瘍	1
* 胃穿孔	1
* 消化管壊死	1
* 消化管穿孔	2
* 血便排泄	1
* イレウス	1
悪心	4
* 消化性潰瘍	2
口内炎	2
嘔吐	3
* 下部消化管穿孔	1
肝胆道系障害	11
肝機能異常	5
* 肝障害	2
肝障害	2
* 静脈閉塞性肝疾患	1
薬物性肝障害	1
皮膚および皮下組織障害	41
急性熱性好中球性皮膚症	8
薬疹	3

Table 6.3-1 国内における重篤な副作用・感染症の発現状況(Continued)

SOC PT	症例数
紅斑	2
* 多形紅斑	1
多形紅斑	8
* 多汗症	1
そう痒症	2
* 壞疽性膿皮症	1
発疹	3
* 皮膚変色	1
皮膚剥脱	1
* 皮膚潰瘍	1
* スティーヴンス・ジョンソン症候群	1
* 蕁麻疹	1
蕁麻疹	9
蕁麻疹様血管炎	3
* 皮膚症状	1
筋骨格系および結合組織障害	21
関節痛	2
* 関節炎	1
背部痛	8
骨痛	7
* ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1
* 筋力低下	1
筋肉痛	4
* 筋炎	1
四肢痛	1
腎および尿路障害	12
* 高窒素血症	1
糸球体腎炎	1
* 血尿	1
* 蛋白尿	1
* 腎障害	1
* 腎不全	2
* 腎出血	1
* 尿閉	1
* 腎後性腎不全	1
* 腎機能障害	4
* 急性腎障害	1
一般・全身障害および投与部位の状態	73
胸痛	2
悪寒	1
* 死亡	5
* 薬効欠如	1
全身性浮腫	1
高体温症	2
倦怠感	9
浮腫	1

Table 6.3-1 国内における重篤な副作用・感染症の発現状況(Continued)

SOC PT	症例数
末梢性浮腫	1
疼痛	1
発熱	50
* 全身性炎症反応症候群	1
* カテーテル留置部位紅斑	1
* 投与部位血管炎	1
* 穿孔	1
* 多臓器機能不全症候群	3
臨床検査	59
* 血中クレアチニン増加	1
血中乳酸脱水素酵素増加	4
* 血圧低下	1
* 血中尿酸増加	1
血中尿酸増加	1
C-反応性蛋白増加	11
* 心電図 QT 延長	1
ヘモグロビン減少	1
* 好中球数減少	2
好中球数減少	4
* 好中球数増加	1
好中球数増加	3
* 血小板数減少	5
血小板数減少	19
赤血球数減少	1
白血球数減少	4
白血球数増加	7
* 血小板数増加	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2
* 芽球細胞数増加	6
* インターロイキン濃度増加	1
傷害、中毒および処置合併症	2
* 脊椎圧迫骨折	1
* 血液幹細胞移植生着不全	1
外科および内科処置	1
* 帝王切開	1

MedDRA/J version 22.1

*現行の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

なお、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等に記載されているが、致命的な転帰となる恐れが明記されていない事象について、当該副作用による死亡症例が発現した場合及び「その他の副作用」の項に記載されているが、発現した事象が「死に至るもの」、「生命を脅かすもの」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」に該当する場合は、予測できない副作用と判断した。

6.4 海外における市販後の安全性情報

■■■■■■■■■■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 ■■■ (20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■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。

6.5 まとめ

特定使用成績調査及び国内における副作用発現状況、2020年1月までの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・リスクバランスは良好であり、新たな適正使用等確保措置の実施等は不要と判断している。

7 付録

Table 7-1 性別副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	Sex													
	Female						Male							
	Pilot Phase		Evaluation Phase		Total		Pilot Phase		Evaluation Phase		Total			
	Step 1	Step 2	(7.2 mg)		N = 8		Step 1	Step 2	(7.2 mg)		N = 27			
	(3.6 mg)	(7.2 mg)					(3.6 mg)	(7.2 mg)						
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	15	(100.0)	27	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	15	(100.0)	27	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	15	(100.0)	26	(96.3)
背部痛	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	4	(66.7)	3	(50.0)	12	(80.0)	19	(70.4)
血小板数減少	0	0	5	(62.5)	5	(62.5)	4	(66.7)	3	(50.0)	13	(86.7)	20	(74.1)
血中尿酸増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	2	(33.3)	5	(83.3)	8	(53.3)	15	(55.6)
頭痛	0	0	7	(87.5)	7	(87.5)	1	(16.7)	5	(83.3)	9	(60.0)	15	(55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	3	(50.0)	3	(50.0)	5	(33.3)	11	(40.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5	(62.5)	5	(62.5)	1	(16.7)	3	(50.0)	10	(66.7)	14	(51.9)
関節痛	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(16.7)	0		3	(20.0)	4	(14.8)
悪心	0	0	0		0		0		2	(33.3)	2	(13.3)	4	(14.8)
疲労	0	0	0		0		2	(33.3)	0		1	(6.7)	3	(11.1)
腹水	0	0	0		0		0		0		2	(13.3)	2	(7.4)
筋骨格痛	0	0	2	(25.0)	2	(25.0)	0		0		0		0	
血中ビリルビン増加	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
悪寒	0	0	0		0		0		1	(16.7)	0		1	(3.7)
下痢	0	0	0		0		1	(16.7)	0		0		1	(3.7)
皮下出血	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0	
頸部痛	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0	
発熱	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
蕁麻疹	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1, Total: Pilot Phase + Evaluation Phase, Source: [Table 14.3.1-7.1.4.1](#)

Table 7-2 体重別副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	Weight															
	< Median kg							≥ Median kg								
	Pilot Phase		Evaluation Phase			Total		Pilot Phase		Evaluation Phase			Total			
	Step 1 (3.6 mg) N = 3	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 11		N = 17		Step 1 (3.6 mg) N = 3	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 12		N = 18					
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Subjects with any drug-related TEAE	3	(100.0)	3	(100.0)	11	(100.0)	17	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)	18	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(100.0)	3	(100.0)	11	(100.0)	17	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)	18	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(66.7)	3	(100.0)	11	(100.0)	16	(94.1)	3	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)	18	(100.0)
背部痛	2	(66.7)	2	(66.7)	11	(100.0)	15	(88.2)	2	(66.7)	1	(33.3)	9	(75.0)	12	(66.7)
血小板数減少	3	(100.0)	1	(33.3)	9	(81.8)	13	(76.5)	1	(33.3)	2	(66.7)	9	(75.0)	12	(66.7)
血中尿酸増加	0		3	(100.0)	10	(90.9)	13	(76.5)	2	(66.7)	2	(66.7)	6	(50.0)	10	(55.6)
頭痛	0		3	(100.0)	9	(81.8)	12	(70.6)	1	(33.3)	2	(66.7)	7	(58.3)	10	(55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(66.7)	2	(66.7)	9	(81.8)	13	(76.5)	1	(33.3)	1	(33.3)	4	(33.3)	6	(33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	2	(66.7)	7	(63.6)	10	(58.8)	0		1	(33.3)	8	(66.7)	9	(50.0)
関節痛	1	(33.3)	0		2	(18.2)	3	(17.6)	0		0		2	(16.7)	2	(11.1)
悪心	0		1	(33.3)	0		1	(5.9)	0		1	(33.3)	2	(16.7)	3	(16.7)
疲労	1	(33.3)	0		0		1	(5.9)	1	(33.3)	0		1	(8.3)	2	(11.1)
腹水	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
筋骨格痛	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
悪寒	0		0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(5.6)
下痢	0		0		0		0		1	(33.3)	0		0		1	(5.6)
皮下出血	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
頸部痛	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		0		0	
発熱	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
蕁麻疹	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: Table 14.3.1-7.2.4.1

Table 7-3 BMI 別副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	BMI															
	< Median kg/m ²							≥ Median kg/m ²								
	Pilot Phase		Evaluation Phase			Total		Pilot Phase		Evaluation Phase			Total			
	Step 1 (3.6 mg) N = 4	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 10		N = 17		Step 1 (3.6 mg) N = 2	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 13		N = 18					
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Subjects with any drug-related TEAE	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)	2	(100.0)	3	(100.0)	13	(100.0)	18	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)	2	(100.0)	3	(100.0)	13	(100.0)	18	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(75.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	16	(94.1)	2	(100.0)	3	(100.0)	13	(100.0)	18	(100.0)
背部痛	3	(75.0)	2	(66.7)	10	(100.0)	15	(88.2)	1	(50.0)	1	(33.3)	10	(76.9)	12	(66.7)
血小板数減少	3	(75.0)	1	(33.3)	8	(80.0)	12	(70.6)	1	(50.0)	2	(66.7)	10	(76.9)	13	(72.2)
血中尿酸増加	0		3	(100.0)	7	(70.0)	10	(58.8)	2	(100.0)	2	(66.7)	9	(69.2)	13	(72.2)
頭痛	0		3	(100.0)	8	(80.0)	11	(64.7)	1	(50.0)	2	(66.7)	8	(61.5)	11	(61.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(50.0)	2	(66.7)	6	(60.0)	10	(58.8)	1	(50.0)	1	(33.3)	7	(53.8)	9	(50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(25.0)	2	(66.7)	6	(60.0)	9	(52.9)	0		1	(33.3)	9	(69.2)	10	(55.6)
関節痛	1	(25.0)	0		3	(30.0)	4	(23.5)	0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
悪心	0		1	(33.3)	1	(10.0)	2	(11.8)	0		1	(33.3)	1	(7.7)	2	(11.1)
疲労	1	(25.0)	0		0		1	(5.9)	1	(50.0)	0		1	(7.7)	2	(11.1)
腹水	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
筋骨格痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
悪寒	0		0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(5.6)
下痢	0		0		0		0		1	(50.0)	0		0		1	(5.6)
皮下出血	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
頸部痛	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
発熱	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
蕁麻疹	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: Table 14.3.1-7.3.4.1

Table 7-4 白血球数別副作用発現状況（安全性解析対象集団）

	Leukocytes															
	< 50000 / μ L							>= 50000 / μ L								
	Pilot Phase		Evaluation Phase			Total		Pilot Phase		Evaluation Phase			Total			
	Step 1	Step 2	(7.2 mg)			N = 19		Step 1	Step 2	(7.2 mg)			N = 16			
	(3.6 mg)	(7.2 mg)	(7.2 mg)			N = 19		(3.6 mg)	(7.2 mg)	(7.2 mg)			N = 16			
N = 5	N = 4	N = 10			N = 19		N = 1	N = 2	N = 13			N = 16				
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Subjects with any drug-related TEAE	5	(100.0)	4	(100.0)	10	(100.0)	19	(100.0)	1	(100.0)	2	(100.0)	13	(100.0)	16	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	(100.0)	4	(100.0)	10	(100.0)	19	(100.0)	1	(100.0)	2	(100.0)	13	(100.0)	16	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4	(80.0)	4	(100.0)	10	(100.0)	18	(94.7)	1	(100.0)	2	(100.0)	13	(100.0)	16	(100.0)
背部痛	4	(80.0)	2	(50.0)	9	(90.0)	15	(78.9)	0		1	(50.0)	11	(84.6)	12	(75.0)
血小板数減少	4	(80.0)	2	(50.0)	9	(90.0)	15	(78.9)	0		1	(50.0)	9	(69.2)	10	(62.5)
血中尿酸増加	1	(20.0)	3	(75.0)	7	(70.0)	11	(57.9)	1	(100.0)	2	(100.0)	9	(69.2)	12	(75.0)
頭痛	1	(20.0)	3	(75.0)	6	(60.0)	10	(52.6)	0		2	(100.0)	10	(76.9)	12	(75.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(40.0)	2	(50.0)	5	(50.0)	9	(47.4)	1	(100.0)	1	(50.0)	8	(61.5)	10	(62.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(20.0)	2	(50.0)	6	(60.0)	9	(47.4)	0		1	(50.0)	9	(69.2)	10	(62.5)
関節痛	1	(20.0)	0		2	(20.0)	3	(15.8)	0		0		2	(15.4)	2	(12.5)
悪心	0		0		0		0		0		2	(100.0)	2	(15.4)	4	(25.0)
疲労	1	(20.0)	0		0		1	(5.3)	1	(100.0)	0		1	(7.7)	2	(12.5)
腹水	0		0		2	(20.0)	2	(10.5)	0		0		0		0	
筋骨格痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		1	(7.7)	1	(6.3)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
血中クレアチニン増加	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
悪寒	0		1	(25.0)	0		1	(5.3)	0		0		0		0	
下痢	1	(20.0)	0		0		1	(5.3)	0		0		0		0	
皮下出血	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(6.3)
頸部痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
発熱	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
蕁麻疹	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: Table 14.3.1-7.4.4.1

2.7.5 参考文献

1. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):210-1.

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）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

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
ANC	Absolute neutrophil count (絶対好中球数)
CD34	cluster of differentiation 34
DLT	Dose-limiting toxicity (用量制限毒性)
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー形成刺激因子)
MRI	Magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像)
PBSCT	Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (末梢血幹細胞移植)

用語の定義

用語	定義
ANC _{max}	最高好中球数
ANC _{t_{max}}	最高好中球数到達時間
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOBEC	ANC のベースライン上—有効曲線面積 (ANC の推移図における ANC-時間曲線下面積から、投与直前 ANC×最終測定時点までの時間を減じたもの)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血清中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与後 t 時間までの血清中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血清中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC _{extrap}	AUC _{0-∞} の無限大外挿部分の割合 (%)
BMI	Body mass index (体重 (kg) /身長 (m) ²)
CL/F	みかけの全身クリアランス
C _{max}	最高血清中薬物濃度
Eosino	好酸球
FAS	最大の解析対象集団
Filgrastim-SD/01	海外で用いられたペグフィルグラスチム (KRN125)
HBs 抗原	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	医薬品規制調和国際会議
LDH	乳酸脱水素酵素
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
MRT	平均滞留時間
Nadir	治験薬投与後の ANC の最小値
OTC 薬	市販薬
PLT	血小板
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
SOC	MedDRA における器官別大分類
t _{1/2}	血清中薬物濃度消失半減期
t _{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
UA	尿酸
V _z /F	消失相におけるみかけの分布容積

用語	定義
医薬品医療機器等法	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
被験薬	治験の対象とされる薬物（又は製造販売後臨床試験の対象とされる医薬品）

目次

略号及び用語の定義一覧.....	2
目次	4
2.7.6 個々の試験のまとめ.....	5
1 健康成人を対象とした第 I 相臨床薬理試験（試験番号：KRN125/03A01） (5.3.3.1-1)	7
1.1 試験方法の概略.....	7
1.2 治験対象被験者.....	10
1.3 試験結果.....	11
1.3.1 薬物動態.....	11
1.3.2 薬力学.....	16
1.3.3 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係.....	17
1.3.4 薬物動態及び薬力学の結論.....	18
1.3.5 安全性.....	19
1.4 結論.....	21
2 KRN125 の健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（試験番号：970230） (5.3.3.1-2)	22
2.1 試験方法の概略.....	22
2.2 治験対象被験者.....	25
2.3 試験結果.....	26
2.3.1 薬物動態.....	26
2.3.2 薬力学.....	28
2.3.3 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係.....	30
2.3.4 薬物動態及び薬力学の結論.....	31
2.3.5 安全性.....	31
2.4 結論.....	36
3 健康成人を対象とした KRN125 による造血幹細胞の末梢血中への動員に関 する第 II 相臨床試験（試験番号：125-101）（5.3.5.2-1）.....	37
3.1 試験方法の概略.....	37
3.2 治験対象被験者.....	41
3.3 試験結果.....	43
3.3.1 有効性.....	43
3.3.1.1 Pilot フェーズ.....	43
3.3.1.2 Evaluation フェーズ.....	46
3.3.2 薬物動態.....	49
3.3.3 安全性.....	50
3.4 結論.....	68

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験の概略を一覧表にまとめ、[Table 2.7.6-1](#)に示した。

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表

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	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告 書の添付 場所
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	健康成人男性	KRN125 30、60又は100 µg/kg 単回皮下投与	30 µg/kg : 8名 60 µg/kg : 8名 100 µg/kg : 8名	単回投与	完了 完全な報告書	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	健康成人男女	Filgrastim-SD/01 (KRN125) 30、60、100又は300 µg/kg 単回皮下投与	30 µg/kg : 8名 60 µg/kg : 8名 100 µg/kg : 8名 300 µg/kg : 8名	単回投与	完了 完全な報告書	5.3.3.1-2
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	健康成人男女	KRN125 3.6、7.2又は10.8 mg 単回皮下投与	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	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1

1 健康成人を対象とした第 I 相臨床薬理試験（試験番号：KRN125/03-A01）（5.3.3.1-1）

1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	KRN125 の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験
実施国 (施設数)	日本 (1)
治験期間	2003 年 9 月 27 日～2004 年 2 月 14 日
治験の目的	健康成人に対する KRN125 単回皮下投与時の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	<p>本治験は、群逐次増量法を用いた単施設、オープン、単回投与の臨床薬理試験として実施した。</p> <p>用量は、30 µg/kg より単回皮下投与を開始し、投与後 15 日目までの安全性が確認された後、新たな被験者に 60 µg/kg、100 µg/kg と順次増量し投与した。</p> <p>血液学的検査及び抗 KRN125/フィルグラスチム抗体検査を治験薬投与後 25～31 日目に実施した。</p>
被験者数	<p>計画時 目標被験者数：24 名（各ステップ 8 名）</p> <p>設定根拠 本治験では、統計解析手法に基づいた目標被験者数の設定は行っておらず、薬物動態の評価及び忍容性の評価が可能である被験者数として設定した。</p> <p>解析時 投与被験者数：24 名 薬物動態解析被験者数：24 名 薬力学解析被験者数：24 名 安全性解析被験者数：24 名</p>
対象被験者	<p>対象 日本人健康成人男性</p> <p>組入れ基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の健康男性志願者 2) 抗 HIV 抗体、HBs 抗原及び抗 HCV 抗体の検査結果が陰性であること 3) スクリーニング検査時の BMI (kg/m²) が 18.5 以上 25 未満であること 4) 被験者本人からの文書による同意が得られていること <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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相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）を有している被験者 2) 白血球増多、血小板増多等、骨髄増殖性疾患が疑われる被験者 3) 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被験者 4) KRN125 投与開始前 14 日以内に薬剤の使用が必要である被験者 5) 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

項目	内容
	<p>既知である被験者</p> <p>6) KRN125 投与開始前 90 日以内に造血因子（エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、マクロファージコロニー刺激因子）を投与された被験者</p> <p>7) アルコール依存又は薬物濫用の既往歴がある被験者</p> <p>8) KRN125 投与開始前 4 ヶ月以内に 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被験者</p> <p>9) KRN125 投与開始前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上又は 1 ヶ月以内に 200 mL の献血を実施している被験者</p> <p>10) 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被験者</p>
使用薬剤	<p>KRN125 1 バイアル（1 mL）中に KRN125 を 10 mg 含有する注射剤（ロット XXXXXXXXXX）</p>
用法・用量、投与期間	<p>用法・用量、投与期間 KRN125 の 30、60 又は 100 µg/kg を単回皮下投与した。 投与期間は 1 日、次用量移行のための安全性確認期間は KRN125 投与後 15 日間とした。</p>
評価項目	<p>1) 薬物動態 C_{max}、t_{max}、t_{1/2}、AUC_{0-∞}、CL/F、V_z/F 等の薬物動態パラメータ</p> <p>2) 薬力学 最高好中球数（ANC_{max}）、最高好中球数到達時間（ANC_{tmax}）、投与直前値と比べ 2 倍以上の好中球数（ANC）を最初に示す時間（反応到達時間）、投与直前値と比べ 2 倍以上の ANC が維持された期間（反応期間）、ANC が投与直前値の 20% 増加値まで復帰する期間（t_{20%}）、ANC のベースライン上-有効曲線面積（AOBEC）</p> <p>3) 安全性 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図（安静時 12 誘導）、腹部磁気共鳴画像（MRI）/エコー、抗 KRN125/フィルグラスチム抗体、身体所見 なお、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）項目については、「改変 WHO 分類による有害事象の評価基準」の Grade 0 又は該当項目がない場合には施設基準値からの逸脱の有無を確認し、逸脱が認められた場合には、その変動が投与前の値と比較して異常変動かどうかを判定し、異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。</p>
統計手法	<p>データ解析は、データベース固定前までに作成した解析計画書に従って行った。本治験は探索を目的とするものであり、検証的な意味での検定は計画しなかった。区間推定を行う場合には特に断らない限り両側 95% 信頼区間を算出した。また、参考として検定を行う場合には特に断らない限り有意水準を両側 5% とした。なお、検定の多重性については考慮しないこととした。統計手法の詳細と解析計画の変更・更新については解析計画書に記載した。</p> <p>1) 薬物動態 投与量群別に薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。また、薬物動態パラメータを用いて投与量に対する線形性を検討した。</p> <p>2) 薬力学 投与量群別に各薬力学的パラメータの要約統計量を算出した。ANC について推移図を作成した。</p> <p>3) 安全性 すべての有害事象の発現被験者数及び発現件数を事象別及び器官分類別に集計した。なお、事象名の読み替え及び器官分類には、MedDRA/J version 6.1 を用いた。発現被験者数については PT ごとに重症度別に集計した。副作用に</p>

