

ジーラスタ[®]皮下注 3.6mg

一般使用成績調査（全例調査）

— 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及び採取 —

中間結果（2023年度）

〔安全性情報〕

平素は、「ジーラスタ[®]皮下注3.6mg」〔ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）〕をはじめ、弊社医薬品に格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

「ジーラスタ[®]皮下注3.6mg」は、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」を適応症として日本にて2014年より販売しています。

2022年2月25日には、「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」に対する承認事項一部変更承認を取得し、全例調査を実施してまいりましたが、この度、2023年7月31日までに集積された情報を中間報告として纏めましたのでご報告申し上げます。

本資料を適正使用の一助としてご活用いただけましたら幸いに存じます。

今後とも「ジーラスタ[®]皮下注3.6mg」の適正使用の推進にご協力を賜りますようお願い申し上げます。

なお、本調査は全例調査であることから、「調査票の回収を必要とするドナー登録」の期限を2023年12月17日までとし、本剤の投与が2023年12月17日までに行われた症例につきましては全てご登録いただくようご依頼してまいりました。

現時点でご登録いただきましたドナーの調査票へのご記入がお済みでない場合は、速やかにご記入をお願いします。

ご不明な点に関しましては、担当者にご相談いただきますよう宜しくお願い申し上げます。

※本剤電子添文については、PMDA ホームページ「医療用医薬品 情報検索(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)」及び、協和キリン 医療関係者向けサイト(協和キリンメディカルサイト;<https://medical.kyowakirin.co.jp/>)よりご確認ください。また、専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることも、最新の電子添文等を参照いただけます。



協和キリンメディカルサイト



(01)14987057601837

ジーラスタ[®]皮下注3.6mgのGS1バーコード

協和キリン株式会社

1 中間報告の要約

【解析対象集団】

安全性解析対象ドナー：129名

【安全性】

- 安全性解析対象ドナー129名における有害事象発現割合は68.99%(89/129名)、副作用発現割合は68.99%(89/129名)であった。
- 重篤な有害事象及び副作用はそれぞれ1.55%(2/129名)に発現した。
- PT別の主な副作用発現割合(10.00%以上)は、「背部痛」35.66%(46/129名)、「骨痛」24.03%(31/129名)、「血中乳酸脱水素酵素増加」14.73%(19/129名)、「血中アルカリホスファターゼ増加」13.18%(17/129名)、「頭痛」及び「血小板数減少」各10.85%(14/129名)であった。
- 重篤な副作用は2名に発現し、「眼瞼浮腫」1名、「発熱」及び「大動脈炎」各1名(同一ドナー)であった。
- 重症度別の副作用発現割合は、「軽度」62.02%(80/129名)、「中等度」16.28%(21/129名)及び「高度」1.55%(2/129名)であり、「高度」の副作用の内訳は、「大動脈炎」(重篤)及び「発疹」各1名であった。
- 安全性検討事項
 - 「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象発現割合は58.91%(76/129名)で、発現件数は77件(すべて非重篤)であった。重症度は「軽度」61件及び「中等度」16件、本剤との因果関係はすべて「関連あり」であった。本剤投与開始から発現までの日数(平均値±標準偏差、以下同様)は2.6±1.1日であった。転帰は「回復」63件及び「軽快」14件、回復又は軽快までの日数は5.5±4.5日であった。
 - 「大型血管炎」に該当する有害事象発現割合は0.78%(1/129名)で、発現件数は1件(重篤)であった。重症度は「高度」、本剤との因果関係は「関連あり」であった。本剤投与開始から発現までの日数は12日であった。転帰は「回復」、回復までの日数は148日であった。
 - 「重篤な血小板減少」に該当する有害事象発現割合は13.18%(17/129名)で、発現件数は17件(すべて非重篤)であった。このうち、重症度はすべて「軽度」、本剤との因果関係は「関連なし」3件及び「関連あり」14件であった。本剤投与開始から発現までの日数は5.2±0.4日であった。転帰はすべて「回復」、回復までの日数は29.4±8.2日であった。

【まとめ】

中間解析の結果、本剤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なかったが、G-CSF製剤のリスクの一つとして考えられていた「大型血管炎」が連日型G-CSF同様、本剤投与ドナーにおいても報告された。既に電子添文又はRMPにおいては、注意喚起済の内容ではあるが、ドナーへの十分な説明並びに安全管理対策が必要と考えられた。

2 調査の概要

一般使用成績調査(全例調査)

－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及び採取－

調査の目的	<p>本調査では、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及び採取を目的にジーラスタ[®]皮下注3.6mg(以下、本剤)をドナーに投与した際の使用実態下での安全性について確認する。</p> <p>また、副次的に本剤投与後の有効性として、移植に必要な十分量の造血幹細胞が採取できたかを確認する。</p> <p>※本効能及び効果に対する本剤の用法又は用量「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。」(電子添文より抜粋)</p>
対象症例	<p>本剤の効能又は効果である「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」の承認日以降、本効能又は効果に対し本剤を初めて投与した全てのドナーを対象とする。</p> <p>なお、本剤の投与対象は、血縁ドナー及び非血縁ドナーとなるが、非血縁ドナーへの展開は、血縁ドナーの安全性が確認された以降になるため、非血縁ドナーへの本剤の投与開始時期は、日本骨髄バンクからの指示に従うこととする。</p>
調査方法	<p>調査方式は全例調査方式とし、ドナーの本調査への登録は、中央登録方式により実施する。</p>
観察期間	<p>末梢血幹細胞採取後28日間の安全性を検討するため、末梢血幹細胞採取を4～6日目に実施した場合、観察期間は本剤投与後32～34日間とする。</p> <p>ただし、末梢血幹細胞採取後28日以内にドナーが来院できない場合は、直近に来院した際の診察結果及び臨床検査等のデータを収集する。</p>
安全性検討事項	<p>【重要な特定されたリスク】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 毛細血管漏出症候群 • 骨痛・背部痛等の関連事象 • Sweet症候群 • 皮膚血管炎 • 大型血管炎(大動脈炎、総頸動脈、鎖骨下動脈等の炎症) <p>【重要な潜在的リスク】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 重篤な血小板減少 <p>【重要な不足情報】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 末梢血幹細胞採取後の安全性
有効性	<p>・移植に必要な末梢血幹細胞数の確保</p> <p>※レシピエント体重当たりのCD34陽性細胞数として2×10^6/kg以上採取できたドナー数及びドナー割合</p>
登録期間	2022年2月(適応追加承認日)から2024年2月末(2年間)
調査期間	2022年2月(適応追加承認日)から2026年2月末(4年間)
調査予定症例数	350名(安全性解析対象ドナー数として330名)

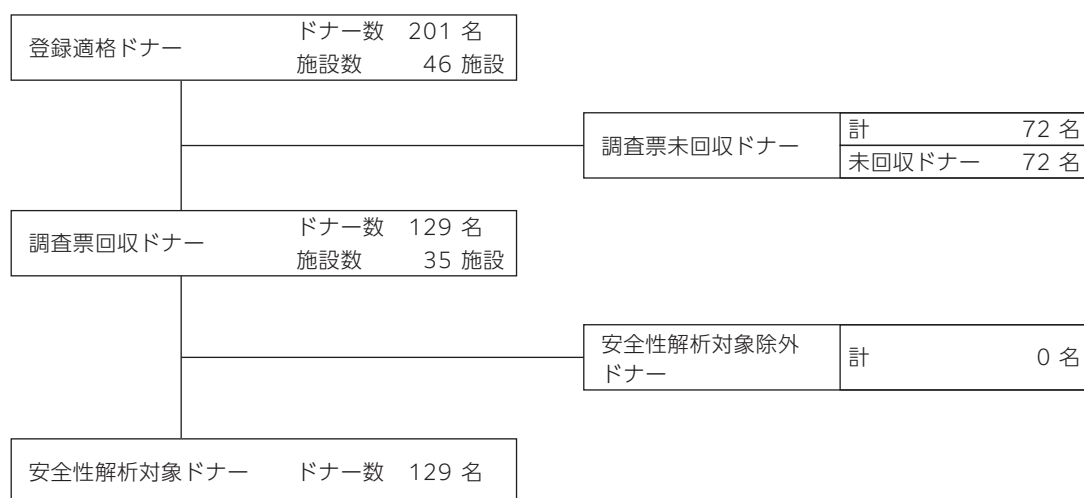
2.1 「同種末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員及び採取」に関する一般使用成績調査

2.1.1 実施施設数及びドナー構成

ドナー構成を図2.1.1-1に示した。

本調査単位期間満了日（2023年7月31日）までに、46施設より201名が登録適格となり、調査票未回収ドナー72名を除く、129名の調査票を回収した。安全性解析対象除外ドナーはいないため、安全性解析対象ドナーは129名であった。

