

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

CXCR4 ケモカイン受容体拮抗剤

モンビル[®]皮下注24mg

mozobil[®]

プレリキサホル製剤

剤 形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル（1.2mL）中プレリキサホル24mg含有
一般名	和名：プレリキサホル（JAN） 洋名：Plerixafor（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2016年（平成28年）12月19日 薬価基準収載年月日：2017年（平成29年）2月15日 発売年月日：2017年（平成29年）2月22日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2017年2月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」が公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	3	
(1) 和名	3	
(2) 洋名	3	
(3) 名称の由来	3	
2. 一般名	3	
(1) 和名(命名法)	3	
(2) 洋名(命名法)	3	
(3) ステム	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名(命名法)	3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	
7. CAS登録番号	4	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	5	
(1) 外観・性状	5	
(2) 溶解性	5	
(3) 吸湿性	5	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	
(5) 酸塩基解離定数	5	
(6) 分配係数	5	
(7) その他の主な示性値	5	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
3. 有効成分の確認試験法	5	
4. 有効成分の定量法	5	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	
2. 製剤の組成	6	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	
(2) 添加物	6	
(3) 電解質の濃度	6	
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	
(5) その他	6	
3. 注射剤の調製法	6	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	
6. 溶解後の安定性	7	
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	
8. 生物学的試験法	7	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	
11. 力価	7	
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	
14. その他	8	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	9	
2. 用法及び用量	9	
3. 臨床成績	12	
(1) 臨床データパッケージ	12	
(2) 臨床効果	14	
(3) 臨床薬理試験	16	
(4) 探索的試験	19	
(5) 検証的試験	22	
1) 無作為化並行用量反応試験	22	
2) 比較試験	23	
3) 安全性試験	29	
4) 患者・病態別試験	29	
(6) 治療的使用	32	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	32	
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	32	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33	
2. 薬理作用	33	
(1) 作用部位・作用機序	33	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	33	
(3) 作用発現時間・持続時間	42	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	43	
(1) 治療上有効な血中濃度	43	
(2) 最高血中濃度到達時間	43	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	43	
(4) 中毒域	44	
(5) 食事・併用薬の影響	45	
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	45	
2. 薬物速度論的パラメータ	45	
(1) 解析方法	45	
(2) 吸収速度定数	45	
(3) バイオアベイラビリティ	45	
(4) 消失速度定数	45	

(5) クリアランス	46
(6) 分布容積	46
(7) 血漿蛋白結合率	46
3. 吸収	46
4. 分布	46
(1) 血液－脳関門通過性	46
(2) 血液－胎盤関門通過性	46
(3) 乳汁への移行性	46
(4) 髄液への移行性	47
(5) その他の組織への移行性	47
5. 代謝	47
(1) 代謝部位及び代謝経路	47
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	48
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	48
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	48
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	48
6. 排泄	48
(1) 排泄部位及び経路	48
(2) 排泄率	48
(3) 排泄速度	48
7. トランスポーターに関する情報	48
8. 透析等による除去率	48
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	
1. 警告内容とその理由	49
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	49
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	49
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	49
5. 慎重投与内容とその理由	49
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	50
7. 相互作用	50
(1) 併用禁忌とその理由	50
(2) 併用注意とその理由	50
8. 副作用	51
(1) 副作用の概要	51
(2) 重大な副作用と初期症状	51
(3) その他の副作用	52
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	53
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	59
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	59
9. 高齢者への投与	60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	60
11. 小児等への投与	61
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
13. 過量投与	61

14. 適用上の注意	61
15. その他の注意	62
16. その他	62

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	63
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	63
(2) 副次的薬理試験	63
(3) 安全性薬理試験	64
(4) その他の薬理試験	66
2. 毒性試験	66
(1) 単回投与毒性試験	66
(2) 反復投与毒性試験	67
(3) 生殖発生毒性試験	67
(4) その他の特殊毒性	68

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	70
2. 有効期間又は使用期限	70
3. 貯法・保存条件	70
4. 薬剤取扱い上の注意点	70
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	70
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	70
(3) 調剤時の留意点について	70
5. 承認条件等	70
6. 包装	71
7. 容器の材質	71
8. 同一成分・同効薬	71
9. 国際誕生年月日	71
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	71
11. 薬価基準収載年月日	71
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	71
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	71
14. 再審査期間	71
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	72
16. 各種コード	72
17. 保険給付上の注意	72