項目	内容
	<p>についても同様に集計した。臨床検査及びバイタルサインについては項目ごとに推移図を作成した。</p> <p>有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の4段階で判定し、治験薬との因果関係が否定できないもの（関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない）を「副作用」と定義した。</p> <p>また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、治験を中止した非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」と定義した。</p> <p>なお、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。</p>

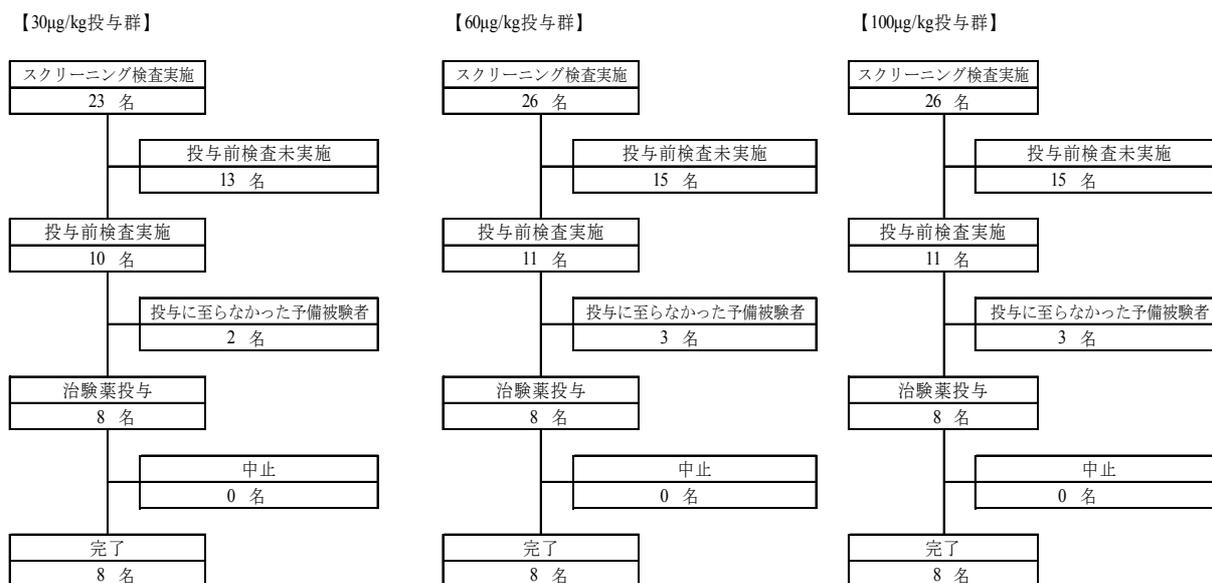
1.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

本治験に組み入れられた被験者の内訳をFigure 1.2-1に示した。

文書による同意取得後、30、60、100 µg/kg 群において、スクリーニング検査を実施した被験者はそれぞれ 23 名、26 名、26 名であった。このうち投与前検査を実施した被験者は、予備被験者を含め、それぞれ 10 名、11 名、11 名であり、最終的に治験薬が投与された被験者は各群 8 名、合計 24 名であった。

Figure 1.2-1 被験者の内訳



Source: 5.3.3.1-1 図 10.1-1

2) 人口統計学的特性及び他の基準値

本治験において、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、薬物動態及び薬力学的パラメータの算出が可能な被験者を「薬物動態評価対象集団」及び「薬力学的評価対象集団」として定義した。これに合致した治験薬投与被験者 24 名全員が解析対象に採用された。また、治験薬の投与を受けた被験者を「安全性評価対象集団」とし、24 名全員が安全性の解析対象とされた。

薬物動態及び薬力学的評価対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 1.2-1に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性において、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。

Table 1.2-1 人口統計学的特性及び他の基準値

項目	カテゴリー / 要約統計量	30µg/kg投与群 n=8	60µg/kg投与群 n=8	100µg/kg投与群 n=8	計 n=24	検定方法	検定結果
年齢 (歳)	被験者数	8	8	8	24	一元配置	F=1.595
	平均値	23.6	25.6	26.0	25.1	分散分析	P=0.226
	標準偏差	0.7	2.1	4.4	2.9		
	中央値	23.5	25.5	27.0	24.5		
	最小値	23	22	20	20		
	最大値	25	28	33	33		
身長 (cm)	被験者数	8	8	8	24	一元配置	F=0.476
	平均値	171.91	169.75	172.73	171.46	分散分析	P=0.627
	標準偏差	7.22	6.40	5.11	6.16		
	中央値	171.50	170.60	172.45	171.50		
	最小値	159.0	157.7	165.5	157.7		
	最大値	183.6	176.8	180.2	183.6		
体重 (kg)	被験者数	8	8	8	24	一元配置	F=1.062
	平均値	62.65	63.26	66.39	64.10	分散分析	P=0.363
	標準偏差	4.93	5.85	5.69	5.52		
	中央値	62.80	62.05	66.10	63.80		
	最小値	54.9	56.2	59.0	54.9		
	最大値	70.5	70.9	75.1	75.1		
BMI (kg/m ²)	被験者数	8	8	8	24	一元配置	F=1.283
	平均値	21.20	21.95	22.23	21.79	分散分析	P=0.298
	標準偏差	1.19	1.59	1.14	1.34		
	中央値	20.89	22.47	22.54	21.95		
	最小値	19.7	19.6	19.9	19.6		
	最大値	22.9	23.6	23.4	23.6		
合併症	無	8(100.0)	8(100.0)	8(100.0)	24(100.0)	χ^2 検定	x ² = -
	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		p= -
既往歴	無	8(100.0)	8(100.0)	8(100.0)	24(100.0)	χ^2 検定	x ² = -
	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		p= -
好中球数 (×10 ⁹ /L)	被験者数	8	8	8	24	一元配置	F=1.456
	平均値	2.800	3.548	3.486	3.278	分散分析	P=0.255
	標準偏差	0.949	0.982	0.987	0.992		
	中央値	3.073	3.723	3.677	3.281		
	最小値	1.29	2.26	1.84	1.29		
	最大値	3.90	4.77	4.50	4.77		

Source: 5.3.3.1-1 表 11.2-1

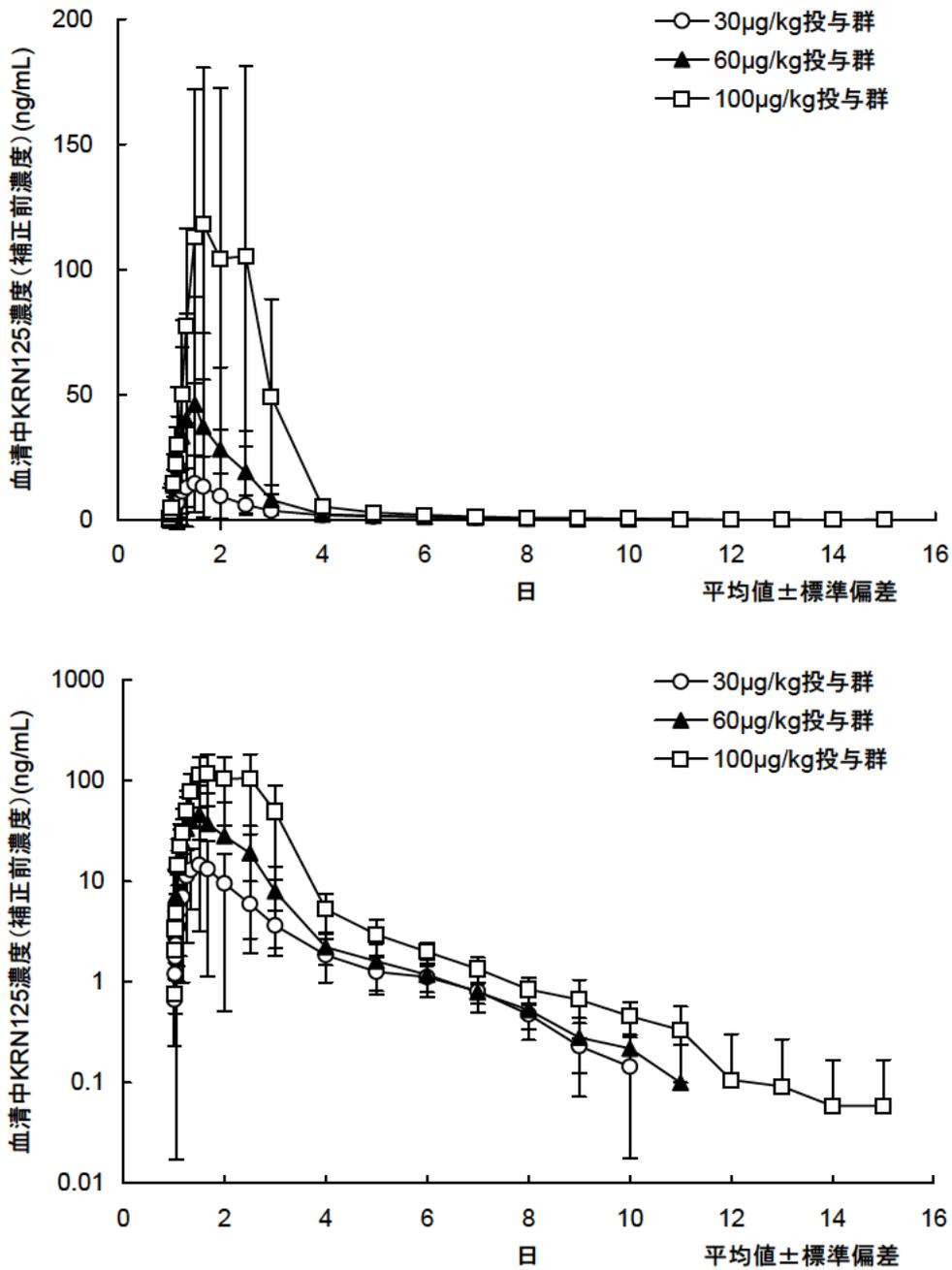
1.3 試験結果

1.3.1 薬物動態

1) 血清中 KRN125 濃度

本試験では血清中 KRN125 濃度の補正を行った。補正後の血清中 KRN125 濃度は、補正前の血清中 KRN125 濃度から内因性 G-CSF の血清中 KRN125 相当濃度を減じて算出した。平均血清中 KRN125 濃度（補正前濃度）推移を Figure 1.3.1-1 に、平均血清中 KRN125 濃度（補正後濃度）推移を Figure 1.3.1-2 に示した。平均血清中 KRN125 濃度は、投与量の増加に伴い上昇した。

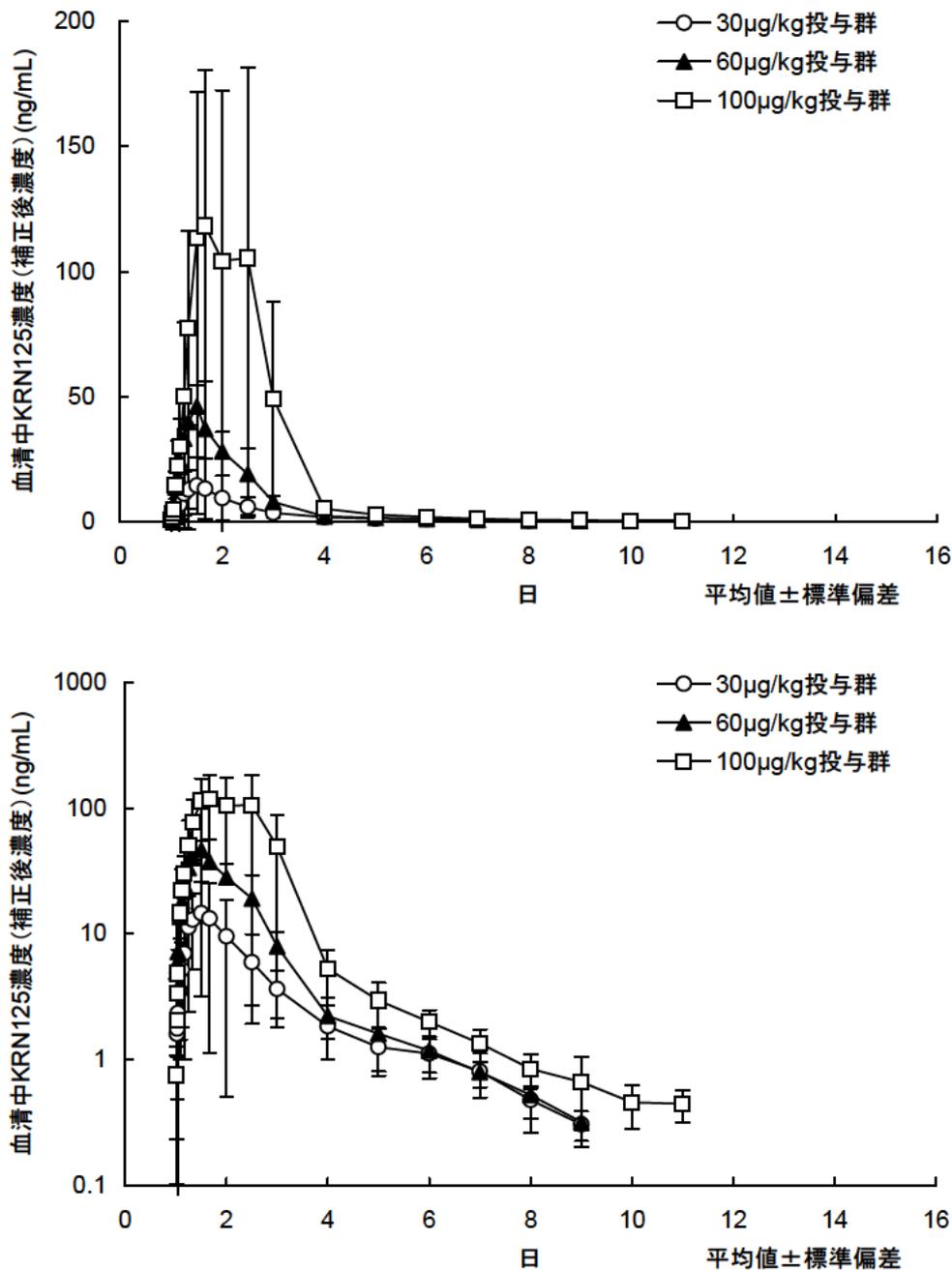
Figure 1.3.1-1 平均血清中 KRN125 濃度 (補正前濃度) 推移



上図 : linear plot、下図 : log linear plot

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1-1

Figure 1.3.1-2 平均血清中 KRN125 濃度（補正後濃度）推移



上図：linear plot、下図：log linear plot

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1-2

2) 薬物動態パラメータ

投与量ごとの薬物動態パラメータの要約統計量（補正後濃度）をTable 1.3.1-1に示した。また、投与量に対する薬物動態パラメータをプロットした散布図（補正後濃度）をFigure 1.3.1-3に示した。

C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、投与量の増加に伴う比例関係から推定される値以上に増加した。また、その他のパラメータ (t_{max} , $t_{1/2}$, CL/F , V_z/F , MRT) のうち、 V_z/F 及び MRT の平

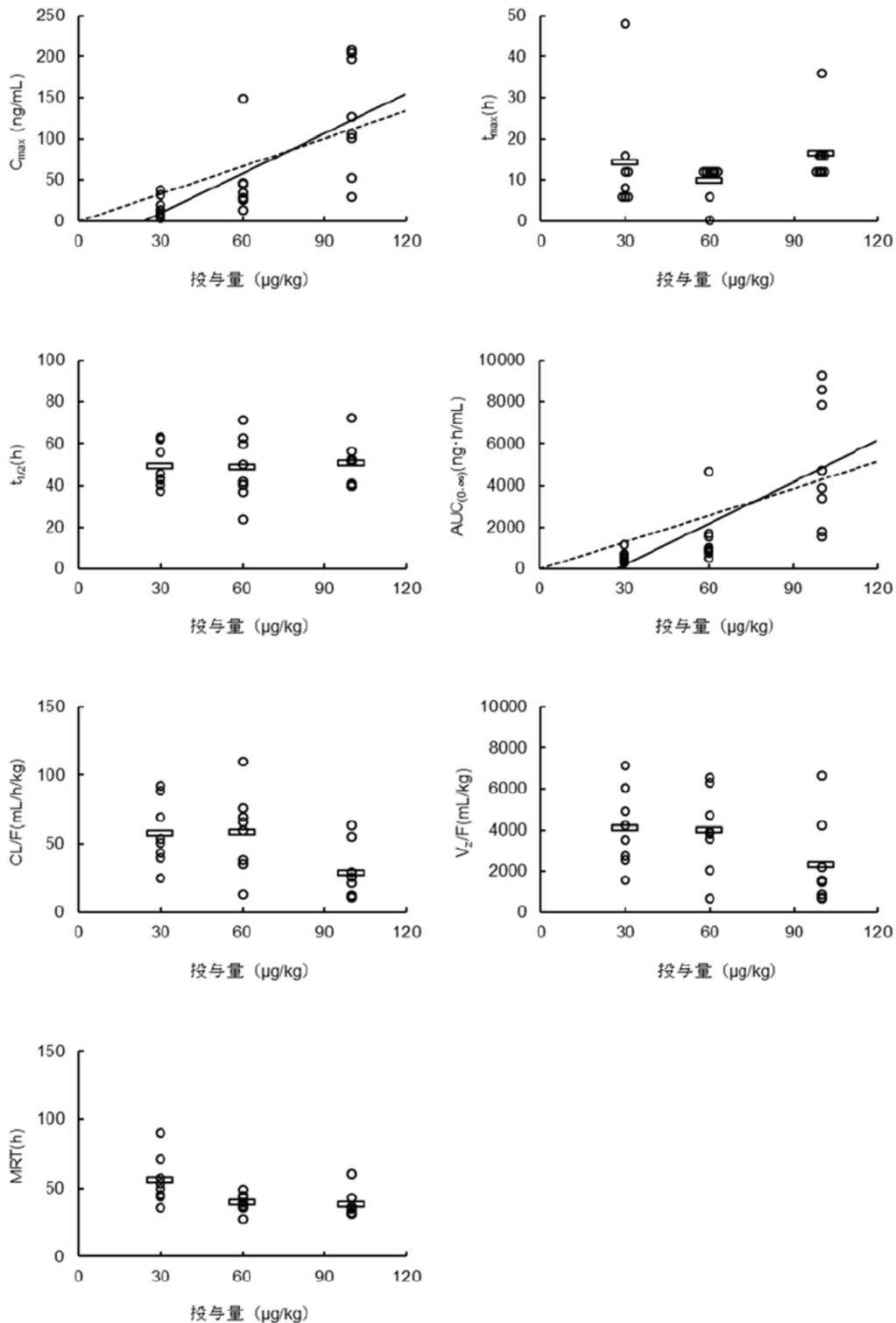
均値は、投与量の増加に伴い低下し、また CL/F の平均値は 100 µg/kg で低下した。以上のことから、KRN125 の単回皮下投与時における薬物動態は、非線形であることが明らかとなった。