図2.1.1-1 ドナー構成



2.1.2 ドナー背景

安全性解析対象ドナー129名におけるドナー背景を表2.1.2-1に示した。

調査対象ドナーは「血縁ドナー」100.00% (129/129名)、性別は「男性」53.49% (69/129名)、「女性」46.51% (60/129名)であった。ドナーの年齢(平均値±標準偏差)は38.7±13.3歳であった。過去の造血幹細胞採取歴は「無」100.00% (129/129名)であった。

表2.1.2-1 ドナー背景

ドナー背景項目	区分	全体 (%)
安全性解析対象ドナー数	-	129
調査対象ドナー	血縁ドナー	129 (100.00)
	非血縁ドナー	0 (0.00)
性別	男	69 (53.49)
	女	60 (46.51)
年齢 [歳]	ドナー数	129
	平均値	38.7
	標準偏差	13.3
	最小値	17
	中央値	38.0
	最大値	65
年齢 [歳] 区分	<10	0 (0.00)
	10 ≤ <20	8 (6.20)
	20 ≤ <30	32 (24.81)
	30 ≤ <40	27 (20.93)
	40 ≤ <50	31 (24.03)
	50 ≤ <60	22 (17.05)
	60 ≤ ≤65	9 (6.98)
	65 <	0 (0.00)
BMI [kg/m ²]	ドナー数	129
	平均値	23.54
	標準偏差	4.06
	最小値	15.4
	中央値	23.11
	最大値	39.5
既往歴	無	91 (70.54)
	有	38 (29.46)
主な疾患名 (既往歴が有の場合のみ)	椎間板突出	4 (10.53)
	虫垂炎	3 (7.89)
	喘息	3 (7.89)
	小児喘息	3 (7.89)
	足骨折	3 (7.89)
	肺炎	2 (5.26)
	アトピー性皮膚炎	2 (5.26)
	上肢骨折	2 (5.26)

表2.1.2-1 ドナー背景（続き）

ドナー背景項目		区分	全体 (%)	
安全性解析対象ドナー数		—	129	
合併症		無	92 (71.32)	
		有	37 (28.68)	
主な疾患名 (合併症が有の場合のみ)		高尿酸血症	4 (10.81)	
		高血圧	4 (10.81)	
		アレルギー性鼻炎	4 (10.81)	
		脂質異常症	3 (8.11)	
		背部痛	3 (8.11)	
		鉄欠乏性貧血	2 (5.41)	
		季節性アレルギー	2 (5.41)	
		高脂血症	2 (5.41)	
		片頭痛	2 (5.41)	
		脂肪肝	2 (5.41)	
		ヘルニア	2 (5.41)	
腎機能障害		無	129 (100.00)	
		有	0 (0.00)	
肝機能障害		無	126 (97.67)	
		有	3 (2.33)	
薬剤アレルギー歴		無	124 (96.12)	
		有	5 (3.88)	
薬剤内訳	G-CSF製剤	有	0 (0.00)	
※複数選択	G-CSF製剤以外	有	5 (100.00)	
(薬剤アレルギー歴が有の場合のみ)		主な症状	発疹	2 (40.00)
過去の造血幹細胞採取歴		無	129 (100.00)	
		有	0 (0.00)	

2.1.3 投与状況

2.1.3.1 本剤の投与状況

安全性解析対象ドナー129名の全ドナーに対して、本剤7.2mgが皮下投与された。

2.1.4 入院状況

安全性解析対象ドナー129名における造血幹細胞の動員及び採取のための入院状況を表2.1.4-1に示した。

造血幹細胞の動員及び採取のための入院を行ったドナーは86.82%(112/129名)であり、主な入院理由は「採取のため」58.04%(65/112名)及び「動員及び採取のため」41.96%(47/112名)であった。採取のための入院期間(平均値±標準偏差、以下同様)及び動員及び採取のための入院期間は、それぞれ2.9±0.6日及び6.0±0.6日であった。なお、入院せずの一連の造血幹細胞の動員及び採取を外来で行ったドナーは13.18%(17/129名)であり、実施先の施設数は、6施設であった。

表2.1.4-1 造血幹細胞の動員及び採取のための入院状況

造血幹細胞の動員及び採取のための入院	区分	全体 (%)
安全性解析対象ドナー数	—	129
造血幹細胞の動員及び採取のための入院	無	17 (13.18)
	有	112 (86.82)
入院理由	動員のため	0 (0.00)
※複数選択	採取のため	65 (58.04)
(造血幹細胞の動員及び採取のための入院が有の場合のみ)	動員及び採取のため	47 (41.96)
	その他	2 (1.79)
	有害事象(発熱、大動脈炎)	1 (0.89)
	有害事象の管理目的	1 (0.89)
採取のための入院期間(日) ^a	ドナー数	65
	平均値	2.9
	標準偏差	0.6
	最小値	2
	中央値	3.0
	最大値	4
	2日	16 (24.62)
	3日	41 (63.08)
	4日	8 (12.31)
	5日以上	0 (0.00)
動員及び採取のための入院期間(日) ^a	ドナー数	47
	平均値	6.0
	標準偏差	0.6
	最小値	5
	中央値	6.0
	最大値	8
	5日	7 (14.89)
	6日	34 (72.34)
	7日	5 (10.64)
	8日以上	1 (2.13)
その他理由による入院期間(日) ^a	ドナー数	2
	2日	1 (50.00)
	3日	0 (0.00)
	4日	0 (0.00)
	5日	0 (0.00)
	6日	0 (0.00)
	7日	0 (0.00)
	8日以上	1 (50.00)

a: 同一目的で複数回の入院がある場合は、入院期間の合計値とする

2.1.5 安全性

有害事象及び副作用の器官別大分類及び事象名は、MedDRA/J version 26.0のSOC及びPTを用い、重篤性、重症度及び本剤との因果関係については、医師評価を用いた。本項においては、同一ドナーで同一事象の副作用が複数件発現した場合の副作用発現ドナー数を1名1件として集計した。なお、重症度は下記の定義を参考に医師が評価した。

【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

2.1.5.1 有害事象及び副作用発現状況の要約

本調査における有害事象及び副作用発現状況の要約を表2.1.5.1-1に示した。

安全性解析対象ドナー129名における有害事象発現割合は68.99%(89/129名)、副作用発現割合は68.99%(89/129名)であった。重篤な有害事象及び副作用はそれぞれ1.55%(2/129名)に発現した。

末梢血幹細胞採取前の有害事象発現割合は62.79%(81/129名)、副作用発現割合は62.79%(81/129名)であった。重篤な有害事象及び副作用はそれぞれ0.78%(1/129名)に発現した。

末梢血幹細胞採取日の有害事象発現割合は25.58%(33/129名)、副作用発現割合は21.71%(28/129名)であった。重篤な有害事象及び副作用は発現しなかった。

末梢血幹細胞採取後、28日以内の有害事象発現割合は10.85%(14/129名)、副作用発現割合は10.85%(14/129名)であった。重篤な有害事象及び副作用はそれぞれ0.78%(1/129名)に発現した。

末梢血幹細胞採取後、29日以降の有害事象発現割合は0.78%(1/129名)、副作用発現割合は0.78%(1/129名)であった。重篤な有害事象及び副作用は発現しなかった。

死亡に至った有害事象及び副作用の発現はなかった。

表2.1.5.1-1 有害事象及び副作用発現状況の要約

	全体		末梢血幹細胞採取前 ^a		末梢血幹細胞採取日 ^b		末梢血幹細胞採取後				その他 ^e	
	ドナー数(%)	発現件数	ドナー数(%)	発現件数	ドナー数(%)	発現件数	28日以内 ^c		29日以降 ^d		ドナー数(%)	発現件数
							ドナー数(%)	発現件数	ドナー数(%)	発現件数		
安全性解析対象ドナー数 129												
有害事象	89 (68.99)	236	81 (62.79)	146	33 (25.58)	63	14 (10.85)	23	1 (0.78)	3	1 (0.78)	1
重篤な有害事象を発現したドナー数 (死亡に至ったか/至っていないかを問わない)	2 (1.55)	3	1 (0.78)	1	0 (0.00)	0	1 (0.78)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
死亡に至った有害事象	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
重篤な有害事象(死亡を除く)	2 (1.55)	3	1 (0.78)	1	0 (0.00)	0	1 (0.78)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
副作用	89 (68.99)	225	81 (62.79)	144	28 (21.71)	57	14 (10.85)	22	1 (0.78)	1	1 (0.78)	1
重篤な副作用を発現したドナー数 (死亡に至ったか/至っていないかを問わない)	2 (1.55)	3	1 (0.78)	1	0 (0.00)	0	1 (0.78)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
死亡に至った副作用	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
重篤な副作用(死亡を除く)	2 (1.55)	3	1 (0.78)	1	0 (0.00)	0	1 (0.78)	2	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0

a: 本剤投与日～末梢血幹細胞採取前日

b: 末梢血幹細胞採取日(複数日採取も含む)

c: 最終末梢血幹細胞採取翌日～最終末梢血幹細胞採取後28日目

d: 最終末梢血幹細胞採取後29日以降

e: 本剤投与のみで末梢血幹細胞採取未実施

2.1.5.2 有害事象及び副作用発現状況

承認時と本調査における副作用発現状況(重篤性別)を表2.1.5.2-1に示した。

安全性解析対象ドナー129名における副作用発現割合は68.99%(89/129名)であった。

SOC別の主な副作用発現割合(10.00%以上)は、「筋骨格系および結合組織障害」59.69%(77/129名)、「臨床検査」20.93%(27/129名)、「一般・全身障害および投与部位の状態」13.18%(17/129名)、「神経系障害」11.63%(15/129名)であった。