XI. 文献

1. 引用文献	73
2. その他の参考文献	74

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	75
2. 海外における臨床支援情報	76

XIII. 備考

その他の関連資料	78
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モゾビル®皮下注 24mg（一般名：プレリキサホル、以下「モゾビル」）は、Johnson Matthey plc 社により合成された低分子のビスクラム誘導体であり、ケモカイン受容体 CXCR4 に対して可逆的かつ選択的に拮抗し、その特異的リガンドである間質細胞由来因子-1（SDF-1）の結合を阻害することにより、骨髄から末梢血中への造血幹細胞の動員を促進すると考えられる。

海外において、健康成人を対象としたモゾビル投与の第 I 相臨床試験が実施され、さらに、多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象としたモゾビル単独投与及びモゾビル/顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤併用投与の第 I 相臨床試験が実施された。その後、多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象としたモゾビル/G-CSF 製剤併用投与の第 III 相臨床試験が実施され、有効性と安全性が検討された。

モゾビルは、米国では「G-CSF との併用で、非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫の患者で、造血幹細胞の採取及びそれに続く自家移植を実施する目的で造血幹細胞を末梢血へ動員する」の適応にて 2008 年に、欧州では「G-CSF との併用で、細胞動員不良のリンパ腫及び多発性骨髄腫の成人患者で、造血幹細胞の採取及びそれに続く自家移植を実施する目的で造血幹細胞を末梢血へ動員する」の適応にて 2009 年に承認を取得している。

本邦においては、2009 年 6 月の未承認薬使用問題検討会議で、「国内での治験が早期に開始されるべき」と結論付けられ、臨床試験が実施された。その後、多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第 II 相臨床試験及び海外第 III 相臨床試験を主たる臨床試験成績として、承認申請を行った。

モゾビルは 2015 年 12 月に希少疾病用医薬品として指定を受け、2016 年 12 月に「自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進」を効能又は効果として、製造販売が承認された。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. モゾビルは CXCR4 ケモカイン受容体拮抗剤である。
2. モゾビルは低分子化合物であり、CXCR4 に結合し、CXCR4 と SDF-1 との結合を阻害することにより、骨髄から末梢血中への造血幹細胞の動員を促進すると考えられている。(33～42 頁)
3. 自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進において、G-CSF 製剤との併用による有効性・安全性が審査され承認された。(12～31 頁)
4. 多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、末梢血幹細胞採取 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF 製剤併用群で 5/7 例、到達までの日数(中央値)は 2.0 日であった。また、末梢血幹細胞採取 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF 製剤併用群で 7/7 例、到達までの日数(中央値)は 1 日であった。(14, 19～20 頁)

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、末梢血幹細胞採取 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF 製剤併用群で 9/16 例 (56.3%)、到達までの日数(中央値)は 3.5 日であった。また、末梢血幹細胞採取 4 日以内で CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF 製剤併用群で 15/16 例 (93.8%)、到達までの日数(中央値)は 1 日であった。(15, 21～22 頁)

5. 多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、末梢血幹細胞採取 2 日以内で CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF 製剤併用群で 106/148 例 (71.6%)、到達までの日数(中央値)は 1.0 日であった。(14, 23～26 頁)

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、末梢血幹細胞採取 4 日以内で CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、モゾビル/G-CSF 製剤併用群で 89/150 例 (59.3%)、到達までの日数(中央値)は 3.0 日であった。(15, 26～29 頁)

6. 多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験で、モゾビルと G-CSF 製剤を併用投与した 7 例中 6 例 (85.7%) に副作用が認められた。副作用は、背部痛 5 例 (71.4%)、頭痛及び下痢各 2 例(28.6%)、動悸、腹部不快感、腹痛、関節痛、筋骨格痛及び四肢痛各 1 例 (14.3%) であった。(承認時)

多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、モゾビルと G-CSF 製剤を併用投与した 147 例中 95 例(64.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑 30 例(20.4%)、下痢 27 例 (18.4%)、悪心 24 例 (16.3%)、骨痛 14 例 (9.5%)、疲労 12 例 (8.2%)、錯感覚 11 例 (7.5%) 等であった。(承認時)

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験で、モゾビルと G-CSF 製剤を併用投与した 16 例中 12 例 (75.0%) に副作用が認められた。副作用は、背部痛 9 例 (56.3%)、下痢及び悪心各 3 例 (18.8%)、頭痛及び関節痛各 2 例 (12.5%)、高尿酸血症、潮紅、ほてり、口の感覚鈍麻、門脈ガス血症、注射部位そう痒感、疲労、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加及び血小板数減少各 1 例 (6.3%) であった。(承認時)