Table 1.3.1-1 投与量ごとの薬物動態パラメータの要約統計量（補正後濃度）

投与量群	薬物動態パラメータ	被験者数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
30 µg/kg 投与群	C _{max} (ng/mL)	8	16.9	12.2	4.3	3.5	13.2	38.5
	t _{max} (h)	8	14.3	14.1	5.0	6	10.0	48
	t _{1/2} (h)	8	48.9	10.1	3.6	37.4	44.5	63.2
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	8	610	278	98	323	565	1179
	CL/F(mL/h/kg)	8	57.7	23.6	8.3	25.3	52.3	91.8
	V _z /F(mL/kg)	8	4092	1880	665	1577	3895	7142
	MRT(h)	8	56.0	17.4	6.2	35.8	51.9	90.5
60 µg/kg 投与群	C _{max} (ng/mL)	8	46.5	42.8	15.1	13.3	31.3	149.0
	t _{max} (h)	8	9.8	4.4	1.6	0.25	12.0	12
	t _{1/2} (h)	8	48.5	15.6	5.5	24.1	46.0	71.6
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	8	1506	1325	468	550	964	4642
	CL/F(mL/h/kg)	8	58.3	29.6	10.5	13.0	62.6	109.9
	V _z /F(mL/kg)	8	3959	1971	697	696	3879	6536
	MRT(h)	8	39.4	6.7	2.4	27.3	38.5	49.1
100 µg/kg 投与群	C _{max} (ng/mL)	8	128.3	69.1	24.4	30.0	116.5	208.0
	t _{max} (h)	8	16.5	8.1	2.9	12	14.0	36
	t _{1/2} (h)	8	50.6	11.0	3.9	39.7	51.4	72.4
	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	8	5137	3048	1078	1579	4291	9271
	CL/F(mL/h/kg)	8	28.8	20.2	7.1	10.8	23.5	63.5
	V _z /F(mL/kg)	8	2298	2095	741	666	1530	6631
	MRT(h)	8	37.8	9.7	3.4	31.5	33.7	59.8

Source: 5.3.3.1-1 表 11.4.1.1-1

Figure 1.3.1-3 投与量に対する薬物動態パラメータの散布図（補正後濃度）



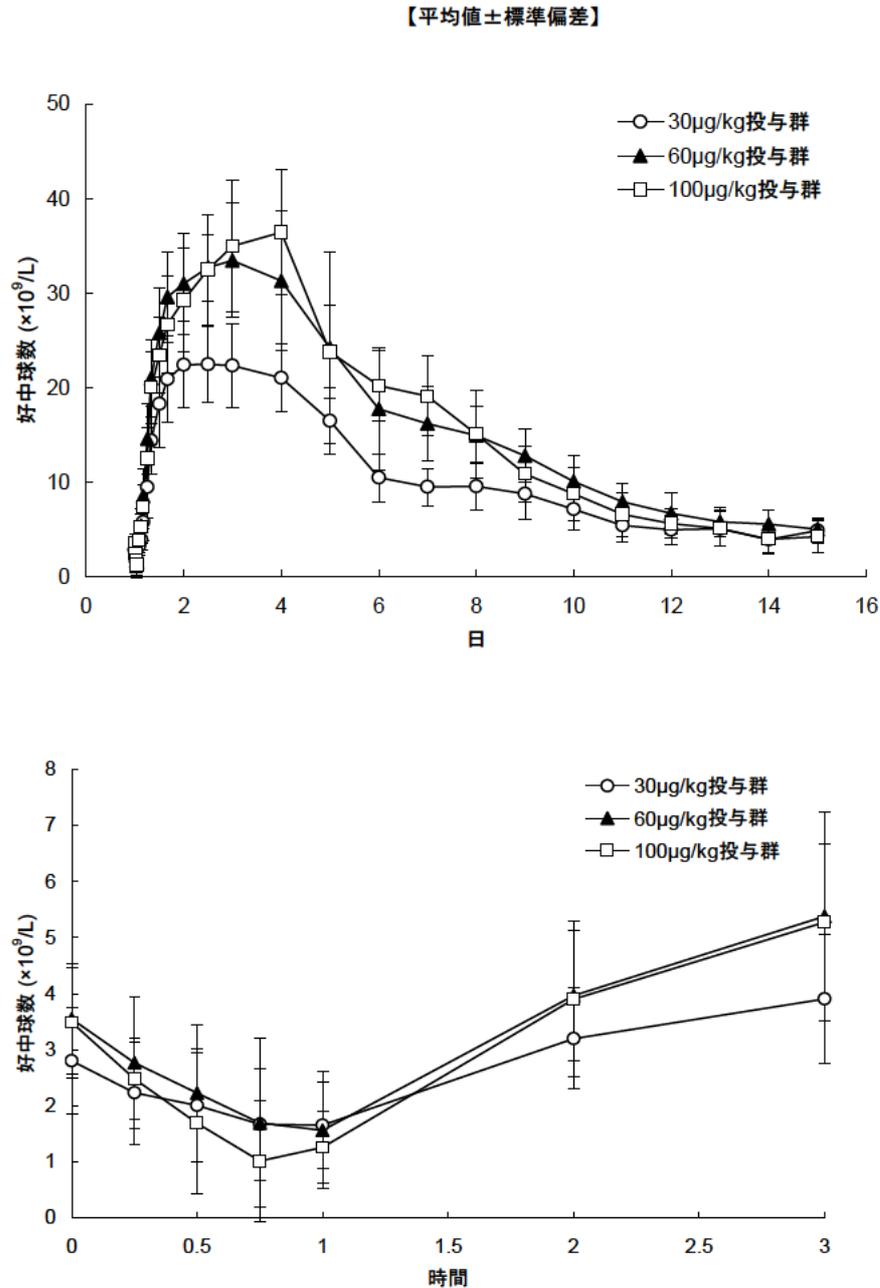
○：個別被験者のパラメータ値、—：各投与量におけるパラメータ平均値
 各投与量は、それぞれ8名のデータを示した。
 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ については、実線は回帰直線、破線は原点を通る回帰直線をそれぞれ示した。
 Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1-3

1.3.2 薬力学

1) 好中球数の推移

投与量ごとの好中球数の推移をFigure 1.3.2-1に示した。平均好中球数は、投与 45 分後から 1 時間を極小値として一過性に減少し、その後、投与前値に比較して各投与量で増加したが、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に比較して増加の程度は大きく、また 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では同様な推移を示した。

Figure 1.3.2-1 投与量ごとの好中球数の推移



(上：投与 15 日目までの推移 下：投与 3 時間後までの推移)

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.2-1

2) 薬力学的パラメータ

投与量ごとの薬力学的パラメータの要約統計量を [Table 1.3.2-1](#) に示した。ANC_{max} 及び AOBEC は 60 µg/kg 及び 100 µg/kg では 30 µg/kg に比較して大きく、また、60 µg/kg と 100 µg/kg では同様な値を示した。

Table 1.3.2-1 投与量ごとの薬力学的パラメータの要約統計量

投与量群	薬力学パラメータ	被験者数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値
30 µg/kg 投与群	ANC _{max} (×10 ⁹ /L)	8	23.356	4.017	1.420	16.34	23.375	29.73
	ANC _{tmax} (日)	8	1.688	0.651	0.230	1.00	1.500	3.00
	反応到達時間(日)	8	0.210	0.060	0.021	0.17	0.170	0.33
	反応期間(日)	8	9.290	2.120	0.750	5.67	8.830	11.83
	AOBEC(×10 ⁹ ・日/L)	8	114.41	25.27	8.94	62.7	123.32	137.6
60 µg/kg 投与群	ANC _{max} (×10 ⁹ /L)	8	34.921	5.802	2.051	28.72	33.610	47.40
	ANC _{tmax} (日)	8	1.875	0.582	0.206	1.00	2.000	3.00
	反応到達時間(日)	8	0.195	0.048	0.017	0.13	0.170	0.25
	反応期間(日)	8	9.931	0.849	0.300	8.75	9.830	10.88
	AOBEC(×10 ⁹ ・日/L)	8	176.96	39.26	13.88	135.5	168.53	263.8
100 µg/kg 投与群	ANC _{max} (×10 ⁹ /L)	8	37.968	5.651	1.998	25.62	38.240	45.07
	ANC _{tmax} (日)	8	2.625	0.518	0.183	2.00	3.000	3.00
	反応到達時間(日)	8	0.190	0.052	0.019	0.13	0.170	0.25
	反応期間(日)	8	8.688	0.639	0.226	7.75	8.830	9.75
	AOBEC(×10 ⁹ ・日/L)	8	178.47	32.64	11.54	112.0	179.49	216.5

Source: [5.3.3.1-1 表 11.4.1.2-1](#)

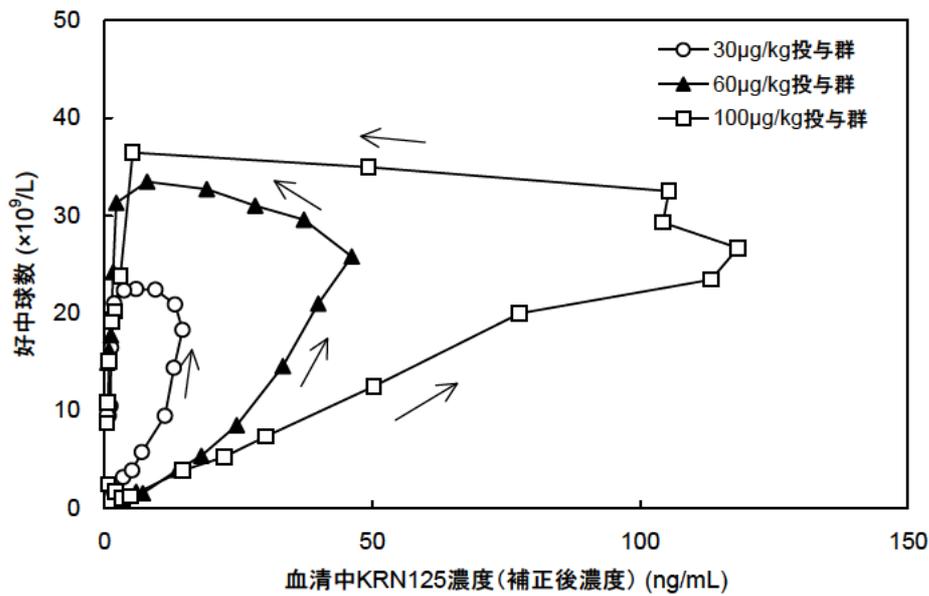
1.3.3 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

血清中 KRN125 濃度及び好中球数の関連性を [Figure 1.3.3-1](#) に、AUC_{0-∞} 及び AOBEC の関連性を [Figure 1.3.3-2](#) に示した。

ANC_{tmax} は血清中 KRN125 の t_{max} より遅れ、血清中 KRN125 濃度と好中球数の関連性は反時計回りの履歴効果を示した。

AUC_{0-∞} と AOBEC には相関関係はなかった。

Figure 1.3.3-1 血清中 KRN125 濃度及び好中球数の関連性

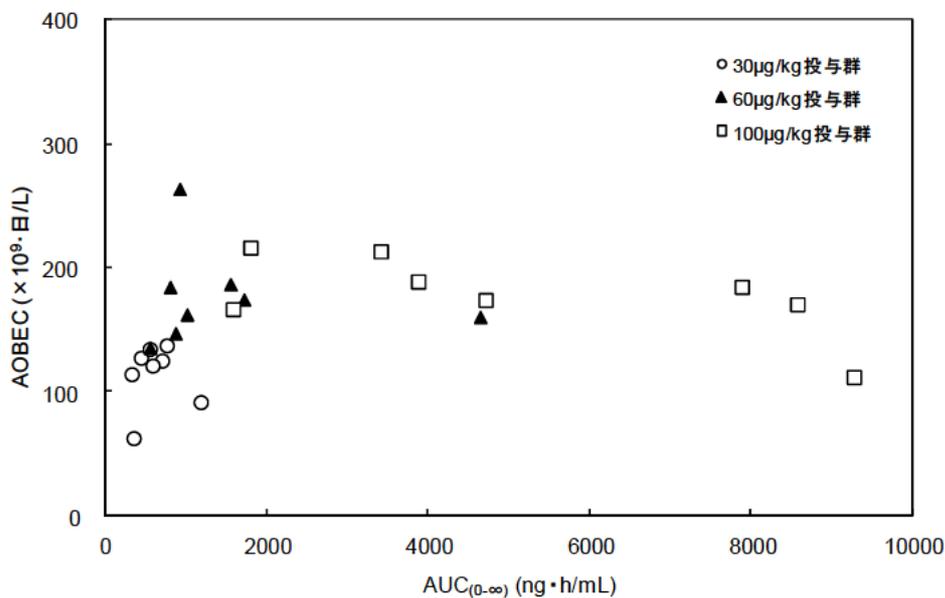


矢印の方向は時間経過を示す。

図中のシンボルは平均値を示す

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.4-1

Figure 1.3.3-2 AUC_{0-∞}及び AOBEC の関連性



Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.4-2

1.3.4 薬物動態及び薬力学の結論

本治験における薬物動態及び薬力学の解析は、「薬物動態評価対象集団」及び「薬力学的評価対象集団」24名（各ステップ8名）を対象として実施した。

薬物動態において、平均血清中 KRN125 濃度は、投与量の増加に伴い上昇した。薬物動態パラメータに及ぼす投与量の影響を検討した結果、C_{max} 及び AUC_{0-∞}の平均値は、投与量の増加

に伴う比例関係から推定される値以上に増加した。また、その他のパラメータのうち、 V_d/F 及び MRT の平均値は、投与量の増加に伴い低下し、また CL/F の平均値は $100 \mu\text{g/kg}$ で低下した。以上のことから、KRN125 の単回皮下投与時における薬物動態は、非線形であることが明らかとなった。

薬力学的評価では、 ANC_{max} 及び $AOBEC$ は、 $30 \mu\text{g/kg}$ に比較して $60 \mu\text{g/kg}$ 及び $100 \mu\text{g/kg}$ で大きく、また、 $60 \mu\text{g/kg}$ と $100 \mu\text{g/kg}$ では同様な値を示した。これらのことから、健康成人男性に対する KRN125 の単回皮下投与における好中球数増加作用は、 $30 \mu\text{g/kg}$ に比べ $60 \mu\text{g/kg}$ 及び $100 \mu\text{g/kg}$ において高く、また、好中球数増加作用を指標とした場合の KRN125 の薬理効果は、 $60 \mu\text{g/kg}$ と $100 \mu\text{g/kg}$ では同様であった。

$ANC_{t_{\text{max}}}$ は血清中 KRN125 の t_{max} より遅れ、血清中 KRN125 濃度と好中球数の関連性は反時計回りの履歴効果を示した。

$AUC_{0-\infty}$ と $AOBEC$ には、好中球数増加作用が $60 \mu\text{g/kg}$ と $100 \mu\text{g/kg}$ で同様であったことから、相関関係はなかった。

1.3.5 安全性

1) 有害事象及び副作用の発現状況

投与量ごとの有害事象発現状況を [Table 1.3.5-1](#) に示した。また、投与量ごとの因果関係別有害事象発現状況を [Table 1.3.5-2](#) に示した。

有害事象は安全性評価対象集団 24 名中 21 名 (87.5%) に 77 件認められた。

投与量ごとの内訳は、 $30 \mu\text{g/kg}$ で 8 名中 5 名 (62.5%) に 10 件、 $60 \mu\text{g/kg}$ で 8 名中 8 名 (100%) に 36 件、 $100 \mu\text{g/kg}$ で 8 名中 8 名 (100%) に 31 件であった。発現した有害事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。

複数名に認められた有害事象は、「背部痛」が 15 名 (62.5%) に 19 件、「血中アルカリホスファターゼ増加」が 15 名 (62.5%) に 15 件、「血中乳酸脱水素酵素増加」が 9 名 (37.5%) に 9 件、「血中尿酸増加」が 7 名 (29.2%) に 7 件、「血小板数増加」が 4 名 (16.7%) に 4 件、「血小板数減少」、「頸部痛」及び「頭痛」が 3 名 (12.5%) に 3 件、「好中球百分率増加」及び「関節痛」が 2 名 (8.3%) に 2 件であった。

副作用は、 $30 \mu\text{g/kg}$ で 8 名中 5 名 (62.5%) に 9 件（「血中尿酸増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「背部痛」、「頸部痛」、「四肢痛」、「頭痛」）、 $60 \mu\text{g/kg}$ で 8 名中 8 名 (100%) に 29 件（「倦怠感」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「血中尿酸増加」、「血小板数増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「関節痛」、「背部痛」、「頸部痛」、「頭痛」）及び $100 \mu\text{g/kg}$ で 8 名中 8 名 (100%) に 30 件（「腹部不快感」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「血中尿酸増加」、「体温上昇」、「血小板数減少」、「好酸球百分率増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「関節痛」、「背部痛」）認められた。このうち処置が行われた事象は、 $30 \mu\text{g/kg}$ の「背部痛」、「頸部痛」、「四肢痛」、「頭痛」、 $60 \mu\text{g/kg}$ の「倦怠感」、「背部痛」、「頸部痛」、「頭痛」、 $100 \mu\text{g/kg}$ の「背部痛」であった。

なお、いずれの有害事象も重症度は Grade 1 であり、一過性で消失・回復した。

Table 1.3.5-1 投与量ごとの有害事象発現状況

SOC PT	30 µg/kg投与群 n=8		60 µg/kg投与群 n=8		100 µg/kg投与群 n=8		合計n=24	
	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
胃腸障害			1(12.5)	2	1(12.5)	1	2(8.3)	3
腹部不快感					1(12.5)	1	1(4.2)	1
下痢			1(12.5)	1			1(4.2)	1
口内炎			1(12.5)	1			1(4.2)	1
全身障害および投与局所様態			1(12.5)	1			1(4.2)	1
倦怠感			1(12.5)	1			1(4.2)	1
臨床検査	2(25.0)	3	8(100.0)	21	8(100.0)	21	18(75.0)	45
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1(12.5)	1			1(4.2)	1
血中乳酸脱水素酵素増加			3(37.5)	3	6(75.0)	6	9(37.5)	9
血中尿酸増加	1(12.5)	1	4(50.0)	4	2(25.0)	2	7(29.2)	7
体温上昇					1(12.5)	1	1(4.2)	1
血小板数減少					3(37.5)	3	3(12.5)	3
白血球数増加			1(12.5)	1			1(4.2)	1
血小板数増加			4(50.0)	4			4(16.7)	4
好酸球百分率増加					1(12.5)	1	1(4.2)	1
好中球百分率増加			2(25.0)	2			2(8.3)	2
リンパ球百分率減少			1(12.5)	1			1(4.2)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2(25.0)	2	5(62.5)	5	8(100.0)	8	15(62.5)	15
筋骨格系および結合組織障害	3(37.5)	5	7(87.5)	11	7(87.5)	9	17(70.8)	25
関節痛			1(12.5)	1	1(12.5)	1	2(8.3)	2
背部痛	2(25.0)	3	7(87.5)	8	6(75.0)	8	15(62.5)	19
頸部痛	1(12.5)	1	2(25.0)	2			3(12.5)	3
四肢痛	1(12.5)	1					1(4.2)	1
神経系障害	2(25.0)	2	1(12.5)	1			3(12.5)	3
頭痛	2(25.0)	2	1(12.5)	1			3(12.5)	3