PT別の主な副作用発現割合(10.00%以上)は、「背部痛」35.66%(46/129名)、「骨痛」24.03%(31/129名)、「血中乳酸脱水素酵素増加」14.73%(19/129名)、「血中アルカリホスファターゼ増加」13.18%(17/129名)、「頭痛」及び「血小板数減少」各10.85%(14/129名)であった。

本剤承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合は100.00%(35/35名)であった。

SOC別の主な副作用発現割合(10.00%以上)は、「臨床検査」100.00%(35/35名)、「筋骨格系および結合組織障害」77.14%(27/35名)、「神経系障害」62.86%(22/35名)、「胃腸障害」20.00%(7/35名)及び「一般・全身障害および投与部位の状態」14.29%(5/35名)であった。

PT別の主な副作用発現割合(10.00%以上)は、「血中アルカリホスファターゼ増加」100.00%(35/35名)、「血中乳酸脱水素酵素増加」97.14%(34/35名)、「背部痛」77.14%(27/35名)、「血小板数減少」71.43%(25/35名)、「血中尿酸増加」65.71%(23/35名)、「頭痛」62.86%(22/35名)、「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」各54.29%(19/35名)、「関節痛」14.29%(5/35名)、「悪心」11.43%(4/35名)であった。

本調査における副作用発現割合が、承認時までの副作用発現割合より5.00%以上高かった副作用は、「骨痛」[承認時0.00%(0/35名)、本調査24.03%(31/129名)]及び「C-反応性蛋白増加」[承認時0.00%(0/35名)、本調査6.20%(8/129名)]であった。

表2.1.5.2-1 承認時と本調査における副作用発現状況（重篤性別）

	承認時までの状況 (125-101試験 ^a)		製造販売後調査	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象ドナー数	35		129	
発現ドナー数	35	0	89	2
発現割合	100.00%	0.00%	68.99%	1.55%
種類	種類別発現ドナー数 (発現割合)		種類別発現ドナー数 (発現割合)	
血液およびリンパ系障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)
貧血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)
代謝および栄養障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (6.20%)	0 (0.00%)
痛風	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
高尿酸血症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (3.88%)	0 (0.00%)
食欲減退	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)
精神障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)
不眠症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)
神経系障害	22 (62.86%)	0 (0.00%)	15 (11.63%)	0 (0.00%)
頭痛	22 (62.86%)	0 (0.00%)	14 (10.85%)	0 (0.00%)
失神寸前の状態	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
眼障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	1 (0.78%)
眼瞼浮腫	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	1 (0.78%)
血管障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	1 (0.78%)
大動脈炎	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	1 (0.78%)
高血圧	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
鼻出血	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
胃腸障害	7 (20.00%)	0 (0.00%)	4 (3.10%)	0 (0.00%)
腹水	2 (5.71%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
下痢	1 (2.86%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
悪心	4 (11.43%)	0 (0.00%)	4 (3.10%)	0 (0.00%)
嘔吐	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
肝胆道系障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (2.33%)	0 (0.00%)
肝機能異常	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
肝障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
薬物性肝障害	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.71%)	0 (0.00%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)
皮下出血	1 (2.86%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
発疹	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
蕁麻疹	1 (2.86%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
筋骨格系および結合組織障害	27 (77.14%)	0 (0.00%)	77 (59.69%)	0 (0.00%)
関節痛	5 (14.29%)	0 (0.00%)	8 (6.20%)	0 (0.00%)
背部痛	27 (77.14%)	0 (0.00%)	46 (35.66%)	0 (0.00%)
骨痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	31 (24.03%)	0 (0.00%)
筋骨格痛	2 (5.71%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
頸部痛	1 (2.86%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
四肢痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
筋骨格系胸痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)

表2.1.5.2-1 承認時と本調査における副作用発現状況（重篤性別）（続き）

	承認時までの状況 (125-101試験 ^a)		製造販売後調査	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象ドナー数	35		129	
発現ドナー数	35	0	89	2
発現割合	100.00%	0.00%	68.99%	1.55%
種類	種別発現ドナー数 (発現割合)		種別発現ドナー数 (発現割合)	
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (14.29%)	0 (0.00%)	17 (13.18%)	1 (0.78%)
胸痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (2.33%)	0 (0.00%)
悪寒	1 (2.86%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
疲労	3 (8.57%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
倦怠感	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (4.65%)	0 (0.00%)
疼痛	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)
発熱	1 (2.86%)	0 (0.00%)	6 (4.65%)	1 (0.78%)
臨床検査	35 (100.00%)	0 (0.00%)	27 (20.93%)	0 (0.00%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (54.29%)	0 (0.00%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (54.29%)	0 (0.00%)	4 (3.10%)	0 (0.00%)
血中アルブミン減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)
血中ビリルビン増加	1 (2.86%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中クレアチニン増加	1 (2.86%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
血中乳酸脱水素酵素増加	34 (97.14%)	0 (0.00%)	19 (14.73%)	0 (0.00%)
血中尿酸増加	23 (65.71%)	0 (0.00%)	8 (6.20%)	0 (0.00%)
C-反応性蛋白増加	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (6.20%)	0 (0.00%)
ヘモグロビン減少	0 (0.00%)	0 (0.00%)	5 (3.88%)	0 (0.00%)
血小板数減少	25 (71.43%)	0 (0.00%)	14 (10.85%)	0 (0.00%)
血中アルカリホスファターゼ増加	35 (100.00%)	0 (0.00%)	17 (13.18%)	0 (0.00%)

MedDRA/J version (26.0)

同一ドナー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

a: 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

2.1.5.2.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表2.1.5.2.1-1に示した。

重篤な有害事象は2名に発現し、「眼瞼浮腫」1名、「発熱」及び「大動脈炎」各1名(同一ドナー)であった。いずれも本剤との因果関係は「関連あり」であった。

「眼瞼浮腫」1名は34歳の男性ドナーであった。「眼瞼浮腫」は本剤投与(1日目)約1時間後から著明な左眼瞼浮腫が出現し、開眼困難であり経過観察入院となった。なお、体幹部や四肢に皮疹はなかった。抗アレルギー剤の注射(クロルフェニラミンマレイン酸塩、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン配合剤)、内服(エピナスチン塩酸塩)、外用(オロパタジン塩酸塩)での処置を行い、2日目に症状は改善し開眼可能となり退院し、3日目に回復した。

「発熱」及び「大動脈炎」を発現したドナーの「大動脈炎」のドナー経過については表2.1.5.2.2-1に示した。

表2.1.5.2.1-1 重篤な有害事象の一覧

ドナーNo	性別	年齢[歳]	BMI [kg/m ²]	既往歴	合併症	薬剤アレルギー歴		PT	重症度	本剤投与日から発現までの日数 ^a	発現から転帰確認までの日数	転帰	本剤との因果関係	本剤以外の要因
						薬剤名	症状							
1	男	34	25.8	無	無	無	無	眼瞼浮腫	中等度	1	3	回復	関連あり	無
2	男	45	30.2	鎖骨骨折 憩室炎	無	抗生物質 製剤	発熱	発熱	中等度	7	6	回復	関連あり	無
								大動脈炎	高度	12	148	回復	関連あり	無

a: 本剤投与日を1日目

2.1.5.3 重症度別の副作用発現割合

安全性解析対象ドナー129名における重症度別の副作用発現割合を表2.1.5.3-1に示した。

重症度別の副作用発現割合は、「軽度」62.02%(80/129名)、「中等度」16.28%(21/129名)及び「高度」1.55%(2/129名)であった。

重症度別の重篤な副作用発現割合は、「軽度」0.00%(0/129名)、「中等度」1.55%(2/129名)及び「高度」0.78%(1/129名)であった。

「中等度」の主な副作用(3名以上)は、「背部痛」13名、「頭痛」4名及び「骨痛」3名であった。「中等度」の副作用のうち重篤な副作用は2名であった。内訳は、「眼瞼浮腫」及び「発熱」各1名であった。