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、モゾビルと G-CSF 製剤を併用投与した 150 例中 98 例 (65.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 56 例 (37.3%)、注射部位紅斑 44 例 (29.3%)、悪心 26 例 (17.3%)、頭痛 16 例 (10.7%)、骨痛 14 例 (9.3%)、注射部位そう痒感 12 例 (8.0%)、錯感覚 10 例 (6.7%) 等であった。(承認時)

重大な副作用としては、ショック、アナフィラキシー、脾腫、脾破裂が報告されている。

(51～59 頁)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

モゾビル®皮下注 24 mg

(2) 洋名

Mozobil®

(3) 名称の由来

動員を意味する "mobilization" に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

プレリキサホル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

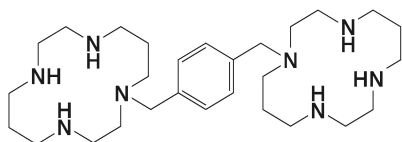
Plerixafor (JAN)

plerixafor (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{28}H_{54}N_8$

分子量 : 502.78

5. 化学名 (命名法)

日本名 :

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

英名 :

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

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

GZ316455、AMD3100、P104、FP0063

7. CAS 登録番号

110078-46-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の固体

(2) 溶解性

エタノール（99.5）又はメタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸着相では相対湿度 70%以上で四水和物の生成に伴う吸湿を認め、脱着相では相対湿度 20%以下で水分の脱着を認めた。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：131.5℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：11.49±0.07～2.32±0.04

(6) 分配係数

Log P = 0.94（1-オクタノール/水）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃/ 60±5%RH	60 ヶ月	ポリエチレン袋（二重）＋ アルミニウム袋（乾燥剤入り） ＋ポリエチレン容器	60 ヶ月間安定であった
加速試験	40±2℃/ 75±5%RH	9 ヶ月		9 ヶ月間安定であった
苛酷試験（光）	120 万 lx・hr 及び 200W・h/m ² 以上		ガラスシャーレ （開放系）	安定であった

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィーにより確認する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

表IV-1. モズビル皮下注 24mg バイアル

販 売 名	モズビル皮下注 24 mg	
成 分		1 バイアル (1.2 mL) 中の分量
有 効 成 分	プレリキサホル	24 mg
剤 形	注射剤	
性 状	無色～淡黄色澄明の液	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 6.0～7.5

浸透圧比 (生理食塩液に対する比) : 約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 バイアル (1.2 mL) 中にプレリキサホル 24 mg を含有する

(2) 添加物

等張化剤 (塩化ナトリウム)、pH 調節剤 2 成分 (塩酸、水酸化ナトリウム)

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃/ 60±5%RH	60 ヶ月	ガラスバイアル +ゴム栓	60 ヶ月間安定であった
加 速 試 験	40±2℃/ 75±5%RH	6 ヶ月		6 ヶ月間安定であった
苛酷試験(光)	120 万 lx·hr 及び 200 W·h/m ² 以上			安定であった

試験項目：性状、確認試験、純度試験、pH、浸透圧、不溶性微粒子、含量等

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィーにより確認する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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

〈解説〉

本剤の効能又は効果は、多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象に、本剤と G-CSF 製剤併用時の有効性及び安全性を検討した国内外の臨床試験成績に基づき設定した。

それぞれの試験成績については、本剤の添付文書の【臨床成績】の項にその概要を記載している。

本剤の投与に際しては、これらの内容を十分に理解した上で、適応患者を選択することが重要である。「V-3-(2)臨床効果」の項参照。

2. 用法及び用量

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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与は、G-CSF 製剤を 4 日間連日投与した後、各末梢血幹細胞採取実施 9～12 時間前に行う。なお、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 本剤の投与期間は 4 日間までを目安とすること。
- (3) 中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CLcr）50mL/分以下）のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[【薬物動態】の項参照]