MedDRA/J version 6.1

Source: 5.3.3.1-1 表 12.2.2-1

Table 1.3.5-2 投与量ごとの因果関係別有害事象発現状況

SOC PT	30 µg/kg投与群 n=8			60 µg/kg投与群 n=8			100 µg/kg投与群 n=8		
	関連あり	関連なし	計	関連あり	関連なし	計	関連あり	関連なし	計
発現被験者数	5(62.5)	0(0.0)	5(62.5)	8(100.0)	0(0.0)	8(100.0)	8(100.0)	0(0.0)	8(100.0)
発現件数	9	1	10	29	7	36	30	1	31
胃腸障害					1(12.5)	1(12.5)	1(12.5)		1(12.5)
腹部不快感							1(12.5)		1(12.5)
下痢					1(12.5)	1(12.5)			
口内炎					1(12.5)	1(12.5)			
全身障害および投与局所様態				1(12.5)		1(12.5)			
倦怠感				1(12.5)		1(12.5)			
臨床検査	2(25.0)		2(25.0)	8(100.0)	1(12.5)	8(100.0)	8(100.0)		8(100.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1(12.5)	1(12.5)			
血中乳酸脱水素酵素増加				3(37.5)		3(37.5)	6(75.0)		6(75.0)
血中尿酸増加	1(12.5)		1(12.5)	4(50.0)		4(50.0)	2(25.0)		2(25.0)
体温上昇							1(12.5)		1(12.5)
血小板数減少							3(37.5)		3(37.5)
白血球数増加					1(12.5)	1(12.5)			
血小板数増加				4(50.0)		4(50.0)			
好酸球百分率増加							1(12.5)		1(12.5)
好中球百分率増加					2(25.0)	2(25.0)			
リンパ球百分率減少					1(12.5)	1(12.5)			
血中アルカリホスファターゼ増加	2(25.0)		2(25.0)	5(62.5)		5(62.5)	8(100.0)		8(100.0)
筋骨格系および結合組織障害	3(37.5)		3(37.5)	7(87.5)		7(87.5)	7(87.5)		7(87.5)
関節痛				1(12.5)		1(12.5)	1(12.5)		1(12.5)
背部痛	2(25.0)		2(25.0)	7(87.5)		7(87.5)	6(75.0)		6(75.0)
頸部痛	1(12.5)		1(12.5)	2(25.0)		2(25.0)			
四肢痛	1(12.5)		1(12.5)						
神経系障害	2(25.0)		2(25.0)	1(12.5)		1(12.5)			
頭痛	2(25.0)		2(25.0)	1(12.5)		1(12.5)			

MedDRA/J version 6.1

注) 表中の「関連なし」カラムで発現被験者数が「0 (0.0)」である理由は、同一被験者で「因果関係あり」と「因果関係なし」の事象を発現した場合、因果関係別発現被験者数の集計は「因果関係あり」に分類するためである。

Source: 5.3.3.1-1 表 12.2.2-2

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

3) 他の重要な有害事象

本治験では、他の重要な有害事象は認められなかった。

4) 臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査では、個々の被験者の検査値が、治験期間中、一度でも施設基準値を逸脱した検査項目は、全体の半数以上であったが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とされた臨床検査値異常を考慮すると、安全性上、注目すべき検査項目は、PLT、Eosino、ALP、LDH、UA と考えられた。

PLT は、ほとんどの被験者で投与後 12 日目前後まで徐々に減少がみられ、その際 100 µg/kg では 3 名が異常変動と判断された。なお、その後回復が認められたが、投与後 28 日目の検査で 60 µg/kg の 4 名に PLT の増加が認められ異常変動と判断された。

Eosino は、ほとんどの被験者で投与直後に一過性の上昇が認められたが、100 µg/kg の 1 名では、投与後 28 日目の検査で再度上昇が認められ異常変動と判断された。

ALP、LDH 及び UA は、ほとんどの被験者で投与後 3 及び/又は 8 日目に上昇が認められ、ALP では 30 µg/kg : 2 名、60 µg/kg : 5 名、100 µg/kg : 8 名が、LDH では、60 µg/kg : 3 名、100 µg/kg : 6 名が、UA では、30 µg/kg : 1 名、60 µg/kg : 4 名、100 µg/kg : 2 名が異常変動と判断された。なお、これらの変化は投与後 15 日目の検査までに回復したが、ALP の 60 µg/kg の 1 名では、投与後 15 日目まで異常変動が認められ、28 日目の追跡検査で回復が確認された。

治験薬投与後の各時点における標準 12 誘導心電図検査及び腹部 MRI 検査には異常は認められなかった。

抗 KRN125/フィルグラスチム抗体測定の結果、各測定時点において、すべての被験者で本治験薬に対する抗体の発現は認められなかった。

1.4 結論

KRN125 の単回皮下投与後の薬物動態パラメータは、投与量に対して非線形であった。また KRN125 の単回皮下投与により、60 µg/kg 及び 100 µg/kg において、30 µg/kg に比べ、より高い好中球数増加作用を示し、好中球数増加作用を指標とした場合に、60 µg/kg と 100 µg/kg では KRN125 の薬理効果は同様であった。安全性については、発現した有害事象は、いずれも一過性で消失・回復したこと、また、処置により Grade 1 の範囲内にコントロール可能であり、臨床検査値異常は、それを反映する臨床症状が認められなかったことから、健康成人男性における KRN125 の 100 µg/kg までの単回皮下投与における忍容性が確認された。

2 KRN125 の健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（試験番号：970230）（5.3.3.1-2）

2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	A Phase 1 Study of Filgrastim-SD/01 in Normal Volunteers
実施国 (施設数)	米国 (1)
治験期間	1997年11月10日～1998年2月27日
治験の目的	健康成人に対する Filgrastim-SD/01（以下、KRN125）単回皮下投与時の安全性、薬力学及び薬物動態を検討する。
開発フェーズ	第 I 相試験
試験方法	<p>本治験は、群逐次増量法を用いた単施設、オープン、単回投与の臨床薬理試験として実施した。</p> <p>用量は、当初 30 µg/kg、100 µg/kg、300 µg/kg の 3 つの投与群を計画していたが、同時期に実施した非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験で、忍容性及び有効性が認められた中間用量である 60 µg/kg を、治験実施計画書の改訂により追加した。30 µg/kg より単回皮下投与を開始し、8 名中 2 名以上で用量制限毒性 (DLT) が認められなかった場合は、先行する投与群の治験薬投与から最短 7 日後 (Day 8) に次の投与群へ移行した。60 µg/kg 及び 300 µg/kg の 2 つの投与群は同時に被験者の登録が開始された。各投与群の観察期間である Day 15 までの安全性を確認した後、薬物動態、薬力学及び抗 KRN125/フィルグラスチム抗体検査を Day 77～86 に追加で実施した。</p>
被験者数	<p>計画時 目標被験者数：32 名（各投与群 8 名）</p> <p>設定根拠 本治験では、統計解析手法に基づいた目標被験者数の設定は行っておらず、薬物動態の評価及び忍容性の評価が可能である被験者数として、各投与群 8 名（最低でも男性 3 名、女性 3 名）を設定した。</p> <p>解析時 投与被験者数：32 名 薬物動態解析被験者数：32 名 薬力学解析被験者数：32 名 安全性解析被験者数：32 名</p>
対象被験者	<p>対象 健康成人男女</p> <p>組入れ基準 以下のすべての基準に合致している者を組み入れた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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 ヶ月以上継続して適切な避妊を行っていること。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こと 2) 抗 HIV 抗体、HBs 抗原の検査結果が陰性であること 3) 年齢が 18 歳以上 45 歳以下であること 4) 体重が理想体重の 15%以内であること 5) 既往歴及び身体所見から健康であると判断されていること 6) 被験者本人からの文書による同意が得られていること

項目	内容
	<p>除外基準 以下のいずれかの基準に該当する者は本治験から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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 2) 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 3) 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 4) 大腸菌由来製剤に対する過敏症の既往を有する者 5) 本治験への登録前 30 日以内に造血因子を使用した者 6) 治験薬投与開始前 14 日以内に処方薬（経口避妊薬を除く）を使用した被験者、又は 72 時間以内に市販薬（OTC 薬）を使用した者 7) 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 8) 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
<p>使用薬剤</p>	<p>KRN125 1 パイアル（1.2 mL）中に KRN125 を 12 mg 含有する注射剤（ロット： ██████████）</p>
<p>用法・用量、投与期間</p>	<p>用法・用量、投与期間 KRN125 30、60、100 又は 300 µg/kg を異なる 2 ヶ所の投与部位（腕、三角筋）に 1 分以内に単回皮下投与した。 投与期間は 1 日、8 名中 2 名以上で DLT が認められなかった場合は、先行する投与群の治験薬投与から最短で 7 日後（Day 8）に次の投与群へ移行した。</p>
<p>評価項目</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 薬力学 <ul style="list-style-type: none"> ・ 最高好中球数（ANC_{max}） ・ 最高好中球数到達時間（ANC_{tmax}） ・ 投与直前値と比べ 2 倍以上の好中球数（ANC）を最初に示すまでの時間（反応到達時間） ・ 投与直前値と比べ 2 倍以上の ANC が維持された期間（反応期間）、 ・ ベースライン値からの変化率で表した ANC の最大増加量 ・ ANC_{max} 後に ANC が投与直前値の 20% 増加値まで復帰する期間（t20%） ・ Day 0（ベースライン）から Day 15 までの ANC のベースライン上—有効曲線面積（AOBEC） ・ 末梢血 CD34 陽性細胞数 2) 薬物動態 <ul style="list-style-type: none"> ・ 薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、k_{el}、t_{1/2}、AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}の無限大外挿部分の割合（AUC_{extrap}、%）、CL/F、V_z/F） 3) 安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象の発現 ・ 臨床検査の変動 ・ バイタルサイン ・ 抗 KRN125/フィルグラスチム抗体
<p>統計手法</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 薬力学 投与群別に薬力学的パラメータの要約統計量を算出した。ANC と時間の関係は、モデルに依存しない解析により分析した。 2) 薬物動態 投与群別に薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。血清中 KRN125 濃度と時間の関係は、モデルに依存しない解析により分析した。 3) 安全性 有害事象は症例報告書記載名をもとにコード化し集計した。事象分類及び事象別に頻度、重症度、治験薬との因果関係を集計した。有害事象は、治験

項目	内容
	薬投与との間に、治験責任医師等が合理的な因果関係があると判断した場合に副作用と判定した。臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量は要約統計量を算出した。

2.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を [Table 2.2-1](#) に示した。

文書による同意取得後、93 名にスクリーニング検査を実施した。30、60、100、300 µg/kg 群に登録された被験者は各 8 名であった。すべての被験者に治験薬が投与され、すべての被験者が治験を完了した。

Table 2.2-1 被験者の内訳

	KRN125				計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
Screened					93
Enrolled	8	8	8	8	32
Received study drug	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
Completed study	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
Discontinued study	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ineligibility determined	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Protocol violation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Noncompliance	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Intolerable adverse event	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Consent withdrawn	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Administrative/investigator	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lost to follow up	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Death on study	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Other	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Source: [5.3.3.1-2 Table 8-1](#)

2) 人口統計学的特性及び他の基準値

本治験にて、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者のうち、治験薬の投与を受けた被験者 32 名全員が、薬物動態、薬力学、安全性の解析対象として採用された。

本治験の解析対象の被験者背景を [Table 2.2-2](#) に示した。

本治験には男性よりも女性が多く登録された（男性：12 名、女性：20 名）。年齢の平均値は 26.5 歳、範囲は 18～41 歳であった。被験者の大部分は白人（32 名中 23 名）であった。ベースライン ANC の平均値は、いずれの投与量も類似していた。

Table 2.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値

項目	KRN125				計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
被験者数	8	8	8	8	32
性別					
男性	3 (38%)	3 (38%)	3 (38%)	3 (38%)	12 (38%)
女性	5 (63%)	5 (63%)	5 (63%)	5 (63%)	20 (63%)
年齢 (歳)					
N	8	8	8	8	32
平均値	26.9	26.3	27.8	25.3	26.5
中央値	24.0	25.0	27.5	24.0	25.0
標準偏差	7.0	6.6	7.0	3.9	6.0
Q1、Q3	21.0, 34.0	21.0, 32.0	22.0, 31.0	22.0, 27.5	22.0, 32.0
最小値、最大値	20, 37	18, 36	20, 41	22, 33	18, 41
< 65	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	32 (100%)
≥ 65	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
≥ 75	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
人種					
アジア人	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
黒人	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (6%)
白人	5 (63%)	5 (63%)	6 (75%)	7 (88%)	23 (72%)
ヒスパニック	3 (38%)	2 (25%)	0 (0%)	1 (13%)	6 (19%)
アメリカ先住民	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
その他	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (3%)
ベースライン体重 (kg)					
N	8	8	8	8	32
平均値	62.600	63.400	64.500	67.500	64.500
中央値	62.400	62.600	58.000	67.900	63.500
標準偏差	3.441	10.386	11.012	6.096	8.147
Q1、Q3	59.600, 65.000	58.400, 70.800	57.500, 72.400	63.900, 70.600	58.300, 68.300
最小値、最大値	58.60, 68.20	46.20, 77.40	55.60, 84.60	57.40, 77.80	46.20, 84.60
ベースラインANC (×10 ⁹ /L)					
N	8	8	8	8	32
平均値	4.711	4.146	4.863	4.786	4.626
中央値	4.862	4.254	5.031	4.433	4.703
標準偏差	0.929	1.624	0.887	0.970	1.124
Q1、Q3	4.295, 5.212	2.847, 5.510	3.969, 5.623	4.221, 5.708	3.969, 5.516
最小値、最大値	2.91, 6.05	1.80, 6.14	3.69, 5.96	3.39, 6.17	1.80, 6.17

Source: 5.3.3.1-2 Table 12-1

2.3 試験結果

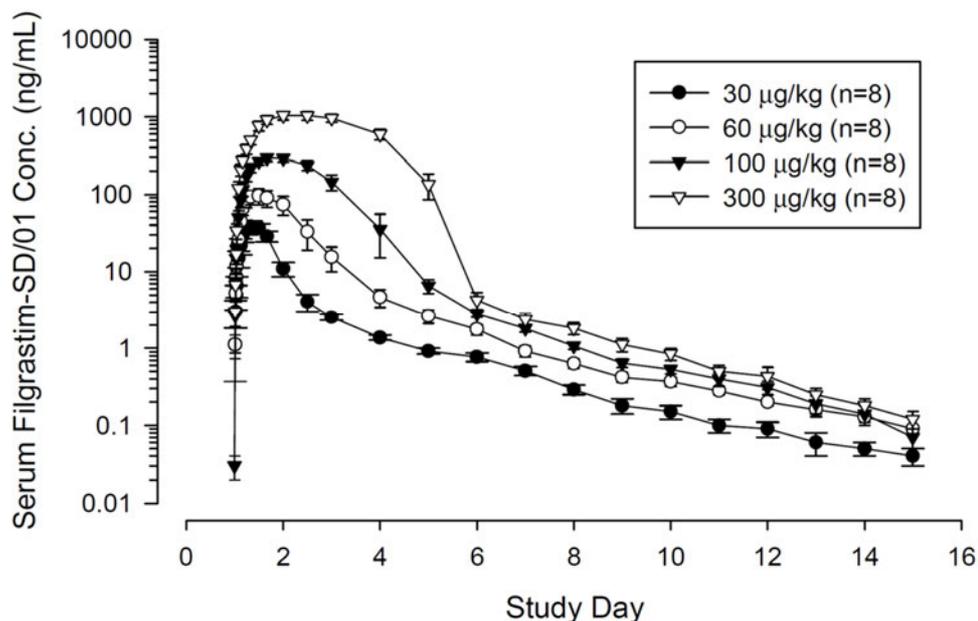
2.3.1 薬物動態

1) 血清中 KRN125 濃度

血清中 KRN125 濃度推移 (平均値±標準誤差) を Figure 2.3.1-1 に示した。

平均血清中 KRN125 濃度は、投与量の増加に伴い上昇した。血清中 KRN125 濃度は約 5 ng/mL に低下して以降は、投与量によらずほぼ一定に低下した。

Figure 2.3.1-1 投与量ごとの血清中 KRN125 濃度推移 (平均値±標準誤差)



Source: 5.3.3.1-2 Figure 9-1

2) 薬物動態パラメータ

投与量ごとの薬物動態パラメータの要約統計量を Table 2.3.1-1 に示した。

C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、投与量の増加に伴う比例関係から推定される値以上に増加した。また、 t_{max} の平均値は投与量の増加に伴い遅延し、 CL/F の平均値は投与量の増加に伴い低下した。以上のことから、KRN125 の単回皮下投与時における薬物動態は、非線形であることが明らかとなった。なお、 $t_{1/2}$ の平均値は、投与量に依存しなかった。

Table 2.3.1-1 投与量ごとの薬物動態パラメータの要約統計量

	KRN125			
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg
被験者数	8	8	8	8
C_{max} (ng/mL)				
平均値	43.560	103.575	304.570	1066.209
中央値	43.480	78.510	310.820	996.315
標準偏差	19.988	62.557	92.693	358.799
最小値、最大値	12.21, 78.43	58.38, 242.69	168.12, 470.63	589.15, 1657.46
t_{max} (h)				
平均値	9.5	12.3	19.0	30.0
中央値	8.0	12.0	16.0	24.0
標準偏差	3.5	5.7	4.1	9.1
最小値、最大値	6, 16	6, 24	16, 24	24, 48
$t_{1/2}$ (h)				
平均値	50.93	62.09	50.09	46.35
中央値	53.32	61.77	53.43	46.31
標準偏差	10.69	5.85	11.96	10.31
最小値、最大値	27.3, 64.6	55.6, 69.5	32.5, 67.9	27.9, 65.0

Table 2.3.1-1 投与量ごとの薬物動態パラメータの要約統計量(Continued)

	KRN125			
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)				
平均値	886.9	3164.4	13135.8	66474.3
中央値	844.7	2590.4	12817.8	59430.6
標準偏差	335.7	2093.0	5773.8	24429.4
最小値、最大値	446, 1414	1316, 7894	6818, 24749	29421, 101411
CL/F (mL/h/kg)				
平均値	38.560	24.886	8.884	5.192
中央値	35.533	23.758	7.921	5.056
標準偏差	15.365	12.100	3.588	2.310
最小値、最大値	21.21, 67.33	7.60, 45.58	4.04, 14.67	2.96, 10.20

Source: 5.3.3.1-2 Table 9-1

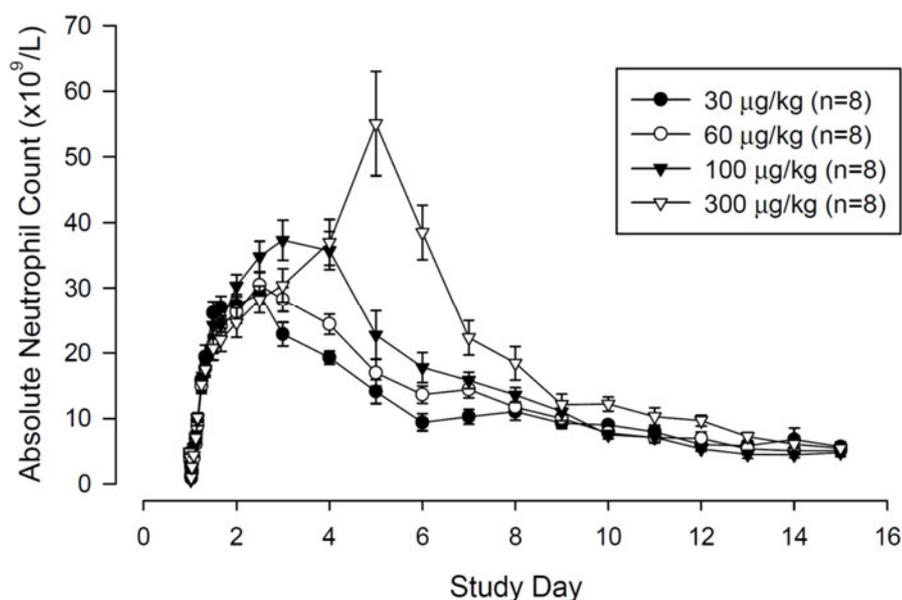
2.3.2 薬力学

1) 好中球数の推移

投与量ごとの好中球数の推移（平均値±標準誤差）を Figure 2.3.2-1 に示した。

好中球数の平均値は、投与量の増加とともに、その程度及び期間ともに増加した。

Figure 2.3.2-1 投与量ごとの好中球数の推移（平均値±標準誤差）



Source: 5.3.3.1-2 Figure 9-1

2) 薬力学的パラメータ

投与量ごとの薬力学的パラメータの要約統計量を Table 2.3.2-1 に示した。

好中球数の推移から、薬力学的特性として以下のような結果が得られた。

- ANC_{max} の平均値は、KRN125 の投与量の増加に伴い増加した。ANC_{max} は、KRN125 30 µg/kg～300 µg/kg の投与量範囲で 29.9～55.2×10⁹/L であった。
- ANC_{max} (%)（ベースラインに対する ANC_{max} の変化率）は、60 µg/kg 群の 773%と 100 µg/kg 群の 735%と同様であった。300 µg/kg 群の 1066%は、30 µg/kg 群の 559%と比較して約 2 倍であった。