「高度」の副作用の内訳は、「大動脈炎」(重篤)及び「発疹」各1名であった。

表2.1.5.3-1 重症度別の副作用発現割合

重症度	副作用			重篤な副作用					
	全体	軽度	中等度	高度	全体	軽度	中等度	高度	
安全性解析対象ドナー数	129			129					
発現ドナー数	89	80	21	2	2	0	2	1	
発現割合	68.99%	62.02%	16.28%	1.55%	1.55%	0.00%	1.55%	0.78%	
種類	種類別発現ドナー数 (発現割合)								
血液およびリンパ系障害	2 (1.55%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
貧血	2 (1.55%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
代謝および栄養障害	8 (6.20%)	8 (6.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
痛風	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
高尿酸血症	5 (3.88%)	5 (3.88%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
食欲減退	2 (1.55%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
精神障害	2 (1.55%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
不眠症	2 (1.55%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
神経系障害	15 (11.63%)	11 (8.53%)	4 (3.10%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
頭痛	14 (10.85%)	10 (7.75%)	4 (3.10%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
失神寸前の状態	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
眼障害	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	
眼瞼浮腫	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	
血管障害	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	
大動脈炎	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	
高血圧	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
鼻出血	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
胃腸障害	4 (3.10%)	3 (2.33%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
悪心	4 (3.10%)	3 (2.33%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
嘔吐	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	

表2.1.5.3-1 重症度別の副作用発現割合（続き）

重症度	副作用			重篤な副作用					
	全体	軽度	中等度	高度	全体	軽度	中等度	高度	
安全性解析対象ドナー数	129			129					
発現ドナー数	89	80	21	2	2	0	2	1	
発現割合	68.99%	62.02%	16.28%	1.55%	1.55%	0.00%	1.55%	0.78%	
種類	種類別発現ドナー数（発現割合）								
肝胆道系障害	3 (2.33%)	1 (0.78%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
肝機能異常	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
肝障害	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
薬物性肝障害	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
皮膚および皮下組織障害	2 (1.55%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
発疹	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
蕁麻疹	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
筋骨格系および結合組織障害	77 (59.69%)	65 (50.39%)	15 (11.63%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
関節痛	8 (6.20%)	6 (4.65%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
背部痛	46 (35.66%)	33 (25.58%)	13 (10.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
骨痛	31 (24.03%)	28 (21.71%)	3 (2.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
頸部痛	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
四肢痛	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
筋骨格系胸痛	2 (1.55%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (13.18%)	11 (8.53%)	6 (4.65%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	
胸痛	3 (2.33%)	1 (0.78%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
倦怠感	6 (4.65%)	5 (3.88%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
疼痛	2 (1.55%)	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
発熱	6 (4.65%)	4 (3.10%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	

表2.1.5.3-1 重症度別の副作用発現割合（続き）

重症度	副作用			重篤な副作用					
	全体	軽度	中等度	高度	全体	軽度	中等度	高度	
安全性解析対象ドナー数	129							129	
発現ドナー数	89	80	21	2	2	0	2	1	
発現割合	68.99%	62.02%	16.28%	1.55%	1.55%	0.00%	1.55%	0.78%	
種類	種類別発現ドナー数（発現割合）								
臨床検査	27 (20.93%)	27 (20.93%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.55%)	2 (1.55%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.10%)	4 (3.10%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
血中アルブミン減少	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
血中乳酸脱水素酵素増加	19 (14.73%)	19 (14.73%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
血中尿酸増加	8 (6.20%)	8 (6.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
C-反応性蛋白増加	8 (6.20%)	8 (6.20%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
ヘモグロビン減少	5 (3.88%)	5 (3.88%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
血小板数減少	14 (10.85%)	14 (10.85%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (13.18%)	17 (13.18%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	

MedDRA/J version(26.0)

同一ドナー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

2.1.5.4 臨床検査値の推移

2.1.5.4.1 白血球数

安全性解析対象ドナー129名における白血球数の推移を図2.1.5.4.1-1及び表2.1.5.4.1-1に示した。また、白血球数の最高値及び最低値を表2.1.5.4.1-2に示した。

本剤投与後の白血球数(平均±標準偏差、以下同様)は、4日目及び5日目の末梢血幹細胞採取前に高値(それぞれ、 $48.17 \pm 13.77 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $49.23 \pm 14.46 \times 10^3/\mu\text{L}$)を示し、それ以降は低下し、22~28日目以降の追跡期は本剤投与前と同程度に回復した。

本剤投与後の白血球数の最高値は $51.84 \pm 14.00 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、白血球数が $75 \times 10^3/\mu\text{L}$ 超、 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以下のドナー割合は6.25%(8/128名)、最大値を示したドナーにおける白血球数は $90.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。

一方、末梢血幹細胞採取後、白血球数の基準値を下回ることが報告されているが、ドナー93名における末梢血幹細胞採取後の白血球数の最低値は $16.67 \pm 16.40 \times 10^3/\mu\text{L}$ と高く、多くのドナーは、白血球数が $3.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上であった。なお、 $3.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満のドナー割合は2.15%(2/93名)、最小値を示したドナーの白血球数は $2.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。

図2.1.5.4.1-1 白血球数の推移

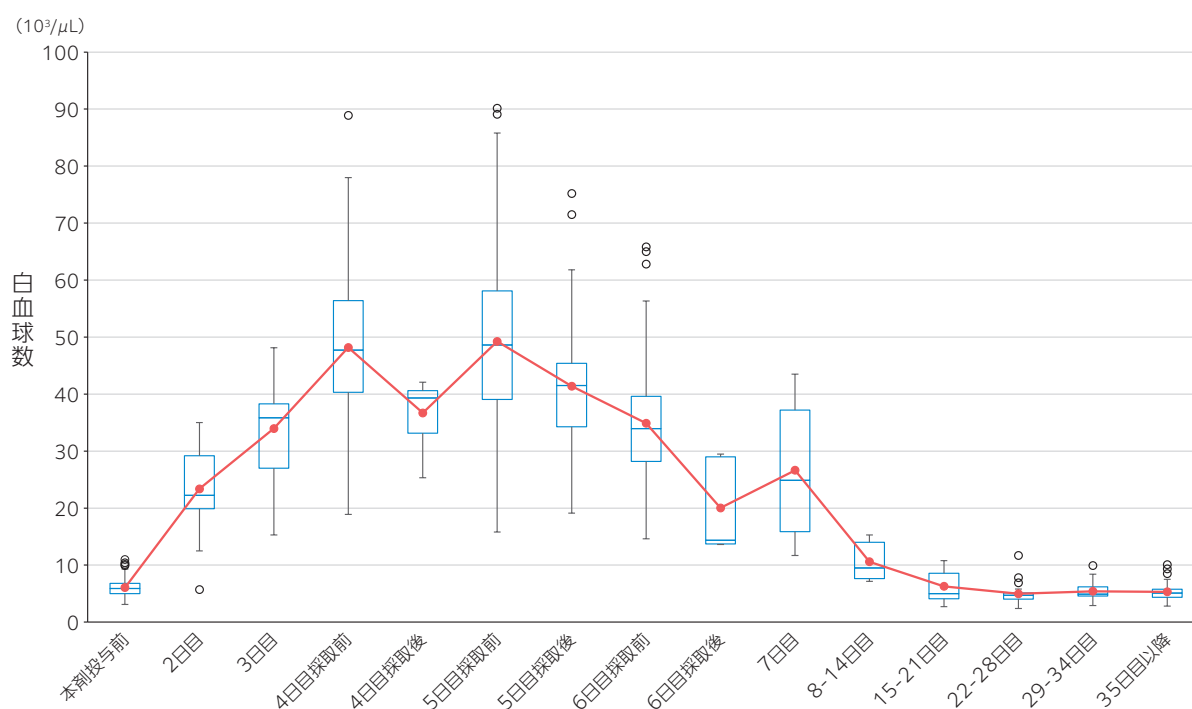


表2.1.5.4.1-1 白血球数の推移

時点 (本剤投与日から)	本剤 投与前	2日目	3日目	4日目		5日目		6日目		7日目	8-14日目	15-21日目	22-28日目	29-34日目	35日目以降
				採取前 ^a	採取後 ^b	採取前 ^a	採取後 ^b	採取前 ^a	採取後 ^b						
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	ドナー数	23	29	93	8	124	62	77	5	5	7	14	26	27	56
	平均値	23.37	33.95	48.17	36.69	49.23	41.38	34.88	20.03	26.63	10.59	6.27	4.97	5.40	5.30
	標準偏差	1.47	7.96	13.77	6.11	14.46	11.25	11.16	8.40	13.58	3.31	2.70	1.73	1.50	1.40
	最小値	3.1	15.3	18.9	25.3	15.8	19.1	14.6	13.6	11.7	7.1	2.7	2.4	2.9	2.8
	25%	5.00	27.00	40.30	33.15	39.05	34.26	28.20	13.70	15.88	7.62	4.08	4.02	4.58	4.34
	中央値	5.90	22.25	47.71	39.32	48.60	41.50	33.94	14.37	24.87	9.50	5.00	4.70	4.90	5.10
	75%	6.80	38.30	56.41	40.60	58.10	45.40	39.60	28.99	37.20	14.00	8.58	5.12	6.20	5.77
	最大値	11.0	48.1	88.9	42.1	90.2	75.2	65.8	29.5	43.5	15.3	10.8	11.7	9.9	10.1