〈解説〉

- (1) 本注意事項は、国内外の臨床試験での用法及び用量とその試験成績に基づいて設定した。

なお、G-CSF 製剤など併用する薬剤の添付文書に記載されている注意事項も十分熟読した上で使用すること。

本剤投与までの G-CSF 製剤導入期間

多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験では 3 日間と 4 日間の使用経験があるものの、3 日間使用した患者数が限定されることから、海外第Ⅲ相試験では G-CSF 製剤を 4 日間導入後、G-CSF 製剤との併用により、本剤 0.24mg/kg を投与した。その結果、この用法により G-CSF 製剤/プラセボ投与による動員に比べ、より多くの患者において移植のための十分な細胞を動員できることが確認された。国内第Ⅱ相試験においても同様に、G-CSF 製剤 4 日間の導入で実施し、良好な治療成績を示したことから、本剤の投与は G-CSF 製剤を 4 日間連日投与した後にすることと設定した。なお、いずれの臨床試験においても G-CSF 製剤の投与は午前中に行われた。

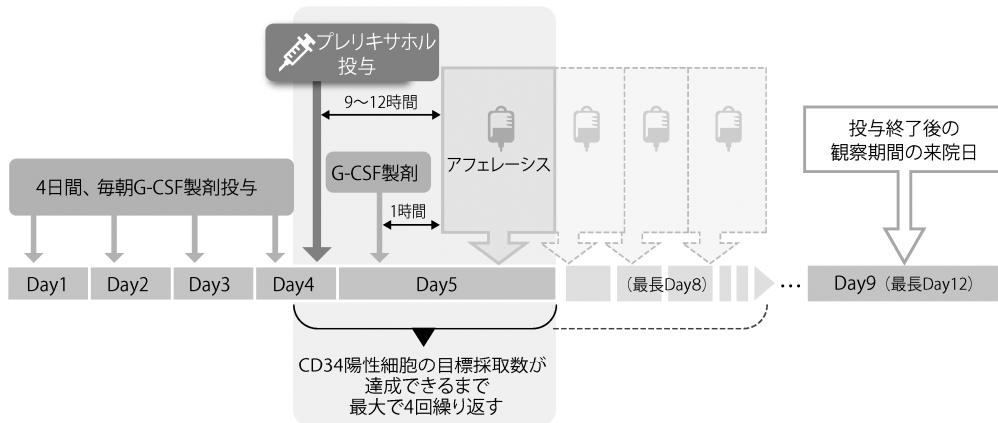
V. 治療に関する項目

末梢血幹細胞採取実施と本剤の投与時期

多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験では、G-CSF 製剤による動員 4 日目の夜（末梢血幹細胞採取の 10～11 時間前）に本剤又はプラセボを投与し、5 日目の朝（末梢血幹細胞採取の 60 分前）に G-CSF 製剤を投与した。

多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験では、海外第Ⅲ相試験とほぼ同様の投与スケジュールで実施されたが、本剤と G-CSF 製剤の投与時間の規定は国内試験の方がやや広く、G-CSF 製剤による動員 4 日目の夜（末梢血幹細胞採取の 9～12 時間前）に本剤を投与し、5 日目の朝（末梢血幹細胞採取の 45～75 分前）に G-CSF 製剤を投与した。その結果、海外試験と同様に、本剤の G-CSF 製剤との併用において良好な治療成績を示したことから、本剤の投与は各末梢血幹細胞採取実施の 9～12 時間前に行うことと設定した。なお、健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験では、本剤と G-CSF 製剤併用で、投与後 4～18 時間で末梢血 CD34 陽性細胞数が持続的に増加し、投与後 10～14 時間で CD34 陽性細胞の動員がピークを示した。

<参考>国内第Ⅱ相試験投与スケジュール



(2) 本剤の投与期間については、国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験における目標とする CD34 陽性細胞数に到達するまでの日数に基づいて設定した。

Kaplan-Meier 推定法に基づく目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数（中央値）を下表に示す。多発性骨髄腫患者の多くは 2 日以内に目標とする CD34 陽性細胞数に到達し、非ホジキンリンパ腫患者の多くは 3～4 日以内に到達した。

これらの結果から、本剤の投与期間は 4 日間までを目安に投与することと設定した。

目標とする CD34 陽性細胞数到達までの日数

対象疾患 (目標細胞数)	多発性骨髄腫 ($\geq 6 \times 10^6$ cells/kg)		非ホジキンリンパ腫 ($\geq 5 \times 10^6$ cells/kg)	
	本剤 + G-CSF 製剤	G-CSF 製剤	本剤 + G-CSF 製剤	G-CSF 製剤
国内第Ⅱ相試験	2.0 (NC to NC)	NC	3.5 (3.00 to NC)	NC
海外第Ⅲ相試験	1.0 (1.00 to 2.00)	4.0 (3.00 to NC)	3.0 (2.00 to 4.00)	NC

単位：日

Kaplan-Meier 推定値に基づく中央値 (95%信頼区間)