- ANC_{tmax}の平均値は、30 µg/kg 群では 1.2 日、60 µg/kg 群及び 100 µg/kg 群ではそれぞれ 1.9 日及び 2.0 日であり、300 µg/kg 群では、ANC_{tmax} の平均値である 4.0 日まで ANC は継続して上昇した。
- 投与直前値と比べ 2 倍以上の ANC を最初に示すまでの時間（反応到達時間）は、いずれの投与群も同様であり 0.18 日～0.21 日であった。
- 投与直前値と比べ 2 倍以上の ANC が維持された期間（反応期間）の平均値は、60 µg/kg 群及び 300 µg/kg 群でそれぞれ 8.3 日及び 8.4 日と同様であり、30 µg/kg 群及び 100 µg/kg 群でそれぞれ 5.6 日及び 6.8 日と同様であった。投与群の影響を検討するために、外れ値及びデータの非正規な分布に対して影響の少ない中央値を用いた評価では、投与群の影響は認められなかった。
- ANC_{max} 後に ANC が投与直前値の 20% 増加値まで復帰する期間（t20%）の平均値は、10.5 日～12.0 日であり、いずれの投与群も同様であった。
- ベースラインから Day 15 までの ANC のベースライン上-有効曲線面積（AOBEC）は、KRN125 の投与量の増加に伴い増加した。AOBEC は、KRN125 30 µg/kg～300 µg/kg の投与量範囲で 103.5～223.0×10⁹・day/L であった。

Table 2.3.2-1 投与量ごとの薬力学的パラメータの要約統計量

	KRN125			
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg
被験者数	8	8	8	8
ANC _{max} (×10 ⁹ /L)				
平均値	29.900	31.044	39.242	55.181
中央値	30.404	31.154	36.675	50.840
標準偏差	4.201	4.671	8.874	22.297
最小値、最大値	21.00, 35.20	24.08, 36.05	29.34, 51.06	29.96, 96.00
ANC _{max} (%)				
平均値	559.5	773.2	734.6	1066.2
中央値	553.3	665.9	678.8	988.5
標準偏差	176.7	401.3	268.6	484.1
最小値、最大値	381, 920	423, 1582	429, 1283	622, 2136
ANC _{tmax} (日数)				
平均値	1.2	1.9	2.0	4.0
中央値	1.5	1.8	2.0	4.0
標準偏差	0.5	0.5	0.9	0.5
最小値、最大値	1, 2	2, 3	1, 4	3, 5
反応到達時間 (日)				
平均値	0.20	0.18	0.21	0.21
中央値	0.21	0.17	0.21	0.21
標準偏差	0.06	0.05	0.08	0.04
最小値、最大値	0.1, 0.3	0.1, 0.3	0.1, 0.3	0.2, 0.3
反応期間 (日)				
平均値	5.6	8.3	6.8	8.4
中央値	4.8	7.8	7.3	7.8
標準偏差	2.1	3.1	1.5	2.3
最小値、最大値	4, 9	3, 13	4, 8	6, 13

Table 2.3.2-1 投与量ごとの薬力学的パラメータの要約統計量(Continued)

	KRN125			
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg
t20% (日)				
平均値	10.6	11.7	10.5	12.0
中央値	11.0	11.5	10.5	13.0
標準偏差	2.4	1.4	1.2	1.8
最小値、最大値	5, 13	10, 14	9, 12	8, 13
AOBEC (×10 ⁹ ・day/L)				
平均値	103.50	127.94	150.99	222.97
中央値	100.77	124.72	140.54	223.23
標準偏差	27.91	30.27	33.73	58.25
最小値、最大値	73.4, 152.3	89.5, 170.4	99.8, 189.0	133.7, 341.7

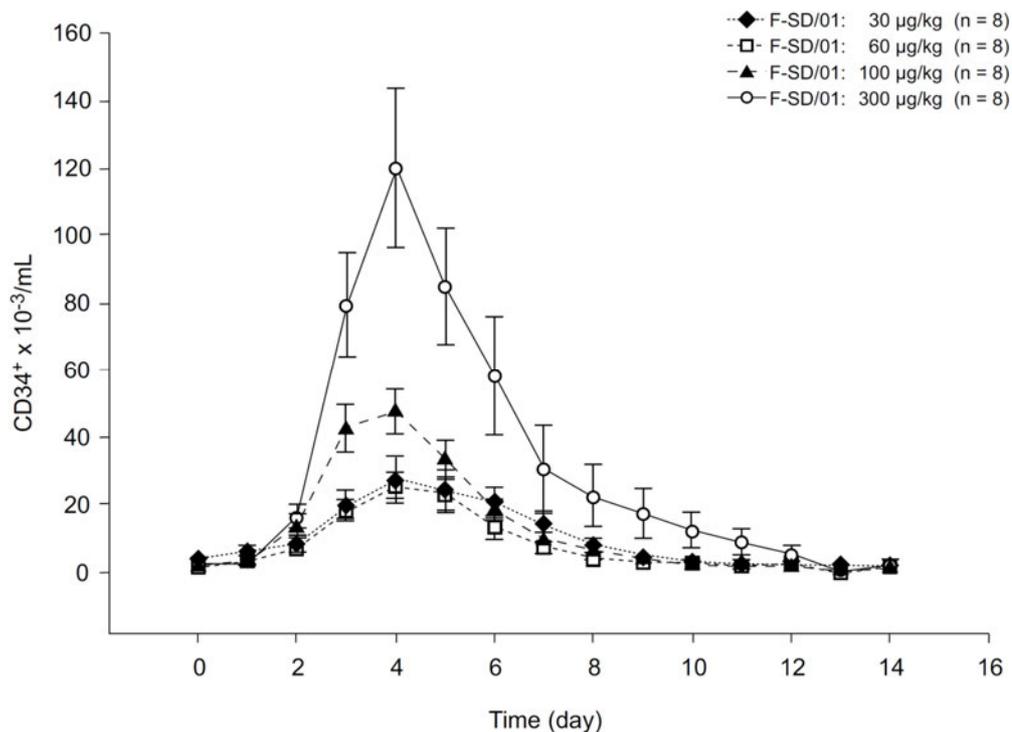
Source: 5.3.3.1-2 Table 9-2

3) CD34 陽性反応

健康成人に KRN125 を皮下投与した後の投与量ごとの末梢血 CD34 陽性細胞数の推移 (平均値±標準誤差) を Figure 2.3.2-2 示した。

末梢血中の CD34 陽性細胞数の平均値は、投与量に依存して増加した。

Figure 2.3.2-2 投与量ごとの末梢血 CD34 陽性細胞数の推移 (平均値±標準誤差)



F-SD/01 : KRN125

Source: 5.3.3.1-2 Figure 9-2

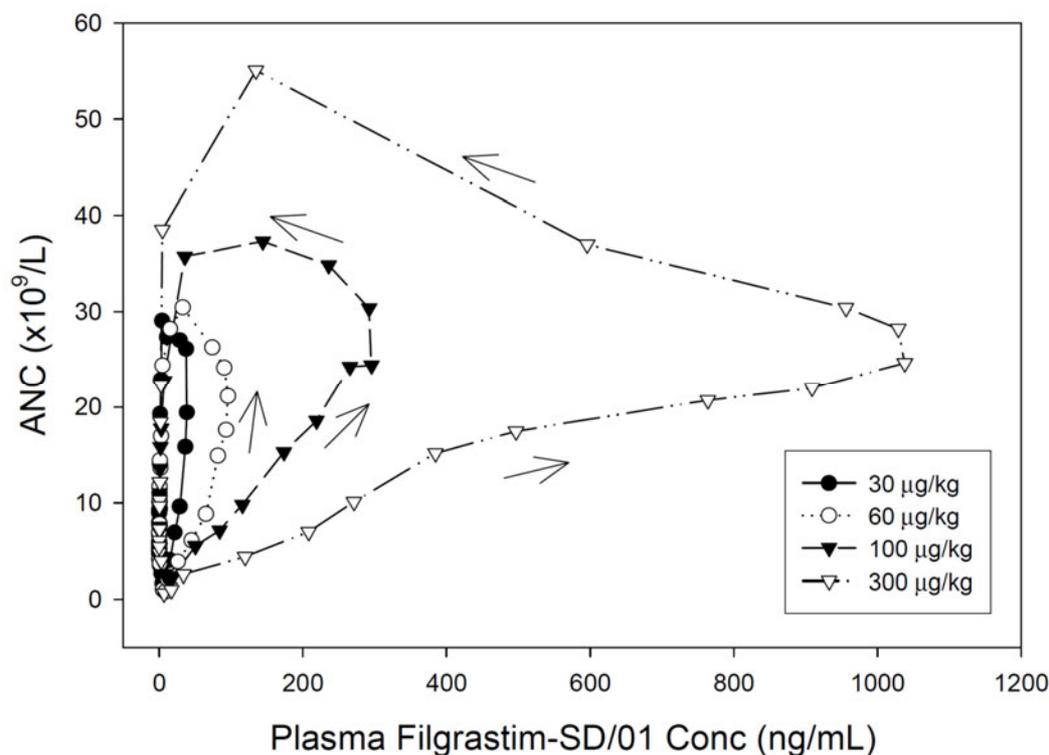
2.3.3 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

血清中 KRN125 濃度及び好中球数の関連性を Figure 2.3.3-1 に示した。

血清中 KRN125 濃度と好中球数の関連性は反時計回りの履歴効果を示した。最大の効果 (ANC_{max}) は、血清中 KRN125 濃度が C_{max} に到達した後に観測され、これは KRN125 が薬力

学的効果を発現するまでの時間として、好中球前駆細胞の増殖、分化及び成熟の進行並びに成熟細胞の機能増強が必要であるためと考えられた。

Figure 2.3.3-1 血清中 KRN125 濃度及び好中球数の関連性



Source: 5.3.3.1-2 Figure 9-3

2.3.4 薬物動態及び薬力学の結論

KRN125 の単回皮下投与により、好中球数のピークレベル及び末梢血 CD34 陽性細胞数は投与量に依存して明らかな増加を示した。この作用の反応期間もまた用量依存的であったことから、KRN125 の単回投与は好中球の増殖、分化、形成に対して優先的な刺激作用を有することが示唆された。健康成人の KRN125 の薬物動態は非線形を示し、高血清中濃度域での G-CSF 受容体介在性クリアランス経路の飽和により、血清からの KRN125 のクリアランスは投与量の増加に伴い低下した。性別による薬物動態特性に差は認められなかった。

2.3.5 安全性

1) 有害事象及び副作用の発現状況

投与量ごとの有害事象の発現状況を Table 2.3.5-1 に示した。また、投与量ごとの副作用の発現状況を Table 2.3.5-2 に示した。

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。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 から Grade 2 であった。

複数名に認められた有害事象は、「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%）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。また、重篤な有害事象及び有害事象の発現により治験を中止した被験者はいなかった。

Table 2.3.5-1 投与量ごとの有害事象発現状況

	KRN125				合計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
被験者数	8	8	8	8	32
有害事象が報告された被験者数	8 (100%)	7 (88%)	8 (100%)	8 (100%)	31 (97%)
BODY AS A WHOLE／全身障害	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (13%)	7 (22%)
Hot Flushes／顔面紅潮	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Pain／疼痛	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Pain Chest／胸部痛	0 (0%)	1 (13%)	2 (25%)	0 (0%)	3 (9%)
Rigors／悪寒	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Vasovagal Episode ／血管迷走神経症状	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)
CNS/PNS／神経系障害	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	8 (100%)	22 (69%)
Dizziness／めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Headache／頭痛	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	8 (100%)	22 (69%)
Hypertonia／筋緊張亢進	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
GASTROINTESTINAL／胃腸障害	4 (50%)	2 (25%)	1 (13%)	3 (38%)	10 (31%)
Diarrhea／下痢	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Eructation／噯気	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Nausea／悪心	2 (25%)	2 (25%)	0 (0%)	3 (38%)	7 (22%)
Tooth Ache／歯痛	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Tooth Disorder／歯障害	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Vomiting／嘔吐	1 (13%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (9%)
HEARING/VESTIBULAR ／耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Ear Blockage／耳閉塞	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
MUSCULO-SKELETAL ／筋骨格系障害	7 (88%)	5 (63%)	8 (100%)	6 (75%)	26 (81%)
Arthralgia／関節痛	2 (25%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (38%)	7 (22%)
Joint Stiffness／関節硬直	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Myalgia／筋肉痛	1 (13%)	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	9 (28%)
Pain Back／背部痛	6 (75%)	3 (38%)	3 (38%)	2 (25%)	14 (44%)
Pain Musculo-Skeletal／筋骨格痛	1 (13%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (9%)
Pain Neck／頸部痛	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Tendon Disorder／腱障害	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
RESISTANCE MECHANISM ／免疫系障害	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Infection Viral／ウイルス性感染	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
RESPIRATORY／呼吸器障害	1 (13%)	3 (38%)	2 (25%)	3 (38%)	9 (28%)
Allergic Rhinitis／アレルギー性鼻炎	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Cough／咳	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (3%)
Rhinitis／鼻炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Sore Throat／咽頭痛	0 (0%)	3 (38%)	1 (13%)	3 (38%)	7 (22%)
Upper Respiratory Tract Congestion ／上気道うっ血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)

Table 2.3.5-1 投与量ごとの有害事象発現状況(Continued)

	KRN125				合計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
SKIN AND APPENDAGES /皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (9%)
Sweating Increased/発汗増加	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (9%)
VISION DISORDERS/眼障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (3%)
Sty/麦粒腫	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	1 (3%)

n (%) = Number and percentage of subjects reporting any adverse event in the body system/preferred term

Source: 5.3.3.1-2 Table 12-3

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。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 から Grade 2 であった。

複数名に認められた副作用は、「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」、「嘔吐」、「血管迷走神経症状」が各 2 名 (6%) であった。

Table 2.3.5-2 投与量ごとの副作用発現状況

	KRN125				合計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
被験者数	8	8	8	8	32
副作用が報告された被験者数	8 (100%)	7 (88%)	8 (100%)	8 (100%)	31 (97%)
BODY AS A WHOLE/全身障害	1 (13%)	2 (25%)	1 (13%)	1 (13%)	5 (16%)
Hot Flushes/顔面紅潮	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Pain/疼痛	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Pain Chest/胸部痛	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (6%)
Rigors/悪寒	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
CNS/PNS/神経系障害	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	8 (100%)	22 (69%)
Dizziness/めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Headache/頭痛	5 (63%)	4 (50%)	5 (63%)	8 (100%)	22 (69%)
Hypertonia/筋緊張亢進	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
GASTROINTESTINAL/胃腸障害	1 (13%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (38%)	6 (19%)
Nausea/悪心	1 (13%)	1 (13%)	0 (0%)	3 (38%)	5 (16%)
Vomiting/嘔吐	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	2 (6%)
HEARING/VESTIBULAR /耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Ear Blockage/耳閉塞	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
MUSCULO-SKELETAL /筋骨格系障害	7 (88%)	5 (63%)	8 (100%)	6 (75%)	26 (81%)
Arthralgia/関節痛	2 (25%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (38%)	7 (22%)
Joint Stiffness/関節硬直	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
Myalgia/筋肉痛	1 (13%)	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	9 (28%)
Pain Back/背部痛	6 (75%)	3 (38%)	3 (38%)	2 (25%)	14 (44%)
Pain Musculo-Skeletal/筋骨格痛	1 (13%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (9%)
Pain Neck/頸部痛	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
RESPIRATORY/呼吸器障害	0 (0%)	2 (25%)	1 (13%)	1 (13%)	4 (13%)
Sore Throat/咽頭痛	0 (0%)	2 (25%)	1 (13%)	1 (13%)	4 (13%)
SKIN AND APPENDAGES /皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (9%)
Sweating Increased/発汗増加	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	2 (25%)	3 (9%)

n (%) = Number and percentage of subjects reporting any adverse event in the body system/preferred term

Source: 5.3.3.1-2 Table 12-4

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

3) 治験中止に至った有害事象

本治験では、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 臨床検査及びバイタルサイン

(1) 血液生化学

肝酵素又は尿酸のうち 1 つでも基準範囲の上限を超えた被験者について投与量ごとに Table 2.3.5-3 に示した。

Day 8 及び Day 15 に血液生化学を測定した。肝酵素 (ALP、ALT、AST、LDH) 及び尿酸の軽度の上昇は Day 8 から認められたが、一過性であり Day 15 までに基準範囲内に復した。臨床検査値の上昇にともなう続発性の臨床症状の変化は認められなかった。KRN125 投与により、その他の臨床検査値に影響は認められなかった。

Table 2.3.5-3 投与量ごとの肝酵素系パラメータ又は尿酸の基準範囲上限を超えた被験者の割合

	KRN125				合計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
被験者数	8	8	8	8	32
ALP (U/L)	5 (63%)	7 (88%)	7 (88%)	8 (100%)	27 (84%)
ALT (U/L)	0 (0%)	1 (13%)	2 (25%)	1 (13%)	4 (13%)
AST (U/L)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	2 (25%)	4 (13%)
LDH (U/L)	1 (13%)	1 (13%)	5 (63%)	7 (88%)	14 (44%)
尿酸 (µmol/L)	0 (0%)	1 (13%)	1 (13%)	2 (25%)	4 (13%)

Data represent the number of subjects with at least one value over the upper limit of normal

No values were > World Health Organization grade 2

Source: 5.3.3.1-2 Table 10-5

(2) 血液学的検査

投与量ごとの血小板数の要約を Table 2.3.5-4 に示した。

KRN125 300 µg/kg を投与した被験者 8 名中 3 名で、投与後 12~14 日目の血小板数が $85\sim 99\times 10^9/L$ となった。血小板数は Day 15 までに無処置で基準範囲内に復し、関連する続発性の臨床症状の変化は認められなかった。KRN125 30 µg/kg~100 µg/kg を投与した被験者では、血小板数の低下は認められなかった。なお、血液学的検査について、臨床的に重要な検査値の変動は認められなかった。

Table 2.3.5-4 投与量ごとの血小板数 (×10⁹/L) の要約

	KRN125				合計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
被験者数	8	8	8	8	32
ベースライン					
N	8	8	8	8	32
平均値	300.6	240.3	256.8	272.8	267.6
中央値	292.5	240.0	250.5	284.5	260.0
標準偏差	79.8	48.8	52.9	55.2	61.7
Q1、Q3	236.0, 354.0	200.5, 258.5	227.0, 297.5	226.5, 319.0	217.0, 313.5
最小値、最大値	204, 436	185, 339	170, 334	184, 338	170, 436
Nadir (最低値)					
N	8	8	8	8	32
平均値	224.8	160.9	170.3	121.9	169.4
中央値	230.5	161.5	167.0	106.5	177.0
標準偏差	24.2	30.6	50.3	37.3	51.2
Q1、Q3	202.5, 238.0	137.0, 184.0	125.0, 214.0	92.0, 154.0	124.0, 208.0
最小値、最大値	192, 264	118, 204	107, 243	85, 185	85, 264
終了時					
N	8	8	8	8	32
平均値	245.4	205.4	259.5	223.0	233.3
中央値	239.5	202.5	249.5	182.5	223.0
標準偏差	27.5	27.1	71.7	73.6	56.3
Q1、Q3	227.0, 271.0	191.5, 223.5	216.0, 309.5	174.0, 279.5	191.5, 268.5
最小値、最大値	205, 283	160, 248	150, 376	165, 347	150, 376
ベースラインからの変化率 (%)					
N	8	8	8	8	32
平均値	-14.6	-12.7	1.4	-17.4	-10.8
中央値	-11.4	-15.6	-6.7	-11.1	-11.7
標準偏差	17.3	15.8	22.0	21.4	19.8
Q1、Q3	-27.3, -1.4	-21.8, -11.8	-14.4, 17.6	-36.9, -2.7	-21.8, -2.1
最小値、最大値	-44, 8	-27, 24	-18, 36	-50, 12	-50, 36