a: 末梢血幹細胞採取前 b: 末梢血幹細胞採取後

表2.1.5.4.1-2 白血球数の最高値及び最低値

項目	区分	本剤投与前値 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		採血日 ^a (日目)	最高値 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	採血日 ^a (日目)	末梢血幹細胞 採取後の最低値 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	採血日 ^a (日目)	追跡値 ^b ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	採血日 ^a (日目)
		129	128							
安全性解析対象ドナー数		129					129			
WBC	ドナー数	129					93			34
	平均値	6.05	-7.71		51.84	4.63	16.67	18.49	5.02	46.79
	標準偏差	1.47	18.58		14.00	0.56	16.40	10.43	1.27	24.18
	最小値	3.1	-134.0		18.9	3.0	2.4	5.0	2.8	34.0
	中央値	5.90	1.00		50.05	5.00	6.63	21.00	4.97	37.50
	最大値	11.0	1.0		90.2	6.0	65.8	34.0	10.1	159.0
	≤ 50	129 (100.00)	-		64 (50.00)	-	-	-	34 (100.00)	-
	$50 < \leq 75$	0 (0.00)	-		56 (43.75)	-	-	-	0 (0.00)	-
	$75 < \leq 100$	0 (0.00)	-		8 (6.25)	-	-	-	0 (0.00)	-
	$100 <$	0 (0.00)	-		0 (0.00)	-	-	-	0 (0.00)	-
	< 1.0	-	-		-	-	0 (0.00)	-	0 (0.00)	-
	$1.0 \leq < 2.0$	-	-		-	-	0 (0.00)	-	0 (0.00)	-
	$2.0 \leq < 3.0$	-	-		-	-	2 (2.15)	-	1 (2.94)	-
	$3.0 \leq$	-	-		-	-	91 (97.85)	-	33 (97.06)	-

a: 本剤投与前から採血日までの日数 b: 末梢血幹細胞採取後の最低値の翌日以降で最後の値

2.1.5.4.2 血小板数

安全性解析対象ドナー129名における血小板数の推移を図2.1.5.4.2-1及び表2.1.5.4.2-1に示した。また、末梢血幹細胞採取後の血小板数の変動を表2.1.5.4.2-2に、観察期間中における血小板数の最低値を表2.1.5.4.2-3に示した。

本剤投与後の血小板数(平均値±標準偏差、以下同様)は、本剤投与前の $25.67 \pm 5.12 \times 10^4/\mu\text{L}$ に対し、「4日目の末梢血幹細胞採取前」は $21.16 \pm 4.87 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、更に「4日目の末梢血幹細胞採取後」は $11.85 \pm 3.71 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、「5日目の末梢血幹細胞採取後」は $12.71 \pm 3.70 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、「6日目の末梢血幹細胞採取後」は $11.12 \pm 4.33 \times 10^4/\mu\text{L}$ と低下した。その後、15~21日目には $40.30 \pm 16.35 \times 10^4/\mu\text{L}$ と一旦上昇し、29日目~34日目以降は、本剤投与前と同程度に回復した。

本剤投与前の血小板数に対する末梢血幹細胞採取日の変化量(%)は、「4日目の末梢血幹細胞採取前」-17.30±8.65%、「4日目の末梢血幹細胞採取後」-49.07±8.17%、「5日目の末梢血幹細胞採取後」-50.34±10.37%、「6日目の末梢血幹細胞採取後」-58.76±9.57%であった。

各末梢血幹細胞採取前の血小板数に対する末梢血幹細胞採取後の変化量(%)は、「4日目の末梢血幹細胞採取後」-37.44±11.72%、「5日目の末梢血幹細胞採取後」-34.57±8.14%、「6日目の末梢血幹細胞採取後」-29.02±6.65%であった。

観察期間中における血小板数の最低値は $13.62 \pm 4.71 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。また、血小板数が $7.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満に低下したドナー割合は5.47%(7/128名)であり、最も低下したドナーの血小板数は $5.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ (7日目)であった。

図2.1.5.4.2-1 血小板数の推移

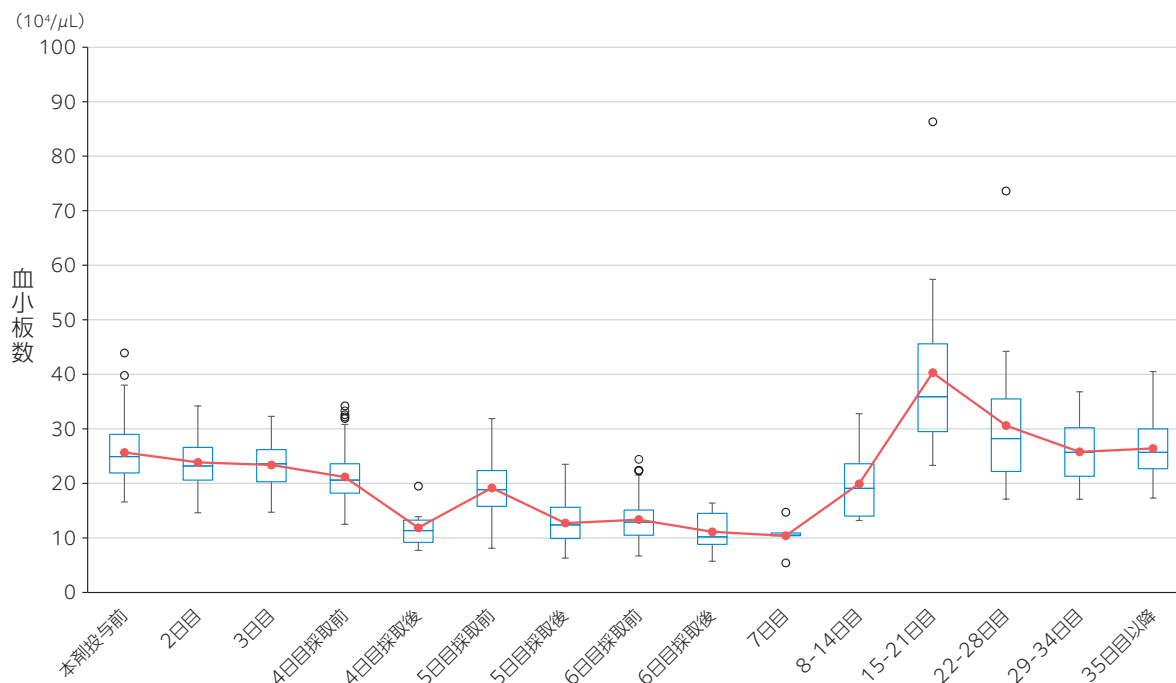


表2.1.5.4.2-1 血小板数の推移

時点 (本剤投与日から)	本剤 投与前	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目 ^a	8-14日目	15-21日目	22-28日目	29-34日目	35日目以降
		ドナー数	採取前 ^a	採取後 ^b	採取前 ^a	採取後 ^b	採取前 ^a	採取後 ^b	7日目 ^a	15-21日目	22-28日目	29-34日目
PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	129	23	29	93	124	62	5	7	14	27	27	57
平均値	25.67	23.84	23.38	21.16	19.17	12.71	10.38	19.93	40.30	30.60	25.78	26.40
標準偏差	5.12	4.42	4.28	4.87	4.90	3.70	3.31	6.66	16.35	11.30	5.28	5.18
最小値	16.6	14.6	14.7	12.5	8.1	6.3	5.4	13.2	23.3	17.1	17.1	17.3
25%	21.90	20.60	20.30	18.20	15.80	9.90	10.40	14.00	29.50	22.20	21.30	22.70
中央値	24.90	23.20	23.60	20.60	18.85	12.40	10.50	19.10	35.90	28.20	25.70	25.70
75%	29.00	26.60	26.20	23.60	22.35	15.60	14.50	23.60	45.60	35.50	30.20	30.00
最大値	43.9	34.2	32.3	34.2	31.9	23.5	16.4	32.8	86.3	73.6	36.8	40.5
5.0 \leq <7.5	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(6.45)	1(20.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
7.5 \leq <15.8	0(0.00)	1(4.35)	1(3.45)	16(17.20)	31(25.00)	44(70.97)	3(60.00)	2(28.57)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
15.8 \leq	129(100.00)	22(95.65)	28(96.55)	77(82.80)	93(75.00)	14(22.58)	1(20.00)	5(71.43)	14(100.00)	27(100.00)	27(100.00)	57(100.00)