NC：算出不能

V. 治療に関する項目

本剤の最大投与期間が 5 日間以上と設定された海外臨床試験では、4 日間を超えた本剤の投与により CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上の採取が可能となった症例も認められた。

ただし、4 日間を超えて本剤を投与したときの有効性及び安全性の情報は限られている。

- (3) 本剤の薬物動態及び薬力学に対する腎機能障害の影響を検討した海外臨床薬理試験の結果に基づき設定した。外国人腎機能障害患者に本剤 0.24mg/kg を単回皮下投与したとき、クレアチニンクリアランス (CLcr) に基づく腎機能障害の程度に伴い本剤のクリアランス (CL) が低下し、半減期の延長、曝露量の増加及び 24 時間尿中への排泄率の減少が認められた。「V-3- (3)-4 患者・病態別試験」及び「VII. 薬物動態に関する項目-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

中等度以上の腎機能障害患者 (CLcr : 50 mL/分以下) では減量を考慮するとともに、投与後は有害事象の発現など、患者の状態に十分注意すること。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

日本人健康成人及び外国人健康成人を対象として、それぞれ海外で実施された第 I 相臨床試験 2 試験、日本人多発性骨髄腫 (MM) 及び非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験 2 試験並びに外国人 MM 及び NHL 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 2 試験の計 6 試験を評価資料とした。また、海外で実施された第 I 相臨床試験 4 試験、第 I b/II a 相臨床試験 1 試験、第 II 相臨床試験 5 試験、第 III 相臨床試験 3 試験及び第 IV 相臨床試験 1 試験の計 14 試験を参考資料とした。これらの 20 試験を臨床試験データパッケージに含めた。

表 V-1. 臨床データパッケージ

＜評価資料＞						
実施地域	試験番号	試験の Phase	対象	試験デザイン	登録例数	概要 (試験目的)
海外	MOZ24211/ POP12425	I	日本人健康成人	ランダム化、 単施設、二重盲検、 プラセボ対照試験	24	本剤 0.16、0.24、0.4 mg/kg を用量漸増により単回投与したときの PK、PD、安全性の検討
	MOZ00707	I	外国人健康成人	ランダム化、 クロスオーバー、 二重盲検、 プラセボ対照試験	48	本剤 0.24、0.4 mg/kg を単回投与したときの心再分極 (QT/QTc) への影響の検討
国内	ACT13710	II	日本人 MM 患者	ランダム化、 オープンラベル、 並行群間 (2 群) 比較試験	14	MM 患者に本剤 0.24 mg/kg と G-CSF 製剤を併用投与したときの HSC 動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討
	ACT12781	II	日本人 NHL 患者	ランダム化、 オープンラベル、 並行群間 (2 群) 比較試験	32	MHL 患者に本剤 0.24 mg/kg と G-CSF 製剤を併用投与したときの HSC 動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討
海外	AMD3100- 3102	III	外国人 MM 患者	ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照比較 試験	302	MM 患者に本剤 0.24 mg/kg と G-CSF 製剤を併用投与したときの HSC 動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討
	AMD3100- 3101	III	外国人 NHL 患者	ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照比較 試験	298	NHL 患者に本剤 0.24 mg/kg と G-CSF 製剤を併用投与したときの HSC 動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討
＜参考資料＞						
実施地域	試験番号	試験の Phase	対象	試験デザイン	登録例数	概要 (試験目的)
海外	AMD3100- 1002	I	外国人健康成人	オープンラベル、 用量漸増	24	本剤 0.04、0.08、0.16、0.24 mg/kg を用量漸増により単回投与したときの PK、PD、安全性の検討
	AMD3100- 1003	I b/II a	外国人健康成人	オープンラベル	31	G-CSF 製剤との併用下に本剤 0.16、0.24 mg/kg を単回投与したときの PD、安全性の検討
	AMD3100- 1004	I	外国人 MM 及び MHL 患者	オープンラベル	21	1) 本剤 0.16、0.24、0.32 mg/kg を用量漸増により単回投与したときの PD、安全性の検討 2) G-CSF 製剤との併用下に本剤 0.32 mg/kg を単回投与したときの有効性及び安全性の検討

V. 治療に関する項目

表V-1. 臨床データパッケージ (続き)