Source: 5.3.3.1-2 Table 10-6

(3) バイタルサイン

バイタルサインは、スクリーニング時、Day 1 の治験薬投与前及び投与後に測定し、その後は治験期間中を通して連日測定を行った。臨床的に重要な変動は認められなかった。60 µg/kg 群の1名で Day 12 にウイルス症候群と併発した 38.3°C の発熱が認められたが、Day 13 に体温は 36.8°C となった。

(4) 抗 KRN125/フィルグラスチム抗体

投与量ごとの血清反応性の要約を Table 2.3.5-5 に示した。

Day 1 及び Day 15 に血清サンプルを取得し、血清反応性について検討した。治験実施計画書の改訂により、被験者は、追加の血清サンプル取得のため、都合のつく最速の時期に再来院することとされた。32名中15名が Day 77~Day 86 に追跡調査のために再来院し、32名中7名は再来院しなかった。

血清反応性の評価として、ラジオイムノアッセイ法による初期スクリーニングが行われ、次いで、酵素イムノアッセイ法により、より特異的なスクリーニングが行われた。最終的に Cell-based 中和活性アッセイ法により、KRN125 に対する中和活性の有無を確認した。

ラジオイムノアッセイ法では、32名中8名で Day 15 にのみ血清反応が認められ、そのうち4名の追跡調査は実施されなかった。300 µg/kg 群の1名で Day 15 及び Day 79 で血清反応が認め

られた。酵素イムノアッセイ法では、ラジオイムノアッセイ法を行わなかった 60 µg/kg 群の 1 名で Day 15 及び Day 84 で血清反応が認められた。Cell-based 中和活性アッセイ法では、ラジオイムノアッセイ法及び/又は酵素イムノアッセイ法で血清反応が認められた 10 名を含め、いずれの被験者も中和活性を持つ抗 KRN125/フィルグラスチム抗体の発現は認められなかった。

Table 2.3.5-5 投与量ごとの血清反応性の要約

被験者数	KRN125				合計
	30 µg/kg	60 µg/kg	100 µg/kg	300 µg/kg	
ラジオイムノアッセイ法	8	8	8	8	32
血清反応	0 (0%)	1 (13%)	4 (50%)	4 (50%)	9 (28%)
1つの血清反応サンプル	0 (0%)	1 (13%)	4 (50%)	3 (38%)	8 (25%)
1つを超える血清反応サンプル	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	1 (3%)
酵素イムノアッセイ法					
血清反応	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
1つの血清反応サンプル	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1つを超える血清反応サンプル	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Cell-based中和活性アッセイ法					
中和活性の産生	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Serum samples from all subjects were tested in each assay

Source: 5.3.3.1-2 Table 10-7

2.4 結論

32名の健康成人に KRN125 を 30 µg/kg～300 µg/kg の投与量範囲で単回皮下投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象は 32 名中 31 名 (97%) に発現し、筋骨格系障害が最も発現割合が高かった (26 名 (81%))。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 から Grade 2 であった。臨床的に重要な臨床検査値の変動又は続発性の臨床症状の変化は認められず、いずれの検査値も時間とともに基準範囲内に復した。また、特異性及び感度の異なる 2 種類のアッセイ法を用いることで、32 名中 10 名に血清反応が認められたが、Cell-based 中和活性アッセイ法では、いずれも中和活性を持つ抗 KRN125/フィルグラスチム抗体の発現は認められなかった。

KRN125 を単回皮下投与することにより、好中球数のピークレベル及び末梢血 CD34 陽性細胞数に対して持続的で用量依存的な薬理作用を発現した。

健康成人の KRN125 の薬物動態は、高血清中濃度域にて G-CSF 受容体介在性クリアランス経路の飽和によるものと考えられる非線形を示した。

3 健康成人を対象とした KRN125 による造血幹細胞の末梢血中への動員に関する第 II 相臨床試験（試験番号：125-101）（5.3.5.2-1）

3.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	健康成人を対象とした KRN125 による造血幹細胞の末梢血中への動員に関する第 II 相臨床試験
実施国 (施設数)	日本 (1)
治験期間	2019年5月28日～2020年8月26日
治験の目的	健康成人に KRN125 を単回皮下 (SC) 投与した際に末梢血中に動員される造血幹細胞数を指標に、KRN125 の推奨用量を決定し、その有効性及び安全性を評価する。併せて、健康成人に KRN125 を単回 SC 投与した際の薬物動態及び免疫原性を評価する。
開発フェーズ	第 II 相試験
試験方法	<p>本治験は、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 (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ながら、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、次ステップへ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。</p> <p>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。</p>
被験者数	<p>計画時 目標被験者数：41 名 (ステップ 1～3：各 6 名 ステップ 4：23 名)</p> <p>設定根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pilot フェーズ 本治験は健康成人を対象としており、被験者の安全を考慮し、Pilot フェーズの被験者数を 6 名と設定した。 • Evaluation フェーズ 前向きで実施された国内臨床試験における同種 (Healthy donors：以下 HD) 群の CD34 陽性細胞数 20/μL 超達成割合は、15 名中 9 名の 60%であった (論

項目	内容
	<p>文中 Figure より目視確認)。既承認の連日投与型 G-CSF 製剤が使用された国内臨床試験 (95201 試験) における、CD34 陽性細胞数 20/μL 超達成割合は 8 名中 6 名の 75%であった (治験総括報告書の Figure より目視確認)。上記の調査結果を踏まえ、Evaluation フェーズの被験者数として 23 名を設定した。目標被験者数 23 名は本試験における主要評価項目「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」の閾値達成割合を 60%、期待達成割合を 90%、有意水準を両側 5%と仮定したときに、検出力が安定的に 90%を超える被験者数である。なお、閾値達成割合 60%は、参考文献が 95201 試験に比べて被験者数が多いこと、及び 2015 年以降に PBSCH が行われた際に取得したデータであることから、本治験を実施する際の医療環境により近い結果であると判断し、設定した。</p> <p>解析時 FAS : 35 名 (ステップ 1、2 : 各 6 名 ステップ 4 : 23 名) 治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) : 35 名 (同上) 安全性解析対象集団 : 35 名 (同上) 薬物動態解析対象集団 : 35 名 (同上)</p>
<p>対象被験者</p>	<p>対象 本人からの自由意思による文書同意が得られている健康成人男女で、同意取得時の年齢が 20 歳以上 55 歳以下の日本人を組み入れることとした。なお、事前検査時の体重が、40 kg 以上 80 kg 以下の女性又は 45 kg 以上 80 kg 以下の男性とした。</p>
<p>使用薬剤</p>	<p>KRN125 : 3.6 mg (ロット : ██████████)</p>
<p>用法・用量、投与期間</p>	<p>用法・用量 各ステップでは KRN125 (3.6 mg、7.2 mg、又は 10.8 mg) を Day 1 に単回 SC 投与することとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Pilot フェーズ <ul style="list-style-type: none"> ステップ 1 : 3.6 mg (シリンジ 1 本) ステップ 2 : 7.2 mg (シリンジ 2 本) ステップ 3 : 10.8 mg (シリンジ 3 本) ・ Evaluation フェーズ <ul style="list-style-type: none"> ステップ 4 : Pilot フェーズ (ステップ 1~3) で投与された用量の中から、治験責任医師、医学専門家、安全性評価委員会で協議し、治験依頼者が選択することとした。 <p>投与期間 各ステップいずれも 1 日 (単回 SC 投与)</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> 主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <安全性> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 </p>

項目	内容
	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床検査値 • バイタルサイン • 12誘導心電図 • 腹部超音波検査 <p>＜薬物動態及び免疫原性＞</p> <ul style="list-style-type: none"> • 薬物動態 <ul style="list-style-type: none"> – 血清中 KRN125 濃度 – 薬物動態パラメータ (e.g., t_{max}, C_{max}) • 免疫原性 <ul style="list-style-type: none"> – 抗 KRN125 抗体
統計手法	<p>統計手法： 有効性、安全性及び薬物動態の主要な解析項目とその解析方法は以下のとおりとした。</p> <p>特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で要約した。基本統計量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。</p> <p>主要評価項目及び有効性に関する副次評価項目については、Pilot フェーズ/Evaluation フェーズそれぞれで要約した。安全性に関する副次評価項目については、Pilot フェーズ/Evaluation フェーズそれぞれで要約した他、Pilot フェーズ/Evaluation フェーズを併合して要約した。</p> <p>＜有効性＞</p> <p><u>主要評価項目 (CD34 陽性細胞数 20/μL 超達成割合)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pilot フェーズに関しては、ベースラインから Day 7 までに、末梢血中 CD34 陽性細胞数が 20/μL 超を達成した被験者数及び被験者割合を算出した。 • Evaluation フェーズに関しては、ベースラインから Day 7 までに、末梢血中 CD34 陽性細胞数が 20/μL 超を達成した被験者数及び被験者割合とその 95%信頼区間を算出した。また、末梢血中 CD34 陽性細胞数が 20/μL 超を達成する被験者割合の閾値を 60%と設定した。ベースラインから Day 7 までに、達成した被験者割合の 95%信頼区間下限が閾値以上となれば有効性ありと判断した。 <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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及び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について、基本統計量を算出した。 • 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 超を達成した被験者数及び被験者割合を算出した。 • 末梢血中 CD34 陽性細胞数、白血球数、好中球数について、評価時点別に基本統計量及びベースラインからの変化量を算出した。また、これらの項目について推移を図示した。 <p>＜安全性＞</p> <ul style="list-style-type: none"> • 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用について、内容別の発現被験者数を集計し、発現割合を算出した。内容別の発現被験者数は、MedDRA version 23.1 の PT 及び SOC 別に集計した。 • 臨床検査項目 (尿検査 (定性) は除く) について、評価時点別に基本統計量を算出した。尿検査 (定性) について、投与前と投与後の各時点のシフト表を作成した。 • バイタルサインの計量値検査項目について、評価時点別に基本統計量を算出した。

項目	内容
	<ul style="list-style-type: none"> • 12誘導心電図の結果を一覧表に示した。 • 腹部超音波検査の結果を一覧表に示した。 <p>＜薬物動態及び免疫原性＞</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血清中 KRN125 濃度について、ステップ別に、採血時点ごとの基本統計量を示した。また、Pilot フェーズについては、血清中 KRN125 濃度の推移図を作成した。Pilot フェーズの薬物動態パラメータ (t_{max}、C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$t_{1/2}$ 等) を被験者ごとに算出し、基本統計量をステップ別に示した。 • 安全性解析対象集団を対象に抗 KRN125 抗体及び抗 KRN125 中和抗体の検査結果を一覧に示した。

3.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 3.2-1に示した。

本治験では Pilot フェーズ（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た。ステップ 2 までの結果で推奨用量を設定できたため、Pilot フェーズのステップ 3 は実施されなかった。また、治験を中止した被験者はいなかった。

Table 3.2-1 被験者の内訳

	Pilot Phase						Evaluation Phase	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		Step 3 (10.8 mg)		(7.2 mg)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Received IP	6		6		-		23	
Discontinued after the administration of IP	0		0		-		0	
Completed	6	(100.0)	6	(100.0)	-		23	(100.0)

Percentages are based on the number of subjects received IP.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1

2) 人口統計学的特性及び他の基準値

解析対象集団である FAS 及び安全性解析対象集団（同一集団）35 名の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3.2-2に示した。

本治験では、治験全体で女性が 35 名中 8 名（22.9%）、男性が 27 名（77.1%）、年齢（平均値±標準偏差、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/m²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/m²であった。

Table 3.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		Pilot Phase		Evaluation Phase	Total
		Step 1 (3.6 mg)	Step 2 (7.2 mg)	(7.2 mg)	
		N = 6	N = 6	N = 23	
Sex	Female	0	0	8 (34.8)	8 (22.9)
	Male	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (65.2)	27 (77.1)
Age (yrs)	n	6	6	23	35
	Mean	28.3	29.2	30.8	30.1
	SD	6.5	7.6	9.6	8.7
	Min	21	20	20	20
	Median	29.0	29.5	27.0	29.0
	Max	39	37	50	50
BMI (kg/m ²)	n	6	6	23	35
	Mean	21.67	21.75	22.20	22.03
	SD	2.29	1.26	2.02	1.92
	Min	18.8	20.3	18.9	18.8
	Median	21.25	21.85	22.40	22.20
	Max	24.8	23.5	25.6	25.6

Table 3.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS 及び安全性解析対象集団)
(Continued)

Parameter (unit)		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
Weight (kg)	n	6	6	23	35
	Mean	63.43	65.58	62.52	63.20
	SD	7.75	4.98	7.43	7.04
	Min	49.6	60.2	50.7	49.6
	Median	64.75	64.00	64.10	64.10
	Max	71.2	71.9	77.3	77.3
Baseline of CD34 positive cell (/μL)	n	6	6	23	35
	Mean	1.52	2.00	1.96	1.89
	SD	0.58	0.85	1.04	0.94
	Min	1.0	1.1	0.6	0.6
	Median	1.40	1.85	1.70	1.70
	Max	2.6	3.2	4.7	4.7
Baseline of Leukocytes (/μL)	n	6	6	23	35
	Mean	4716.7	5200.0	5687.0	5437.1
	SD	919.6	1352.0	1597.0	1478.9
	Min	3300	3000	3600	3000
	Median	4800.0	5100.0	5400.0	5200.0
	Max	5700	6900	9800	9800
Baseline of Neutrophils (10 ⁹ /L)	n	6	6	23	35
	Mean	2.3	2.8	2.9	2.8
	SD	0.6	1.0	0.9	0.9
	Min	1	1	2	1
	Median	2.4	2.7	2.8	2.5
	Max	3	4	5	5

Percentages are based on the number of subjects received IP.

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-3-1 1

3.3 試験結果

3.3.1 有効性

3.3.1.1 Pilot フェーズ

3.3.1.1.1 末梢血中 CD34 陽性細胞数

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

Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合を [Table 3.3.1.1.1.1-1](#) に示した。

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 を超えた被験者の割合は 6 名中 6 名 (100%) であった ([5.3.5.2-1 Table 14.2.1-5.1](#))。

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。

Table 3.3.1.1.1.1-1 Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合 (PPS)

	Pilot Phase			
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)	
	N = 6		N = 6	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
CD34 Positive Cell Achiever (> 20 /μL)	5 (83.3)	(35.9, 99.6)	6 (100.0)	(54.1, 100.0)

95% CI: Clopper-Pearson 95% confidence interval.

Source: [5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.1](#)

3.3.1.1.1.2 末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移

Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約を [Table 3.3.1.1.1.2-1](#) に、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移を [5.3.5.2-1 Table 14.2.1-6.1.1](#) 及び [Figure 3.3.1.1.1.2-1](#) 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/ μ L (29.9, 168.6/ μ L)、Day 5 で最大となり 61.55/ μ L (41.5, 145.4/ μ L)、Day 6 で 44.10/ μ L (26.9, 130.9/ μ L) 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/ μ L (1.6, 5.0/ μ L) となり、ベースライン付近まで低下した。

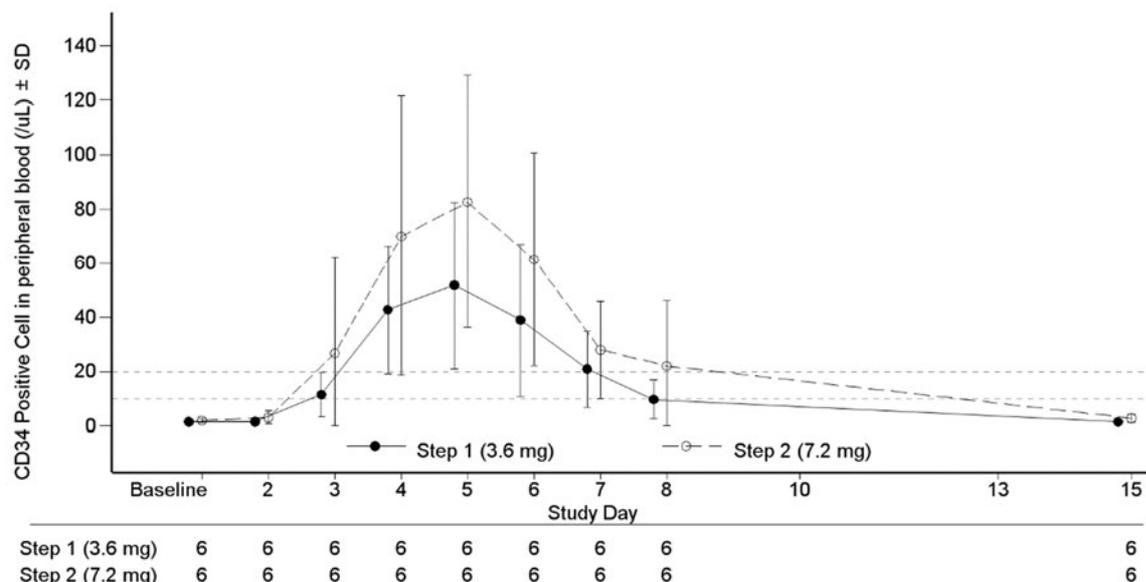
Table 3.3.1.1.1.2-1 Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約 (PPS)

		Pilot Phase	
		Step 1 (3.6 mg) N = 6	Step 2 (7.2 mg) N = 6
Duration exceeding 20 / μ L 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 / μ L 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 3.3.1.1.1.2-1 Pilot フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移 (PPS)



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

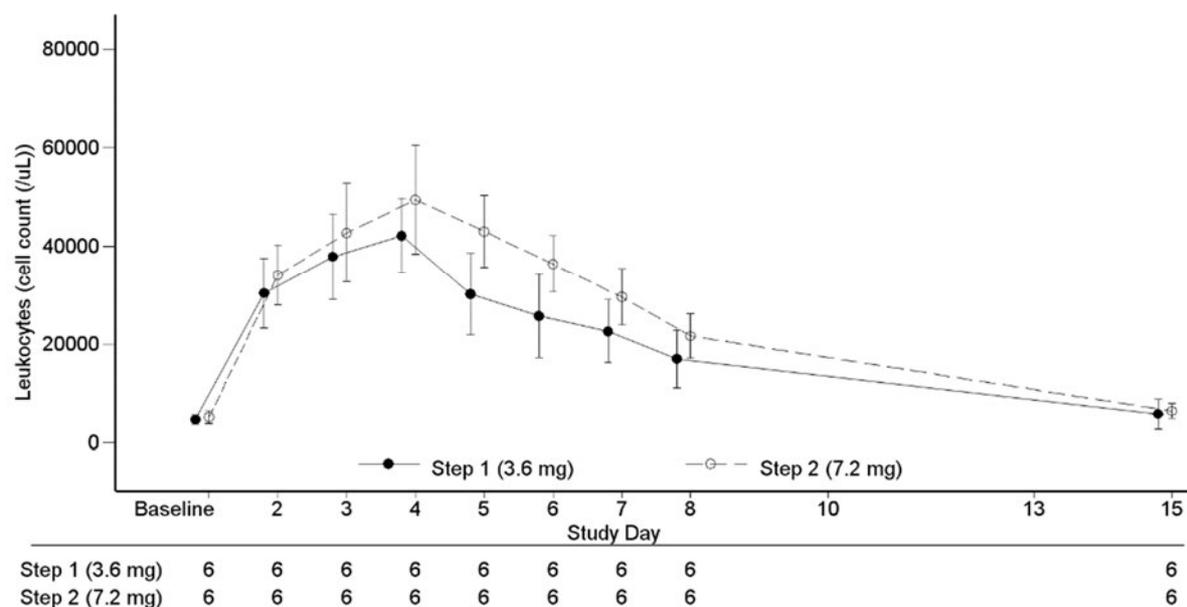
3.3.1.1.2 白血球数及び好中球数

Pilot フェーズにおける白血球数及び好中球数の推移を 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-6.1.1 及び Figure 3.3.1.1.2-1 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 $2.4 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $3 \times 10^9/L$) 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 $35.5 \times 10^9/L$ (31×10^9 , $45 \times 10^9/L$) 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 $3.4 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $9 \times 10^9/L$) となり、ベースライン付近まで低下した。