a:末梢血幹細胞採取前

b:末梢血幹細胞採取後

表2.1.5.4.2-2 末梢血幹細胞採取後の血小板数の変動

項目	区分	本剤投与前	末梢血幹細胞採取 4日目 ^a		末梢血幹細胞採取 5日目 ^a		末梢血幹細胞採取 6日目 ^a		追跡値 ^b
			採取前	採取後	採取前	採取後	採取前	採取後	
安全性解析対象ドナー数									
PLT (×10 ⁴ /μL)									
	ドナー数	129	93	8	124	62	77	5	123
	平均値	25.67	21.16	11.85	19.17	12.71	13.36	11.12	27.78
	標準偏差	5.12	4.87	3.71	4.90	3.70	3.78	4.33	7.04
	最小値	16.6	12.5	7.7	8.1	6.3	6.7	5.7	14.7
	中央値	24.90	20.60	11.35	18.85	12.40	12.90	10.20	26.80
	最大値	43.9	34.2	19.5	31.9	23.5	24.4	16.4	57.4
	<2.5	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	2.5≤ <5.0	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	5.0≤ <7.5	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (6.45)	2 (2.60)	1 (20.00)	0 (0.00)
	7.5≤ <15.8	0 (0.00)	16 (17.20)	7 (87.50)	31 (25.00)	44 (70.97)	57 (74.03)	3 (60.00)	1 (0.81)
	15.8≤	129 (100.00)	77 (82.80)	1 (12.50)	93 (75.00)	14 (22.58)	18 (23.38)	1 (20.00)	122 (99.19)
本剤投与前の血小板数に対する変化量 (%)									
	ドナー数	-	93	8	124	62	77	5	122
	平均値	-	-17.30	-49.07	-25.28	-50.34	-48.44	-58.76	9.61
	標準偏差	-	8.65	8.17	13.56	10.37	10.95	9.57	20.74
	最小値	-	-37.8	-59.7	-59.7	-74.7	-69.0	-74.1	-49.0
	中央値	-	-17.47	-50.19	-22.97	-50.17	-48.87	-57.69	5.16
	最大値	-	0.0	-31.6	14.2	-29.3	-0.8	-49.7	81.9
末梢血幹細胞採取前の血小板数に対する変化量 (%)									
	ドナー数	-	-	8	-	62	-	5	-
	平均値	-	-	-37.44	-	-34.57	-	-29.02	-
	標準偏差	-	-	11.72	-	8.14	-	6.65	-
	最小値	-	-	-49.3	-	-52.3	-	-40.6	-
	中央値	-	-	-42.27	-	-34.35	-	-26.67	-
	最大値	-	-	-17.0	-	-13.8	-	-23.7	-

a: 本剤投与前から採血日までの日数

b: 最終末梢血幹細胞採取の翌日以降で最後の値

表2.1.5.4.2-3 観察期間中における血小板数の最低値

項目	区分	本剤投与前値 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	採血日 ^a (日)	最低値 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	採血日 ^a (日)	追跡値 ^b ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	採血日 ^a (日)
安全性解析対象トナ一数			129		129		
PLT	トナ一数		129		128		123
	平均値	25.67	-7.7	13.62	5.5	27.78	35.4
	標準偏差	5.12	18.6	4.71	0.8	7.04	16.3
	最小値	16.6	-134	5.4	4	14.7	7
	中央値	24.90	1.0	12.85	5.0	26.80	34.0
	最大値	43.9	1	31.9	10	57.4	159
	2.5 \leq <5.0	-	-	0 (0.00)	-	-	-
	5.0 \leq <7.5	-	-	7 (5.47)	-	-	-
	7.5 \leq <15.8	-	-	86 (67.19)	-	-	-
	15.8 \leq	-	-	35 (27.34)	-	-	-

a:本剤投与前から採血日までの日数

b:最低値の翌日以降で最後の値

2.1.5.5 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項の定義を表2.1.5.5-1に示した。

表2.1.5.5-1 安全性検討事項の定義

リスク分類	安全性検討事項	定義
重要な特定されたリスク	間質性肺疾患	「間質性肺疾患(SMQ)」(狭域)
	脾腫・脾破裂	肝脾腫大、脾腫
	ショック・アナフィラキシー関連事象	「アナフィラキシー反応(SMQ)」(狭域)
	急性呼吸窮迫症候群	SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」から急性呼吸窮迫症候群に関連する事象を抽出(急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、呼吸不全)
	毛細血管漏出症候群	SOC「血管障害」から毛細血管漏出症候群に関連する事象を抽出(毛細血管漏出症候群)
	骨痛・背部痛等の関連事象	SOC「筋骨格系および結合組織障害」から骨痛・背部痛に関連する事象を抽出(背部痛、骨痛、顎痛、仙骨痛)
	Sweet症候群	SOC「皮膚および皮下組織障害」からSweet症候群に関連する事象を抽出(急性熱性好中球性皮膚症、好中球性皮膚症)
	皮膚血管炎	SOC「皮膚および皮下組織障害」から皮膚血管炎に関連する事象を抽出(皮膚血管炎、蕁麻疹様血管炎)
	大型血管炎	SOC「血管障害」から大型血管炎に関連する事象を抽出(大動脈炎、動脈炎、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、大動脈壁肥厚、血管炎、動脈壁肥厚)
重要な潜在的リスク	重篤な血小板減少	「造血障害による血小板減少症(SMQ)」(狭域)
重要な不足情報	末梢血幹細胞採取後の安全性	末梢血幹細胞採取後、28日以内における安全性プロファイルを検討する。

2.1.5.5.1 安全性検討事項の有害事象及び副作用の要約

安全性検討事項の有害事象の要約を表2.1.5.5.1-1に示した。なお、有害事象の発現が認められなかった安全性検討事項については表中に含んでいない。

「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象発現割合は58.91%(76/129名)で、発現件数は77件(すべて非重篤)であった。重症度は「軽度」61件及び「中等度」16件、本剤との因果関係はすべて「関連あり」であった。本剤投与開始から発現までの日数(平均値±標準偏差、以下同様)は 2.6 ± 1.1 日であった。転帰は「回復」63件及び「軽快」14件、回復又は軽快までの日数は 5.5 ± 4.5 日であった。併用薬は「無」12件及び「有」65件であった。

「大型血管炎」に該当する有害事象発現割合は0.78%(1/129名)で、発現件数は1件(重篤)であった。重症度は「高度」、本剤との因果関係は「関連あり」であった。本剤投与開始から発現までの日数は12日であった。転帰は「回復」、回復までの日数は148日であった。併用薬は「有」であった。

「重篤な血小板減少」に該当する有害事象発現割合は13.18%(17/129名)で、発現件数は17件(すべて非重篤)であった。重症度はすべて「軽度」、本剤との因果関係は「関連なし」3件及び「関連あり」14件であった。本剤投与開始から発現までの日数は 5.2 ± 0.4 日であった。転帰はすべて「回復」、回復までの日数は 29.4 ± 8.2 日であった。併用薬はすべて「無」であった。

「末梢血幹細胞採取後の安全性」に該当する有害事象発現割合は10.85%(14/129名)で、発現件数は26件(重篤2件、非重篤24件)であった。重症度は「軽度」22件、「中等度」及び「高度」各2件、本剤との因果関係は「関連なし」3件、「関連あり」19件及び「不明」4件であった。本剤投与開始から発現までの日数は 11.8 ± 14.7 日であった。転帰は「回復」21件、「軽快」4件及び「未回復」1件、回復又は軽快までの日数は 31.8 ± 35.5 日であった。併用薬の使用は「無」17件及び「有」9件であった。