＜参考資料＞						
実施地域	試験番号	試験のPhase	対象	試験デザイン	登録例数	概要 (試験目的)
海外	AMD3100-1005	I	外国人健康成人	オープンラベル	10	本剤 0.24、0.32 mg/kg を用量漸増により単回投与したときの PK、PD、安全性の検討
	AMD3100-1101	I	外国人腎機能障害患者	オープンラベル、対照群あり	23	腎機能障害患者に本剤 0.24 mg/kg を単回投与したときの PK、血液学的活性及び安全性の検討
	AMD3100-2101	II	外国人 MM 及び MHL 患者	オープンラベル、クロスオーバー	25	本剤 0.16、0.24 mg/kg を G-CSF 製剤と併用投与したときの安全性及び予備的有効性の検討
	AMD3100-2102	II	動員不良又は動員不良が予測される外国人 MM 患者	オープンラベル	20	動員不良又は動員不良が予測される患者に本剤 0.24 mg/kg を G-CSF 製剤と併用投与したときの安全性及び予備的有効性の検討
	AMD3100-C201	II	外国人 MM 及び MHL 患者	オープンラベル、単群	23	本剤 0.24 mg/kg を G-CSF 製剤と併用投与したときの安全性、PK、PD 及び予備的有効性の検討
	MOZ00808	III	外国人 MM、MHL 及び HL 患者	オープンラベル、単群	118	自家移植患者に本剤 0.24 mg/kg を G-CSF 製剤 と併用投与したときの安全性の検討
	AMD3100-3102LTF	III	外国人 MM 患者	二重盲検、プラセボ対照比較試験	294	AMD3100-3102試験の長期フォローアップ：1 回以上の投与を受けた患者での移植後5年の OS、PFS、再発率の評価
	AMD3100-3101LTF	III	外国人 NHL 患者	二重盲検、プラセボ対照比較試験	289	AMD3100-3101試験の長期フォローアップ：1 回以上の投与を受けた患者での移植後5年の OS、PFS、再発率の評価
	MOZ11809/ MSC12830	IV	低体重の外国人 NHL 患者	ランダム化、オープンラベル、比較試験	61	低体重 NHL 患者に本剤体重換算用量 (0.24 mg/kg) と固定用量 20 mg を G-CSF 製剤と併用投与したときの PK、PD、有効性及び安全性の検討
	AMD3100-2112	II	外国人 MM、MHL、HL、及びその他の患者	オープンラベル、単群	100	動員不良患者に本剤 0.24 mg/kg を G-CSF 製剤と併用投与したときの安全性、有効性、PK の検討
AMD3100-2105	II	外国人 MM 及び NHL 患者	オープンラベル、単群	49	本剤 0.24 mg/kg を G-CSF 製剤と併用投与したときの安全性及び有効性の検討	

MM：多発性骨髄腫、NHL：非ホジキンリンパ腫、HL：ホジキンリンパ腫、HSC：造血幹細胞、PK：薬物動態、PD：薬力学、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1) 多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植

①国内第Ⅱ相臨床試験（ACT13710試験）¹⁾

自家末梢血幹細胞移植に適格な多発性骨髄腫患者を対象に、G-CSF 製剤（フィルグラスチム 400 µg/m²）＋本剤（0.24 mg/kg）の有効性及び安全性を G-CSF 製剤単独と比較した第Ⅱ相試験を実施した。なお、本剤の投与は、末梢血幹細胞採取実施の 9～12 時間前に行うこととされた。有効性解析対象集団 14 例（G-CSF 製剤＋本剤群 7 例、G-CSF 製剤単独群 7 例）において、主要評価項目である CD34 陽性細胞数（末梢血幹細胞採取 2 日以内で 6×10⁶ cells/kg 以上）に到達した患者の割合、並びに副次評価項目である CD34 陽性細胞数（末梢血幹細胞採取 4 日以内で 2×10⁶ cells/kg 以上）に到達した患者の割合及び 6×10⁶ cells/kg 到達までの日数は、下表のとおりであった。

表 V-2. 目標 CD34 陽性細胞数に到達した患者の割合及び到達までの日数

有効性評価項目	G-CSF 製剤＋本剤群 N=7	G-CSF 製剤単独群 N=7
2 日以内 6×10 ⁶ cells/kg 以上	5 (71.4%)	0
4 日以内 2×10 ⁶ cells/kg 以上	7 (100%)	6 (85.7%)
6×10 ⁶ cells/kg 到達までの日数	2.0 ^a	NC ^b

a : Kaplan-Meier 推定に基づく中央値

b : 算出不能

[社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（多発性骨髄腫）]