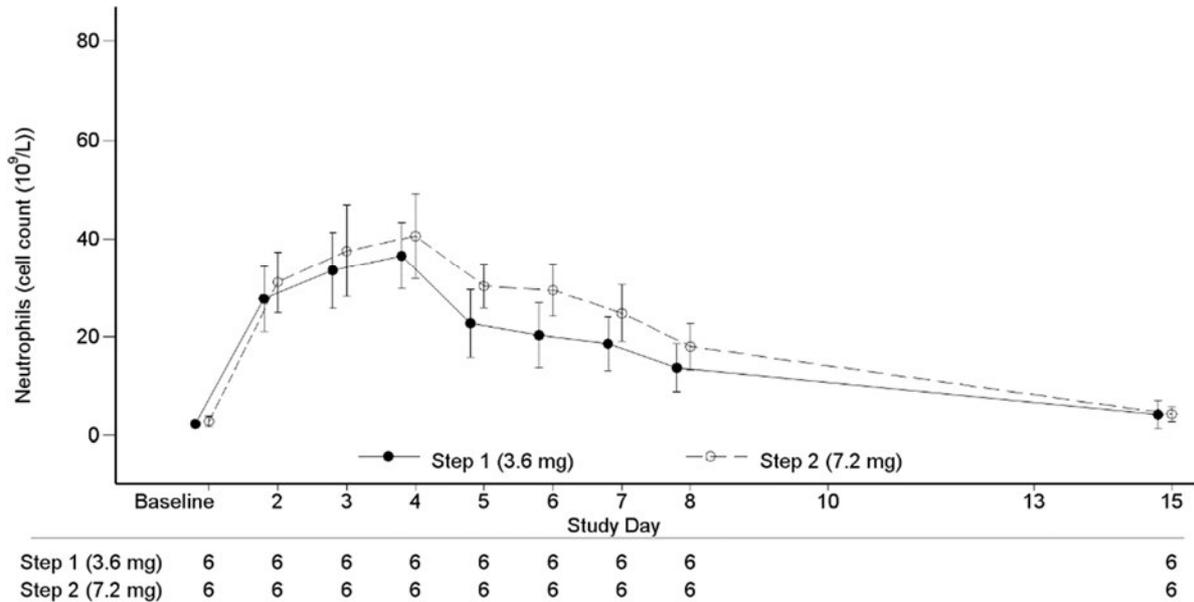
ステップ 2 (7.2 mg) では、ベースラインの白血球数の中央値は 5100.0/μL (3000, 6900/μL) であった。治験薬投与後、白血球数は経時的に増加し、中央値は Day 4 で最大となり 46600.0/μL (38600, 68500/μL) であった。その後、白血球数は経時的に減少し、中央値は Day 15 で 6450.0/μL (4800, 8000/μL) となった。また、ベースラインの好中球数の中央値は $2.7 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $4 \times 10^9/L$) であった。治験薬投与後、好中球数は経時的に増加し、中央値は Day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

Figure 3.3.1.1.2-1 Pilot フェーズにおける白血球数及び好中球数の推移 (PPS)



The legend under the Study Day of x axis is the number of subjects measured each time point.

Figure 3.3.1.1.2-1 Pilot フェーズにおける白血球数及び好中球数の推移 (PPS)
(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

3.3.1.2 Evaluation フェーズ

3.3.1.2.1 末梢血中 CD34 陽性細胞数

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

Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合を Table 3.3.1.2.1.1-1 に示した。

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。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。

Table 3.3.1.2.1.1-1 Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数 20/μL 超を達成した被験者の割合 (PPS)

	Evaluation Phase (7.2 mg)	
	N = 23	
	n (%)	95% CI
CD34 Positive Cell Achiever (> 20 /μL)	23 (100.0)	(85.2, 100.0)

95% CI: Clopper-Pearson 95% confidence interval.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.1

3.3.1.2.1.2 末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移

Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約を Table 3.3.1.2.1.2-1 に、末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移を 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-6.1.1 及び Figure 3.3.1.2.1.2-1 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。

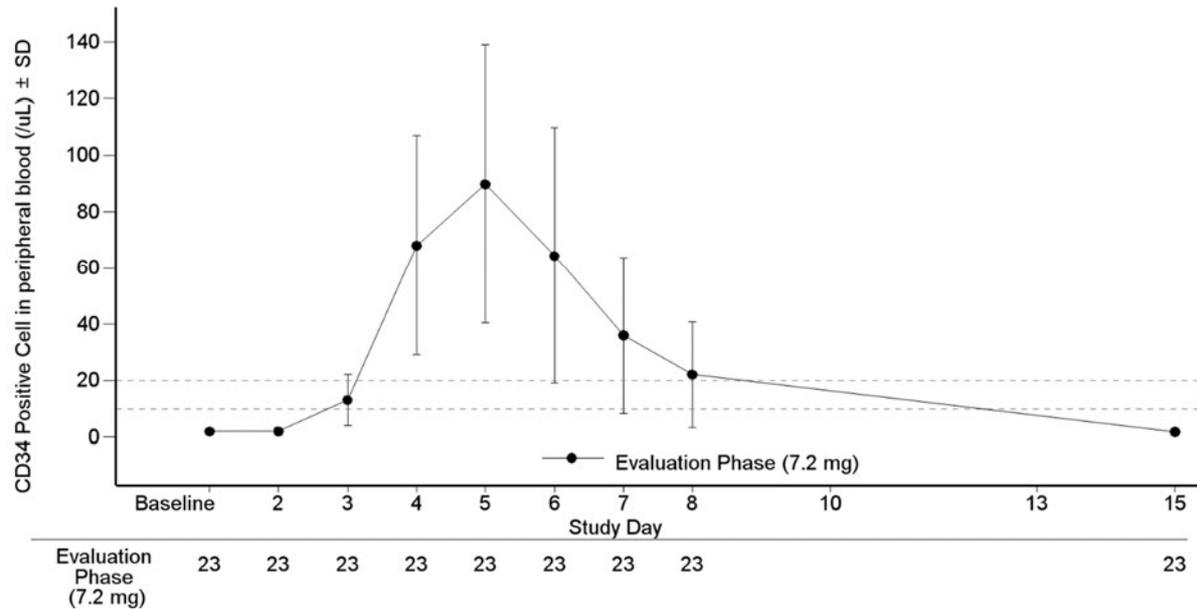
Table 3.3.1.2.1.2-1 Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数推移の期間に関する要約 (PPS)

		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 3.3.1.2.1.2-1 Evaluation フェーズにおける末梢血中 CD34 陽性細胞数の推移 (PPS)



The legend under the Study Day of x axis is the number of subjects measured each time point.

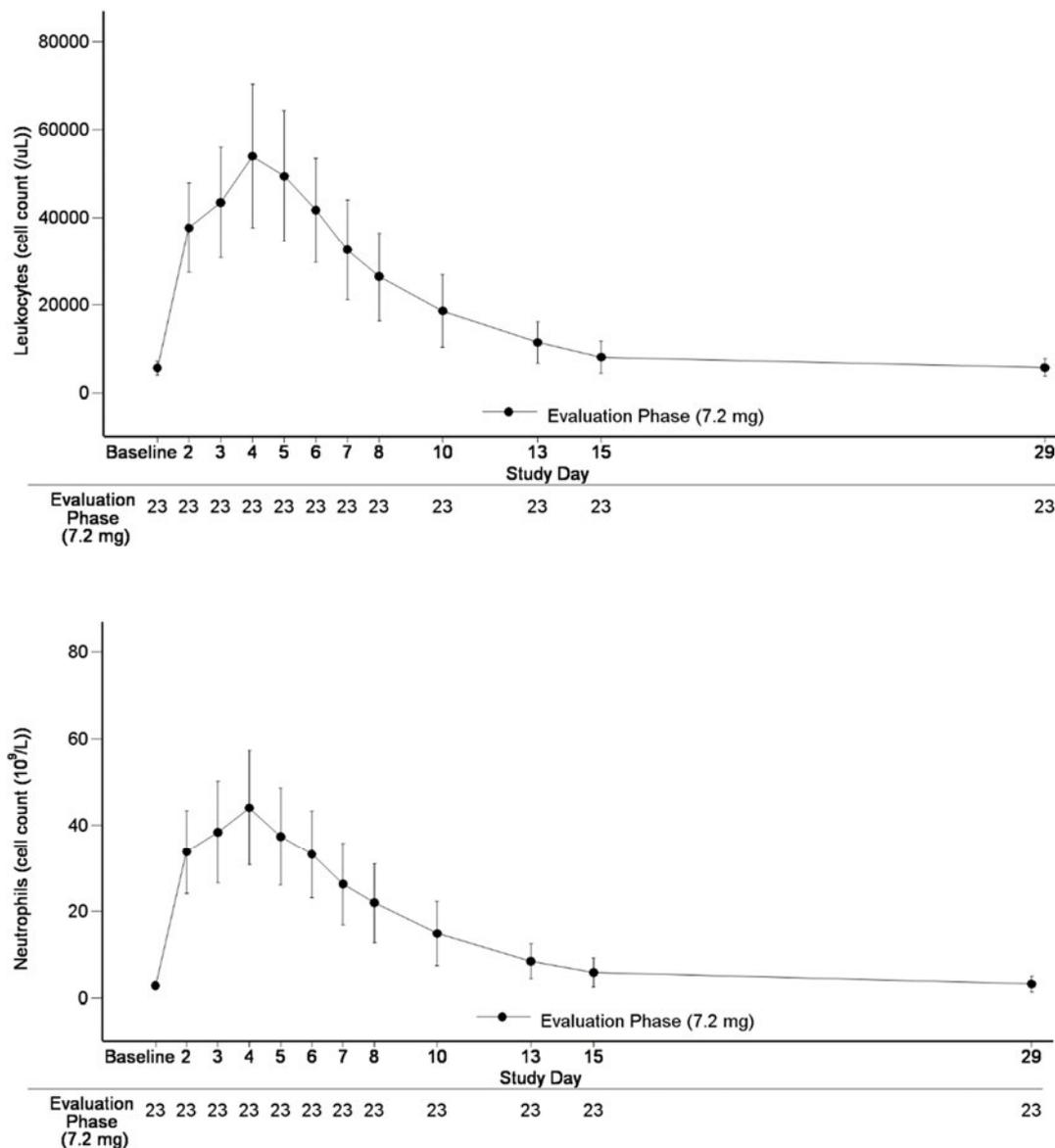
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-6.1

3.3.1.2.2 白血球数及び好中球数

Evaluation フェーズにおける白血球数及び好中球数の推移を 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-6.1.1 及び Figure 3.3.1.2.2-1 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、中央値は 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、中央値は Day 15 で 6600.0/μL (3500, 18700/μL)、Day 29 で 5500.0/μL (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 $2.8 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $5 \times 10^9/L$) 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 $41.0 \times 10^9/L$ (23×10^9 , $73 \times 10^9/L$) 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 $4.5 \times 10^9/L$ (2×10^9 , $16 \times 10^9/L$)、Day 29 で $2.9 \times 10^9/L$ (1×10^9 , $9 \times 10^9/L$) となり、ベースラインまで低下した。

Figure 3.3.1.2.2-1 Evaluation フェーズにおける白血球数及び好中球数の推移 (PPS)



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

3.3.2 薬物動態

薬物動態解析対象集団 35 名を対象として、KRN125 3.6 mg 又は 7.2 mg を単回 SC 投与した時の薬物動態パラメータを 5.3.5.2-1 Table 14.2.2-2 に示した。また、血清中 KRN125 濃度推移を 5.3.5.2-1 Table 14.2.2-1.1 及び Figure 14.2.2-1 に示した。被験者ごとの血清中 KRN125 薬物濃度推移は 5.3.5.2-1 Listing 14.3.8-1.3 に示した。

Pilot フェーズで KRN125 3.6 mg 及び 7.2 mg を単回 SC 投与したときの t_{max} の中央値はそれぞれ、18.0 時間及び 24.0 時間、 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差、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高値となり、 C_{max} 及び AUC_{0-t} はともに 3.6 mg に比べて 7.2 mg において約 2.3 倍に上昇した。

3.3.3 安全性

1) 有害事象及び副作用の発現状況

本治験での有害事象及び副作用の発現状況をTable 3.3.3-1及びTable 3.3.3-2に示した。

本治験では 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。

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」、「頸部痛」、「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 3.3.3-1 有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PT								
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)
[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)
頸部痛	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)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.1.2.1

Table 3.3.3-2 副作用発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	Pilot Phase				Evaluation Phase		Total	
	Step 1 (3.6 mg)		Step 2 (7.2 mg)		(7.2 mg)		N = 35	
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 23	N = 23	N = 35	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)
頸部痛	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)
[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)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.2.1

2) 重症度別有害事象及び副作用発現状況

重症度別の有害事象一覧をTable 3.3.3-3に示し、重症度別の副作用の一覧をTable 3.3.3-4に示した。

なお、同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は、最も重い重症度を用いて集計した。本治験では発現した有害事象及び副作用はすべて軽度であった。

Table 3.3.3-3 重症度別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	Pilot Phase						Evaluation Phase			Total		
	Step 1 (3.6 mg)			Step 2 (7.2 mg)			(7.2 mg)			N = 35		
	N = 6			N = 6			N = 23					
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any TEAE	6	0	0	6	0	0	23	0	0	35	0	0
[胃腸障害]	1	0	0	2	0	0	5	0	0	8	0	0
悪心	0	0	0	2	0	0	2	0	0	4	0	0
腹水	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
下痢	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	0	0	1	0	0	2	0	0	5	0	0
疲労	2	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0
悪寒	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
[臨床検査]	6	0	0	6	0	0	23	0	0	35	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	0	0	6	0	0	23	0	0	35	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	5	0	0	6	0	0	23	0	0	34	0	0
血小板数減少	4	0	0	3	0	0	18	0	0	25	0	0
血中尿酸増加	2	0	0	5	0	0	16	0	0	23	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	0	0	3	0	0	13	0	0	19	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	3	0	0	15	0	0	19	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	4	0	0	3	0	0	20	0	0	27	0	0
背部痛	4	0	0	3	0	0	20	0	0	27	0	0
関節痛	1	0	0	0	0	0	4	0	0	5	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
頸部痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
[神経系障害]	1	0	0	5	0	0	16	0	0	22	0	0
頭痛	1	0	0	5	0	0	16	0	0	22	0	0

Table 3.3.3-3 重症度別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC]	Pilot Phase						Evaluation Phase			Total		
	Step 1 (3.6 mg)			Step 2 (7.2 mg)			(7.2 mg)			N = 35		
	N = 6			N = 6			N = 23					
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
[生殖系および乳房障害]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.1.2.1

Table 3.3.3-4 重症度別副作用発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC]	Pilot Phase						Evaluation Phase			Total		
	Step 1 (3.6 mg)			Step 2 (7.2 mg)			(7.2 mg)			N = 35		
	N = 6			N = 6			N = 23					
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Subjects with any TEAE	6	0	0	6	0	0	23	0	0	35	0	0
[胃腸障害]	1	0	0	2	0	0	4	0	0	7	0	0
悪心	0	0	0	2	0	0	2	0	0	4	0	0
腹水	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
下痢	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	0	0	1	0	0	2	0	0	5	0	0
疲労	2	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0
悪寒	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
[臨床検査]	6	0	0	6	0	0	23	0	0	35	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6	0	0	6	0	0	23	0	0	35	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	5	0	0	6	0	0	23	0	0	34	0	0
血小板数減少	4	0	0	3	0	0	18	0	0	25	0	0
血中尿酸増加	2	0	0	5	0	0	16	0	0	23	0	0

Table 3.3.3-4 重症度別副作用発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC]	Pilot Phase						Evaluation Phase			Total		
	Step 1 (3.6 mg)			Step 2 (7.2 mg)			(7.2 mg)			N = 35		
	N = 6			N = 6			N = 23					
PT	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	0	0	3	0	0	13	0	0	19	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	3	0	0	15	0	0	19	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	4	0	0	3	0	0	20	0	0	27	0	0
背部痛	4	0	0	3	0	0	20	0	0	27	0	0
関節痛	1	0	0	0	0	0	4	0	0	5	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
頸部痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
[神経系障害]	1	0	0	5	0	0	16	0	0	22	0	0
頭痛	1	0	0	5	0	0	16	0	0	22	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1

Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2.2.1

3) 人口統計学的特性別有害事象発現状況

3-1) 性別有害事象発現状況

性別（女、男）の有害事象の発現状況をTable 3.3.3-5に示し、副作用の発現状況を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.1.4.1 に示した。

治験全体で、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」、「頸部痛」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。

治験全体で、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。

Table 3.3.3-5 性別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	Sex													
	Female							Male						
	Pilot Phase		Evaluation Phase			Total		Pilot Phase		Evaluation Phase			Total	
	Step 1 (3.6 mg) N = 0	Step 2 (7.2 mg) N = 0	(7.2 mg) N = 8		N = 8		Step 1 (3.6 mg) N = 6	Step 2 (7.2 mg) N = 6	(7.2 mg) N = 15		N = 27			
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
PT														
Subjects with any TEAE	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	15	(100.0)	27	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	15	(100.0)	27	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	5	(83.3)	6	(100.0)	15	(100.0)	26	(96.3)
背部痛	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	4	(66.7)	3	(50.0)	12	(80.0)	19	(70.4)
血小板数減少	0	0	5	(62.5)	5	(62.5)	4	(66.7)	3	(50.0)	13	(86.7)	20	(74.1)
血中尿酸増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	2	(33.3)	5	(83.3)	8	(53.3)	15	(55.6)
頭痛	0	0	7	(87.5)	7	(87.5)	1	(16.7)	5	(83.3)	9	(60.0)	15	(55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	8	(100.0)	8	(100.0)	3	(50.0)	3	(50.0)	5	(33.3)	11	(40.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5	(62.5)	5	(62.5)	1	(16.7)	3	(50.0)	10	(66.7)	14	(51.9)
関節痛	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(16.7)	0		3	(20.0)	4	(14.8)
悪心	0	0	0		0		0		2	(33.3)	2	(13.3)	4	(14.8)
疲労	0	0	0		0		2	(33.3)	0		1	(6.7)	3	(11.1)
腹水	0	0	0		0		0		0		2	(13.3)	2	(7.4)
筋骨格痛	0	0	2	(25.0)	2	(25.0)	0		0		0		0	
上腹部痛	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
悪寒	0	0	0		0		0		1	(16.7)	0		1	(3.7)
下痢	0	0	0		0		1	(16.7)	0		0		1	(3.7)
月経困難症	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0	
皮下出血	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0	
頸部痛	0	0	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0	
発熱	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)
蕁麻疹	0	0	0		0		0		0		1	(6.7)	1	(3.7)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.1.2.1

3-2) ベースラインの体重別有害事象発現状況

ベースラインの体重別 (Median 体重未満、以上) の有害事象の発現状況を [Table 3.3.3-6](#) に示し、副作用の発現状況を [5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.2.4.1](#) に示した。

治験全体で、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」、「頸部痛」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。

治験全体で、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」、「頸部痛」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。