また、安全性検討事項に該当する副作用の発現状況の比較(本調査及び本剤承認時までの国内臨床試験)を表2.1.5.5.1-2に示した。

安全性検討事項ごとの比較結果については、2.1.5.5.2、2.1.5.5.3及び2.1.5.5.4項に記載した。

表2.1.5.5.1-1 安全性検討事項の有害事象の要約

区分	全有害事象	骨痛・背部痛等の 関連事象	大型血管炎	重篤な血小板減少	末梢血幹細胞採取後の 安全性
安全性解析対象ドナー数	129	129	129	129	129
有害事象発現例数 ^a	89 (68.99)	76 (58.91)	1 (0.78)	17 (13.18)	14 (10.85)
有害事象発現件数	236	77	1	17	26
重症度					
軽度	199 (84.32)	61 (79.22)	0 (0.00)	17 (100.00)	22 (84.62)
中等度	35 (14.83)	16 (20.78)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (7.69)
高度	2 (0.85)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	2 (7.69)
重篤性					
非重篤	233 (98.73)	77 (100.00)	0 (0.00)	17 (100.00)	24 (92.31)
重篤	3 (1.27)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	2 (7.69)
本剤との因果関係					
関連なし	11 (4.66)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (17.65)	3 (11.54)
関連あり	218 (92.37)	77 (100.00)	1 (100.00)	14 (82.35)	19 (73.08)
不明	7 (2.97)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (15.38)
本剤以外の要因					
無	201 (85.17)	76 (98.70)	1 (100.00)	5 (29.41)	16 (61.54)
有	35 (14.83)	1 (1.30)	0 (0.00)	12 (70.59)	10 (38.46)
本剤投与開始から 発現までの日数[日]					
件数	236	77	1	17	26
平均値	4.3	2.6	12.0	5.2	11.8
標準偏差	5.6	1.1	-	0.4	14.7
最小値	1	1	12	5	6
中央値	4.0	2.0	12.0	5.0	7.0
最大値	75	7	12	6	75

表2.1.5.5.1-1 安全性検討事項の有害事象の要約 (続き)

区分	全有害事象	骨痛・背部痛等の 関連事象	大型血管炎	重篤な血小板減少	末梢血幹細胞採取後の 安全性
安全性解析対象ドナー数	129	129	129	129	129
有害事象発現例数 ^a	89 (68.99)	76 (58.91)	1 (0.78)	17 (13.18)	14 (10.85)
有害事象発現件数	236	77	1	17	26
転帰					
回復	201 (85.17)	63 (81.82)	1 (100.00)	17 (100.00)	21 (80.77)
軽快	34 (14.41)	14 (18.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (15.38)
未回復	1 (0.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.85)
回復したか ^b 後遺症あり	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
本事象による死亡	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
転帰回復又は軽快まで の日数[日]					
件数 ^b	235	77	1	17	25
平均値	16.2	5.5	148.0	29.4	31.8
標準偏差	19.8	4.5	-	8.2	35.5
最小値	1	1	148	17	2
中央値	7.0	4.0	148.0	30.0	16.0
最大値	148	24	148	49	148
併用薬					
無	131 (55.51)	12 (15.58)	0 (0.00)	17 (100.00)	17 (65.38)
有	105 (44.49)	65 (84.42)	1 (100.00)	0 (0.00)	9 (34.62)

MedDRA/J version(26.0)

a: 割合算出のための分母は安全性解析対象ドナー(それ以外の割合算出のための分母は各カテゴリーの有害事象発現件数)

b: 回復、軽快のみの件数

表2.1.5.5.1-2 安全性検討事項に該当する副作用の発現状況の比較（本調査及び本剤承認時までの国内臨床試験）

安全性検討事項	本調査		承認時 ^a	
	副作用全体 発現ドナー数(発現割合)	重篤 発現ドナー数(発現割合)	副作用全体 発現ドナー数(発現割合)	重篤 発現ドナー数(発現割合)
安全性解析対象ドナー数	129		35	
重要な特定されたリスク	-	-	-	-
骨痛・背部痛等の関連事象 ^b	76 (58.91%)	0 (0.00%)	27 (77.14%)	0 (0.00%)
大型血管炎 ^c	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
重要な潜在的リスク	-	-	-	-
重篤な血小板減少 ^d	14 (10.85%)	0 (0.00%)	25 (71.43%)	0 (0.00%)
重要な不足情報	-	-	-	-
末梢血幹細胞採取後の安全性 ^e	14 (10.85%)	1 (0.78%)	-	-

MedDRA/J version(26.0)

a:125-101試験(健康成人を対象としたKR125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)

b:背部痛・骨痛

c:大動脈炎

d:MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症(狭義)」に含まれるPT

e:末梢血幹細胞採取後に発現した事象

2.1.5.5.2 重要な特定されたリスク

2.1.5.5.2.1 骨痛・背部痛等の関連事象

2.1.5.5.1項に記載したとおり、「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する有害事象については、本剤との因果関係はすべて「関連あり」であったことから、本項では副作用として記載した。

「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する副作用の発現状況を表2.1.5.5.2.1-1に示した。

「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する副作用発現割合は58.91%(76/129名)で、すべて非重篤であった。

PT別の副作用発現割合は、「背部痛」35.66%(46/129名)及び「骨痛」24.03%(31/129名)であった。

重症度別の副作用発現割合は、「背部痛」は「軽度」25.58%(33/129名)及び「中等度」10.08%(13/129名)であり、「骨痛」は「軽度」21.71%(28/129名)及び「中等度」2.33%(3/129名)であった。

発現時の投与量はすべて「7.2mg」であった。

副作用発現時期(本剤投与開始から発現までの日数)は、「背部痛」は「末梢血幹細胞採取前」41名、「末梢血幹細胞採取日」4名及び「末梢血幹細胞採取後(28日以内)」1名であり、「骨痛」は「末梢血幹細胞採取前」30名及び「不明」1名であった。

転帰は、「背部痛」は「回復」38名「軽快」8名であり、「骨痛」は「回復」25名「軽快」6名であった。

本剤承認時までの国内臨床試験における「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する副作用発現割合は77.14%(27/35名)であった(表2.1.5.5.1-2)。

PT別の副作用発現割合は、「背部痛」77.14%(27/35名)及び「骨痛」0.00%(0/35名)であった。

本調査における副作用発現割合が、承認時までの副作用発現割合より5.00%以上高かった副作用は、「骨痛」[承認時0.00%(0/35名)、本調査24.03%(31/129名)]であった(表2.1.5.2-1)。

表2.1.5.5.2.1-1 「骨痛・背部痛等の関連事象」に該当する副作用の発現状況

重症度	副作用			重篤な副作用					
	全体	軽度	中等度	高度	全体	軽度	中等度	高度	
安全性解析対象ドナー数	129							129	
発現ドナー数	76	61	15	0	0	0	0	0	
発現割合	58.91%	47.29%	11.63%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	
種類	種類別発現ドナー数 (発現割合)								
筋骨格系および結合組織障害	76 (58.91%)	61 (47.29%)	15 (11.63%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
背部痛	46 (35.66%)	33 (25.58%)	13 (10.08%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
骨痛	31 (24.03%)	28 (21.71%)	3 (2.33%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	

MedDRA/J version(26.0)

同一ドナー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

2.1.5.5.2.1.1 骨痛・背部痛等の関連事象に対する鎮痛薬の使用状況

安全性解析対象ドナー129名における骨痛・背部痛等の関連事象に対する鎮痛薬の使用状況を表2.1.5.5.2.1.1-1に示した。

併用薬の使用は、「無」23.26%(30/129名)及び「有」76.74%(99/129名)であった。併用薬「有」のうち、骨痛・背部痛等の関連事象及び骨痛予防・発熱予防に対する処方「有」は85.86%(85/99名)であった。処方された鎮痛薬の内訳は、「アセトアミノフェン」41.18%(35/85名)、「ロキソプロフェンナトリウム水和物」40.00%(34/85名)、「アセトアミノフェン・ロキソプロフェンナトリウム水和物」17.65%(15/85名)及び「アセトアミノフェン・ロキソプロフェンナトリウム水和物・ケトプロフェン」1.18%(1/85名)であった。なお、3剤の処置を必要とされた1名は、中等度の背部痛(本剤投与後3～5日目に発症)に対し、アセトアミノフェン(本剤投与後3～5日目の投与)に加え、5日目にロキソプロフェンナトリウム水和物及びケトプロフェン(外用剤)が追加投与された。