②海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）^{2,3)}

自家末梢血幹細胞移植に適格な多発性骨髄腫患者を対象に、G-CSF 製剤（フィルグラスチム 10 µg/kg）＋本剤（0.24 mg/kg）の有効性及び安全性を G-CSF 製剤＋プラセボと比較した第Ⅲ相試験を実施した。なお、本剤の投与は末梢血幹細胞採取実施の 10～11 時間前に行うこととされた。ITT 集団 302 例（G-CSF 製剤＋本剤群 148 例、G-CSF 製剤＋プラセボ群 154 例）において、主要評価項目である CD34 陽性細胞数（末梢血幹細胞採取 2 日以内で 6×10⁶ cells/kg 以上）に到達した患者の割合、並びに副次評価項目である CD34 陽性細胞数（末梢血幹細胞採取 4 日以内で 2×10⁶ cells/kg 以上）に到達した患者の割合及び 6×10⁶ cells/kg 到達までの日数は、下表のとおりであった。

表 V-3. 目標 CD34 陽性細胞数に到達した患者の割合及び到達までの日数

有効性評価項目	G-CSF 製剤＋本剤群 N=148	G-CSF 製剤＋プラセボ群 N=154	P 値
2 日以内 6×10 ⁶ cells/kg 以上	106 (71.6%)	53 (34.4%)	<0.001 ^a
4 日以内 2×10 ⁶ cells/kg 以上	141 (95.3%)	136 (88.3%)	0.031 ^a
6×10 ⁶ cells/kg 到達までの日数	1.0 ^b	4.0 ^b	—
	2.539 ^c		<0.001 ^d

a : ベースラインの血小板数で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b : Kaplan-Meier 推定に基づく中央値

c : 治療群及びベースラインの血小板数で調整した Cox 比例ハザードモデルによって推定されたハザード比

d : Log-rank 検定

[DiPersio J.F., et al. : Blood 113(23) : 5720-5726, 2009]

[社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫）]

V. 治療に関する項目

2) 非ホジキンリンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植

①国内第Ⅱ相臨床試験（ACT12781試験）⁴⁾

自家末梢血幹細胞移植に適格な非ホジキンリンパ腫患者を対象に、G-CSF 製剤（フィルグラスチム 400 µg/m²）＋本剤（0.24 mg/kg）の有効性及び安全性を G-CSF 製剤単独と比較した第Ⅱ相試験を実施した。なお、本剤の投与は末梢血幹細胞採取実施の 9～12 時間前に行うこととされた。有効性解析対象集団 32 例（G-CSF 製剤＋本剤群 16 例、G-CSF 製剤単独群 16 例）において、主要評価項目である CD34 陽性細胞数（末梢血幹細胞採取 4 日以内で 5×10⁶ cells/kg 以上）に到達した患者の割合、並びに副次評価項目である CD34 陽性細胞数（末梢血幹細胞採取 4 日以内で 2×10⁶ cells/kg 以上）に到達した患者の割合及び 5×10⁶ cells/kg 到達までの日数は、下表のとおりであった。

表 V-4. 目標 CD34 陽性細胞数に到達した患者の割合及び到達までの日数

有効性評価項目	G-CSF 製剤＋本剤群 N=16	G-CSF 製剤単独群 N=16
4 日以内 5×10 ⁶ cells/kg 以上	9 (56.3%)	1 (6.3%)
4 日以内 2×10 ⁶ cells/kg 以上	15 (93.8%)	5 (31.3%)
5×10 ⁶ cells/kg 到達までの日数	3.5 ^a	NC ^b

a: Kaplan-Meier 推定に基づく中央値

b: 算出不能

[社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫）]

②海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3101試験）^{5,6)}

自家末梢血幹細胞移植に適格な非ホジキンリンパ腫患者を対象に、G-CSF 製剤（フィルグラスチム 10 µg/kg）＋本剤（0.24 mg/kg）の有効性及び安全性を G-CSF 製剤＋プラセボと比較した第Ⅲ相試験を実施した。なお、本剤の投与は末梢血幹細胞採取実施の 10～11 時間前に行うこととされた。ITT 集団 298 例（G-CSF 製剤＋本剤群 150 例、G-CSF 製剤＋プラセボ群 148 例）において、主要評価項目である CD34 陽性細胞数（末梢血幹細胞採取 4 日以内で 5×10⁶ cells/kg 以上）に到達した患者の割合、並びに副次評価項目である CD34 陽性細胞数（末梢血幹細胞採取 4 日以内で 2×10⁶ cells/kg 以上）に到達した患者の割合及び 5×10⁶ cells/kg 到達までの日数は、下表のとおりであった。