Table 3.3.3-6 ベースラインの体重別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	Weight															
	< Median kg							≥ Median kg								
	Pilot Phase		Evaluation Phase			Total		Pilot Phase		Evaluation Phase			Total			
	Step 1 (3.6 mg) N = 3	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 11		N = 17		Step 1 (3.6 mg) N = 3	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 12		N = 18					
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Subjects with any TEAE	3	(100.0)	3	(100.0)	11	(100.0)	17	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)	18	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(100.0)	3	(100.0)	11	(100.0)	17	(100.0)	3	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)	18	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(66.7)	3	(100.0)	11	(100.0)	16	(94.1)	3	(100.0)	3	(100.0)	12	(100.0)	18	(100.0)
背部痛	2	(66.7)	2	(66.7)	11	(100.0)	15	(88.2)	2	(66.7)	1	(33.3)	9	(75.0)	12	(66.7)
血小板数減少	3	(100.0)	1	(33.3)	9	(81.8)	13	(76.5)	1	(33.3)	2	(66.7)	9	(75.0)	12	(66.7)
血中尿酸増加	0		3	(100.0)	10	(90.9)	13	(76.5)	2	(66.7)	2	(66.7)	6	(50.0)	10	(55.6)
頭痛	0		3	(100.0)	9	(81.8)	12	(70.6)	1	(33.3)	2	(66.7)	7	(58.3)	10	(55.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(66.7)	2	(66.7)	9	(81.8)	13	(76.5)	1	(33.3)	1	(33.3)	4	(33.3)	6	(33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(33.3)	2	(66.7)	7	(63.6)	10	(58.8)	0		1	(33.3)	8	(66.7)	9	(50.0)
関節痛	1	(33.3)	0		2	(18.2)	3	(17.6)	0		0		2	(16.7)	2	(11.1)
悪心	0		1	(33.3)	0		1	(5.9)	0		1	(33.3)	2	(16.7)	3	(16.7)
疲労	1	(33.3)	0		0		1	(5.9)	1	(33.3)	0		1	(8.3)	2	(11.1)
腹水	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
筋骨格痛	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
上腹部痛	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
悪寒	0		0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(5.6)
下痢	0		0		0		0		1	(33.3)	0		0		1	(5.6)
月経困難症	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		0		0	
皮下出血	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
頸部痛	0		0		1	(9.1)	1	(5.9)	0		0		0		0	
発熱	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)
蕁麻疹	0		0		0		0		0		0		1	(8.3)	1	(5.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase Median weight=64.10 kg

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.2.2.1

3-3) ベースラインの BMI 別有害事象発現状況

ベースラインの BMI 別 (Median BMI 未満、以上) の有害事象の発現状況を Table 3.3.3-7 に示し、副作用の発現状況を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.3.4.1 に示した。

治験全体で、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。

治験全体で、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」、「頸部痛」、「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」、「頸部痛」、「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。

Table 3.3.3-7 ベースラインの BMI 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	BMI															
	< Median kg/m ²							≥ Median kg/m ²								
	Pilot Phase		Evaluation Phase		Total			Pilot Phase		Evaluation Phase		Total				
	Step 1 (3.6 mg) N = 4	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 10		N = 17			Step 1 (3.6 mg) N = 2	Step 2 (7.2 mg) N = 3	(7.2 mg) N = 13		N = 18				
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
PT																
Subjects with any TEAE	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)	2	(100.0)	3	(100.0)	13	(100.0)	18	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)	2	(100.0)	3	(100.0)	13	(100.0)	18	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(75.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	16	(94.1)	2	(100.0)	3	(100.0)	13	(100.0)	18	(100.0)
背部痛	3	(75.0)	2	(66.7)	10	(100.0)	15	(88.2)	1	(50.0)	1	(33.3)	10	(76.9)	12	(66.7)
血小板数減少	3	(75.0)	1	(33.3)	8	(80.0)	12	(70.6)	1	(50.0)	2	(66.7)	10	(76.9)	13	(72.2)
血中尿酸増加	0		3	(100.0)	7	(70.0)	10	(58.8)	2	(100.0)	2	(66.7)	9	(69.2)	13	(72.2)
頭痛	0		3	(100.0)	8	(80.0)	11	(64.7)	1	(50.0)	2	(66.7)	8	(61.5)	11	(61.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(50.0)	2	(66.7)	6	(60.0)	10	(58.8)	1	(50.0)	1	(33.3)	7	(53.8)	9	(50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(25.0)	2	(66.7)	6	(60.0)	9	(52.9)	0		1	(33.3)	9	(69.2)	10	(55.6)
関節痛	1	(25.0)	0		3	(30.0)	4	(23.5)	0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
悪心	0		1	(33.3)	1	(10.0)	2	(11.8)	0		1	(33.3)	1	(7.7)	2	(11.1)
疲労	1	(25.0)	0		0		1	(5.9)	1	(50.0)	0		1	(7.7)	2	(11.1)
腹水	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
筋骨格痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
上腹部痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
悪寒	0		0		0		0		0		1	(33.3)	0		1	(5.6)
下痢	0		0		0		0		1	(50.0)	0		0		1	(5.6)
月経困難症	0		0		1	(10.0)	1	(5.9)	0		0		0		0	
皮下出血	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
頸部痛	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
発熱	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)
蕁麻疹	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(5.6)

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase. Median BMI=22.20 kg/m²

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.3.2.1

3-4) 治験期間中の最大白血球数別有害事象発現状況

治験期間中の最大白血球数別 (50000/ μ L 未満、以上) の有害事象の発現状況を [Table 3.3.3-8](#) に示し、副作用の発現状況を [5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.4.4.1](#) に示した。

治験全体で、治験期間中の最大白血球数 50000/ μ L 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 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」、「頸部痛」、「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。

治験全体で、治験期間中の最大白血球数 50000/ μ L 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 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 50000/ μ L 未満の被験者では「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 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」、「頸部痛」、「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 50000/ μ L 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」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。

Table 3.3.3-8 治験期間中の最大白血球数別 (<50000/μL、≥50000/μL) 有害事象発現状況 (安全性解析対象集団)

	Leukocytes															
	< 50000 /μL							≥ 50000 /μL								
	Pilot Phase		Evaluation Phase			Total		Pilot Phase		Evaluation Phase			Total			
	Step 1 (3.6 mg) N = 5	Step 2 (7.2 mg) N = 4	Step 2 (7.2 mg) N = 10		N = 19		Step 1 (3.6 mg) N = 1	Step 2 (7.2 mg) N = 2	Step 2 (7.2 mg) N = 13		N = 16					
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
PT																
Subjects with any TEAE	5	(100.0)	4	(100.0)	10	(100.0)	19	(100.0)	1	(100.0)	2	(100.0)	13	(100.0)	16	(100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	(100.0)	4	(100.0)	10	(100.0)	19	(100.0)	1	(100.0)	2	(100.0)	13	(100.0)	16	(100.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4	(80.0)	4	(100.0)	10	(100.0)	18	(94.7)	1	(100.0)	2	(100.0)	13	(100.0)	16	(100.0)
背部痛	4	(80.0)	2	(50.0)	9	(90.0)	15	(78.9)	0		1	(50.0)	11	(84.6)	12	(75.0)
血小板数減少	4	(80.0)	2	(50.0)	9	(90.0)	15	(78.9)	0		1	(50.0)	9	(69.2)	10	(62.5)
血中尿酸増加	1	(20.0)	3	(75.0)	7	(70.0)	11	(57.9)	1	(100.0)	2	(100.0)	9	(69.2)	12	(75.0)
頭痛	1	(20.0)	3	(75.0)	6	(60.0)	10	(52.6)	0		2	(100.0)	10	(76.9)	12	(75.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(40.0)	2	(50.0)	5	(50.0)	9	(47.4)	1	(100.0)	1	(50.0)	8	(61.5)	10	(62.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(20.0)	2	(50.0)	6	(60.0)	9	(47.4)	0		1	(50.0)	9	(69.2)	10	(62.5)
関節痛	1	(20.0)	0		2	(20.0)	3	(15.8)	0		0		2	(15.4)	2	(12.5)
悪心	0		0		0		0		0		2	(100.0)	2	(15.4)	4	(25.0)
疲労	1	(20.0)	0		0		1	(5.3)	1	(100.0)	0		1	(7.7)	2	(12.5)
腹水	0		0		2	(20.0)	2	(10.5)	0		0		0		0	
筋骨格痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		1	(7.7)	1	(6.3)
上腹部痛	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(6.3)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
血中クレアチニン増加	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
悪寒	0		1	(25.0)	0		1	(5.3)	0		0		0		0	
下痢	1	(20.0)	0		0		1	(5.3)	0		0		0		0	
月経困難症	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
皮下出血	0		0		0		0		0		0		1	(7.7)	1	(6.3)
頸部痛	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
発熱	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	
蕁麻疹	0		0		1	(10.0)	1	(5.3)	0		0		0		0	

Coding Dictionary: MedDRA version 23.1. Total: Pilot Phase + Evaluation Phase

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.4.2.1

4) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。

5) 臨床検査値の評価

5-1) 被験者ごとの臨床検査項目の評価

被験者ごとの血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の検査一覧をそれぞれ 5.3.5.2-1 Listing 14.3.4-1、Listing 14.3.4-2、Listing 14.3.4-3 に示した。なお、基準範囲が存在する場合はその逸脱の有無を表示した。

各臨床検査値について、ベースラインと治験薬投与後の各評価時点の検査値を基準範囲で分類した投与群別のシフト表を作成し、5.3.5.2-1 Table 14.3.5-2.1 に示した。また、各臨床検査値の推移図を 5.3.5.2-1 Figure 14.3.5-1 に示した。

白血球数が治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 34 名であった。これらの被験者の白血球数は、2 名（被験者A 及び被験者B）を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。被験者A の白血球数は Day 2 で基準範囲を上回った後、Day 15 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。被験者B の白血球数は Day 2 で基準範囲を上回った後、Day 10 まで基準範囲よりも高く推移し、Day 13 で基準範囲内となった。その後 Day 15 に再び基準範囲を上回り、Day 29、規定外検査である Day 56 でも基準範囲を上回っており、当該被験者はそのまま治験を終了した。

血中アルカリホスファターゼが治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 34 名であった。これらの被験者の血中アルカリホスファターゼは、2 名（被験者C 及び被験者D）を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。被験者C 及び被験者D の血中アルカリホスファターゼは Day 3 で基準範囲を上回った後、それぞれ Day 15 及び Day 43 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。

血中乳酸脱水素酵素が治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 34 名であった。これらの被験者の血中乳酸脱水素酵素は、1 名（被験者E）を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内又はベースライン付近に戻った。被験者E の血中乳酸脱水素酵素は Day 3 で基準範囲を上回った後、Day 29 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。

血小板数が治験薬投与後に基準範囲を下回った被験者は治験全体で 25 名であった。これらの被験者の血小板数は、1 名（被験者F）を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。被験者F の血小板数は Day 6 で基準範囲を下回った後、Day 15 まで基準範囲よりも低く推移し、当該被験者は治験を終了した。

血中尿酸値が治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 24 名であった。これらの被験者の血中尿酸値は、Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。

アラニンアミノトランスフェラーゼがベースライン時点で基準範囲を上回っていた被験者は治験全体で 1 名（被験者G）であった。当該被験者のアラニンアミノトランスフェラーゼは、Day 3 で基準範囲内となり、Day 8 で再び基準範囲を上回った。その後 Day 29 で基準範囲内となり、治験を終了した。アラニンアミノトランスフェラーゼが治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 19 名であった。これらの被験者のアラニンアミノトランスフェラーゼは、5 名（被験者F、被験者H、被験者I、被験者J、被験者K）を除き Day 15 又は Day 29

までに基準範囲内に戻った。被験者F 及び被験者Iのアラニンアミノトランスフェラーゼは Day 15 で基準範囲を上回り、当該被験者は治験を終了した。被験者H のアラニンアミノトランスフェラーゼは Day 8 で基準範囲を上回り、Day 15 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。被験者J のアラニンアミノトランスフェラーゼは Day 15 で基準範囲を上回り、Day 29 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが治験薬投与後に基準範囲を上回った被験者は治験全体で 19 名であった。これらの被験者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは、1 名（被験者番号 :被験者J）を除き Day 15 又は Day 29 までに基準範囲内に戻った。被験者J のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは Day 5 で基準範囲を上回り、Day 29 まで基準範囲よりも高く推移し、当該被験者は治験を終了した。

その他、治験薬投与後に基準範囲より低値又は高値に逸脱した被験者は散見されたが、基準範囲を逸脱した被験者数の推移に一定の傾向がある項目は認められなかった。

5-2) 各臨床検査項目の評価

各臨床検査値について、検査時点ごとに、検査値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出し、5.3.5.2-1 Table 14.3.5-1.1.1 及び 5.3.5.2-1 Table 14.3.5-1.2.1 に示した。

白血球数のベースライン^{*1} 値（平均値±標準偏差、以下同様）は、5437.1±1478.9/μL であった。治験薬投与後は上昇し、Day 4^{*1} で 51220.0±14845.5/μL となった。その後は低下し、Day 15^{*1} で 7460.0±3345.3/μL、Day 29^{*2} で 5752.2±1999.5/μL となった。治験全体で、治験期間中に白血球数が 10000/μL 以上となった被験者はいなかった。

血中アルカリホスファターゼのベースライン^{*1} 値は、194.9±54.7 U/L であった。治験薬投与後は上昇し、Day 5^{*1} で 614.0±156.4 U/L となった。その後は緩徐に低下し、Day 15^{*1} で 333.5±68.9 U/L、Day 29^{*2} で 234.2±65.0 U/L となった。

血中乳酸脱水素酵素のベースライン^{*1} 値は、143.5±19.0 U/L であった。治験薬投与後は上昇し、Day 5^{*1} で 667.0±286.9 U/L となった。その後は緩徐に低下し、Day 15^{*1} で 179.5±27.4 U/L、Day 29^{*2} では 151.1±47.3 U/L となった。

血小板数のベースライン^{*1} 値は、252.29±61.48×10⁹/L であった。治験薬投与後は緩徐に低下し、Day 8^{*1} で 152.23±35.24×10⁹/L、Day 10^{*2} で 139.43±30.56×10⁹/L となった。その後は緩徐に上昇し、Day 15^{*1} で 204.66±44.35×10⁹/L、Day 29^{*2} で 303.74±83.68×10⁹/L となった。治験全体で、治験期間中に血小板数が 75×10⁹/L 以下となった被験者はいなかった。

血中尿酸値のベースライン^{*1} 値は、5.63±1.11 mg/dL であった。治験薬投与後は緩徐に上昇し、Day 5^{*1} で 7.75±1.44 mg/dL となった。その後は緩徐に低下し、Day 15^{*1} で 5.89±1.22 mg/dL、Day 29^{*2} では 5.04±1.04 mg/dL となった。

アラニンアミノトランスフェラーゼのベースライン^{*1} 値は、17.0±6.3 U/L であった。治験薬投与後は Day 3^{*1} で 14.8±4.5 U/L となった後上昇し、Day 15^{*1} で 42.5±28.9 U/L となった。その後は低下し、Day 29^{*2} で 19.2±9.7 U/L となった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのベースライン^{*1} 値は、18.0±3.5 U/L であった。治験薬投与後は緩徐に上昇し、Day 8^{*1} で 31.5±24.7 U/L となった。その後は緩徐に低下し、Day 15^{*1} で 22.8±9.4 U/L、Day 29^{*2} で 18.2±5.7 U/L となった。

その他、治験期間中に基準範囲を逸脱した検査項目がいくつか散見されたが、平均値の推移では特筆すべき変動は認められなかった。

*¹ Pilot フェーズ（ステップ 1 及び 2）及び Evaluation フェーズに共通する評価時点（n=35）

*² Evaluation フェーズのみで実施された評価時点（n=23）

5-3) 臨床的に重要な臨床検査値の異常

本治験ではすべての被験者で臨床検査値に関する有害事象が発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.1.2.1）。事象別では「血中アルカリホスファターゼ増加」が 35 名（100%）、「血中乳酸脱水素酵素増加」が 34 名（97.1%）、「血小板数減少」が 25 名（71.4%）「血中尿酸増加」が 23 名（65.7%）、「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%）、「血中ビリルビン増加」及び「血中クレアチニン増加」が各 1 名（2.9%）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。なお、これらの事象はいずれも軽度であり、4 名（被験者F、被験者H、被験者I、被験者J）に発現した「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、各 1 名に発現した「血小板数減少」（被験者F）及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（被験者J）を除き、すべて軽快又は消失・回復した。

6) バイタルサイン

被験者ごとの血圧・脈拍数（安静坐位）、体温（腋下）、体重を 5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-1 に示した。また、それらの推移図を 5.3.5.2-1 Figure 14.3.6-1 に示した。被験者ごとの血圧・脈拍数（安静坐位）、体温（腋下）、体重に、一定の傾向のある変動は認められなかった。

各バイタルサイン及び体重について、投与群、検査時期ごとに検査値の基本統計量を算出し、5.3.5.2-1 Table 14.3.6-1.1.1 に示した。各バイタルサイン及び体重に臨床的意味のある変動は認められなかった。治験全体を通して、「発熱」が 1 名（125-101-JPN001-034）に発現した。当該被験者の体温は、ベースライン時点で 36.5°C であったが、Day 4 に 37.0°C となった。当該事象に対する処置として、パラセタモールが投与され、Day 6 に 36.8°C となり、消失・回復した（5.3.5.2-1 Listing 16.2.4-3、Listing 16.2.7-1.1）。

被験者ごとの 12 誘導心電図の検査所見を 5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-2 に示した。治験全体を通して、12 誘導心電図検査によって臨床的に問題のある所見が認められた被験者はいなかった。

被験者ごとの腹部超音波検査の検査所見を 5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-3 に、脾臓の大きさの要約、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化率、推移をそれぞれ 5.3.5.2-1 Table 14.3.6-2.1.1、Table 14.3.6-2.2.1、Table 14.3.6-2.3.1、Figure 14.3.6-1 に示した。ベースライン時点で腹部超音波検査によって臨床的に問題のある所見が認められた被験者はいなかった。治験薬投与後、腹水が 2 名（125-101-JPN001-017 及び 034）に認められ、このうち被験者識別コード 017 の腹水は臨床的に問題のある所見と判断された。被験者識別コード 017 の腹水は Day 6、7、8、15 で確認されたが、他剤投与及び処置なしで Day 29 に消失・回復した（5.3.5.2-1 Listing 16.2.7-1.1）。その他の被験者では、臨床的に問題のある所見は認められなかった。

治験全体で、脾臓の大きさは治験薬投与後に増大する傾向が認められたが、臨床的に問題のある変化は認められなかった。治験全体で、脾臓の大きさ（spleen index）のベースライン値*¹（平均値±標準偏差、以下同様）は、28.49±5.74 cm² であった。治験薬投与後、脾臓は緩徐に増大し、Day 6*¹ で 39.28±8.68 cm² となった。その後はおおむね緩徐に減少し、Day 15*¹ で 32.09±6.83 cm²、Day 29*² で 30.07±5.65 cm² となり、ベースライン付近まで縮小した。ベースラインからの増加率は Day 6 で最大の 38.14±14.66% となった。その後は緩徐に低下し、Day 15*¹ で 12.77±9.37%、Day 29*² で 8.37±11.74% であった。

*¹ Pilot フェーズ（ステップ 1 及び 2）及び Evaluation フェーズに共通する評価時点（n=35）

*² Evaluation フェーズのみで実施された評価時点（n=23）

7) 血清中抗 KRN125 抗体の評価

抗 KRN125 抗体陽性被験者数とその要約を 5.3.5.2-1 Table 14.3.8-1 及び 5.3.5.2-1 Table 14.3.8-2 に、抗体検査の被験者ごとの結果を 5.3.5.2-1 Listing 14.3.8-1.11 及び 5.3.5.2-1 Listing 14.3.8-1.12 に示した。

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 6 名中 2 名（33.3%）、23 名中 0 名、23 名中 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 結合抗体が陽性となったすべての検体において抗 KRN125 中和抗体は陰性であった。抗 PEG 抗体は陽性であった。

3.4 結論

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た。また、本治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（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。

以上のことから、健康成人に対し KRN125 7.2 mg を単回 SC 投与した際の、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有効性及び安全性が確認された。