表2.1.5.5.2.1.1-1 骨痛・背部痛等の関連事象に対する鎮痛薬の使用状況

項目	区分	全体(%)
安全性解析対象ドナー数	—	129
併用薬	無	30 (23.26)
	有	99 (76.74)
骨痛・背部痛等の関連事象及び骨痛・発熱予防に対する処方	無	14 (14.14)
	有	85 (85.86)
内訳	アセトアミノフェン	35 (41.18)
	ロキソプロフェンナトリウム水和物	34 (40.00)
	アセトアミノフェン・ロキソプロフェンナトリウム水和物	15 (17.65)
	アセトアミノフェン・ロキソプロフェンナトリウム水和物・ケトプロフェン	1 (1.18)
投与開始日 ^a	本剤投与前	0 (0.00)
	本剤投与1日目	20 (23.53)
	本剤投与2日目	28 (32.94)
	本剤投与3日目	19 (22.35)
	本剤投与4日目	13 (15.29)
	本剤投与5日目	4 (4.71)
	本剤投与6日目	0 (0.00)
	本剤投与7日目以降	1 (1.18)
投与日数 ^{bc}	1-2日	32 (37.65)
	3-4日	27 (31.76)
	5-6日	19 (22.35)
	7日以上 ^d	7 (8.24)

a: 複数薬剤を使用した場合、最も早い開始日で判定

b: 本剤投与前から投与の場合、本剤投与日からの日数を算出

c: 複数薬剤を使用した場合、実投与日数の合算(期間中に未服用日数がある場合は含めない)

d: 継続中の場合、7日以上に含む

2.1.5.5.2.2 大型血管炎

2.1.5.5.1項に記載したとおり、「大型血管炎」に該当する有害事象については、本剤との因果関係は「関連あり」であったことから、本項では副作用として記載した。

「大型血管炎」に該当する副作用は、「大動脈炎」1名(重篤)であった。

大動脈炎を発現したドナーの経過及び臨床検査値推移を、表2.1.5.5.2.2-1及び表2.1.5.5.2.2-2に示した。

45歳の男性ドナーで、鎖骨骨折及び憩室炎の既往を有しており、合併症はなかった。本剤(7.2mg)投与開始11日後に「大動脈炎」を発現し、同日にプレドニゾロン投与を開始した。プレドニゾロンを約4ヵ月間投与し、プレドニゾロン投与終了28日後(発現147日後)に回復した。

本剤承認時までの国内臨床試験における「大動脈炎」に該当する副作用発現割合は0.00%(0/35名)であった(表2.1.5.5.1-2)。

表2.1.5.5.2.2-1 大動脈炎を発現したドナーの経過

ドナー背景	性別:男 年齢(歳):45 身長(cm):168.7 体重(kg):86 BMI(kg/m ²):30.2	血圧:140/92(-d6) 既往歴:鎖骨骨折、憩室炎 合併症:無 薬剤アレルギー歴:抗生物質製剤(症状:発熱)												
経過	<p>d1:ジールスタ投与 d3:入院 d4:末梢血幹細胞採取 d5:退院 d7:38.7℃の「発熱(中等度)」発症 d8:レボフロキサシン水和物(8~12日目) d12:入院、CRP36.09 mg/dL、発熱は回復(36.7℃) CT(胸部-下腹部):【所見】腹部大動脈壁が若干目立つ、病的所見と断定できない、発熱が長期化するようであれば、大動脈炎の可能性も視野に精査 →「大動脈炎(高度)」発症、プレドニゾロン(開始用量:1mg/kg/日)(12~131日目) d13:超音波検査:【検査結果】両側膨隆部壁肥厚 Finding【頸動脈】(両側膨隆部に限局したIMCの肥厚。膨隆部の壁肥厚は炎症による可能性) d16:超音波検査:【検査結果】大動脈炎疑い 【Finding】腹部大動脈に明らかな異常所見なし d17:超音波検査: 【検査結果】明らかな側頭動脈炎を示唆する所見は指摘できない 【Finding】両側側頭動脈本幹~前頭枝、頭頂枝に壁肥厚なく、compression signも指摘できない d26:退院 d61:CT(頸部-下腹部):【所見】腹部大動脈壁の肥厚は前回から改善 d159:CT(頸部-下腹部):【所見】腹部大動脈壁に異常所見なし →大動脈炎:回復 d33:「便秘(軽度)」、「ざ瘡(軽度)」発症、発症後99日目に回復(本剤との因果関係:関連なし、本剤以外の要因:ステロイド) d75:「高血圧(軽度)」発症(150/104)、発症後85日目は未回復(d159:187/116) (本剤との因果関係:不明、本剤以外の要因:もともと健診で指摘)</p> <p>【プレドニゾロンの投与量】</p> <table border="0"> <tr> <td>d12-18:1mg/kg/day</td> <td>d55-61:20mg/body/day</td> </tr> <tr> <td>d19-25:70mg/body/day</td> <td>d62-89:15mg/body/day</td> </tr> <tr> <td>d26-33:60mg/body/day</td> <td>d90-103:10mg/body/day</td> </tr> <tr> <td>d34-40:50mg/body/day</td> <td>d104-117:5mg/body/day</td> </tr> <tr> <td>d41-47:40mg/body/day</td> <td>d118-131:5mg/body/day(隔日)</td> </tr> <tr> <td>d48-54:30mg/body/day</td> <td></td> </tr> </table>		d12-18:1mg/kg/day	d55-61:20mg/body/day	d19-25:70mg/body/day	d62-89:15mg/body/day	d26-33:60mg/body/day	d90-103:10mg/body/day	d34-40:50mg/body/day	d104-117:5mg/body/day	d41-47:40mg/body/day	d118-131:5mg/body/day(隔日)	d48-54:30mg/body/day	
d12-18:1mg/kg/day	d55-61:20mg/body/day													
d19-25:70mg/body/day	d62-89:15mg/body/day													
d26-33:60mg/body/day	d90-103:10mg/body/day													
d34-40:50mg/body/day	d104-117:5mg/body/day													
d41-47:40mg/body/day	d118-131:5mg/body/day(隔日)													
d48-54:30mg/body/day														

表2.1.5.5.2.2-2 大動脈炎を発現したドナーの臨床検査値推移

日数 ¹⁾	-25	3	4	5	8	12	13	15	18	22	25	33	40	47	54	61	75	89	103	117	131	145	159
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.2	38.1	40.2	29.8	20.6	14	14.4	18.6	10.8	9.6	11.7	9.9	8.5	8.3	7.8	8.9	9.4	11.1	9.3	7.2	5.4	4.9	5.1
PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	292	241	241	133	128	328	399	548	863	888	736	257	173	198	256	265	294	354	318	301	406	297	306
CRP (mg/dL)	0.16	0.57	1.03	1.04	6.7	36.09	35.74	12.08	4.01	0.31	0.09	0.04	0.03	<0.03	<0.03	0.04	0.16	0.47	0.30	0.60	0.08	0.08	0.07
ESR (mm)						104			67		4	2	2	1	1		0.15	0.47					
IL-6 (pg/mL)							49.66				<1.5								3.93				3.59

1) 本剤投与開始日をday1とした

2.1.5.5.3 重要な潜在的リスク

2.1.5.5.3.1 重篤な血小板減少

2.1.5.5.1項に記載したとおり、「重篤な血小板減少」に該当する有害事象発現割合は13.18% (17/129名)、副作用発現割合は10.85%(14/129名)であったが、いずれも「非重篤」として報告された。

PT別の副作用発現割合は、「血小板数減少」10.85%(14/129名)であった。

本剤承認時までの国内臨床試験における「重篤な血小板減少」に該当する副作用発現割合は71.43%(25/35名)であった(表2.1.5.5.1-2)。

PT別の副作用発現割合は、「血小板数減少」71.43%(25/35名)であった。

2.1.5.5.4 重要な不足情報

2.1.5.5.4.1 末梢血幹細胞採取後の安全性

2.1.5.5.1項に記載したとおり、「末梢血幹細胞採取後の安全性」に該当する有害事象発現割合は10.85%(14/129名)で、発現件数は26件(重篤2件、非重篤24件)であり、副作用発現割合は10.85%(14/129名)で、発現件数は23件(重篤2件、非重篤21件)であった。

PT別の副作用発現割合は、「血小板数減少」2.33%(3/129名)、「悪心」及び「血中尿酸増加」各1.55%(2/129名)、「C-反応性蛋白増加」、「肝機能異常」、「関節痛」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中アルブミン減少」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「倦怠感」、「高血圧」、「大動脈炎」、「痛風」、「背部痛」、「発疹」、「発熱」、「薬物性肝障害」、「嘔吐」及び「蕁麻疹」各0.78%(1/129名)であった。

本剤承認時までの国内臨床試験において末梢血幹細胞採取は実施していなかったことから、「末梢血幹細胞採取後の安全性」に該当する副作用発現割合は0.00%(0/35名)であった(表2.1.5.5.1-2)。

GLS1073
2024年2月作成

製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2