表 V-5. 目標 CD34 陽性細胞数に到達した患者の割合及び到達までの日数

有効性評価項目	G-CSF 製剤＋本剤群 N=150	G-CSF 製剤＋プラセボ群 N=148	P 値
4 日以内 5×10 ⁶ cells/kg 以上	89 (59.3%)	29 (19.6%)	<0.001 ^a
4 日以内 2×10 ⁶ cells/kg 以上	130 (86.7%)	70 (47.3%)	<0.001 ^b
5×10 ⁶ cells/kg 到達までの日数	3.0 ^c	NC ^d	—
	3.643 ^e		<0.001 ^f

a: ピアソンのカイ二乗検定

b: 医療機関で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

c: Kaplan-Meier 推定に基づく中央値

d: 算出不能

e: 治療群で調整した Cox 比例ハザードモデルによって推定されたハザード比

f: Log-rank 検定

[DiPersio J.F., et al. : J. Clin. Oncol. 27(28) : 4767-4773, 2009]

[社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫）]

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

日本人健康成人を対象にした第 I 相臨床試験 (MOZ24211/POP12425) ⁷⁾

日本人健康成人 24 例を対象にプレリキサホル 0.16、0.24 及び 0.4 mg/kg ^{注)} 又はプラセボを単回皮下投与した第 I 相臨床試験を実施した (各群 8 例: 本剤 6 例・プラセボ 2 例、薬物動態解析対象: 18 例)。本試験では、死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験中止に至った有害事象は報告されなかった。本剤による副作用は、0.16 mg/kg 群 5/6 例 (83.3%)、0.24 mg/kg 群 3/6 例 (50.0%)、0.4 mg/kg 群 5/6 例 (83.3%) の計 13/18 例 (72.2%) で報告された。最も多く報告された副作用は注射部位紅斑 5/18 例 (27.8%) 及び注射部位反応 4/18 例 (22.2%) であった。中等度と判定されたのは 0.4 mg/kg 群の悪心及び嘔吐の 1 例であった。バイタルサイン及び臨床検査値の平均値に、本剤投与に関連する変化は認められなかった。

本剤 0.16、0.24 及び 0.4 mg/kg 単回皮下投与において、全般的な忍容性は良好であった。

本剤の各投与群で CD34 陽性細胞数の増加がみられ、投与後 6 時間に最大の増加が認められたが、全体的な増加率は各投与群で同程度であった。

PK については、「VII. 薬物動態に関する項目 -1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

注) 本剤の承認された通常 1 回用量は 0.24 mg/kg である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

[社内資料: 日本人健康成人における薬物動態]

2) QT/QTc 評価試験

外国人健康被験者を対象とした QT/QTc 間隔への影響を検討する第 I 相臨床試験 (MOZ00707 試験) ⁸⁾

外国人健康被験者 48 例を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QTcF 間隔に及ぼすプレリキサホルの影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験を実施した。本剤 0.24 及び 0.4 mg/kg ^{注)}、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回皮下投与又は経口投与することとした。

本剤 0.24 又は 0.4 mg/kg 投与時において、プラセボ投与時の値で補正した QTcF 間隔のベースライン値からの変化量の 95%信頼区間の上限値は、いずれの測定時点においても 10 ms 未満であった。また、血漿中プレリキサホル濃度とプラセボ投与時の値で補正した QTcF 間隔のベースライン値からの変化量の関係について線形混合効果モデルを用いて解析した結果、血漿中プレリキサホル濃度と QTcF 間隔との間に明確な関連は認められなかった。

以上の結果より、本剤を 0.24mg/kg で投与した際に、QT/QTc 間隔に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

注) 本剤の承認された通常 1 回用量は 0.24mg/kg である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

[社内資料: 外国人健康被験者を対象とした QT/QTc 間隔への影響を検討する第 I 相臨床試験]

V. 治療に関する項目

3) 薬力学的試験

①外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験 (AMD3100-1002 試験) ^{9, 10)}

外国人健康被験者 24 例を対象とした単施設、非盲検法による本試験で、本剤の安全性、薬物動態(PK)及び薬力学(PD)[血液学的作用]を評価した。本剤 0.04 mg/kg^{注)}を 3 例(0.04 mg/kg 群)に、0.08 mg/kg^{注)}を 10 例(0.08 mg/kg 群)に、0.16 mg/kg^{注)}を 5 例(0.16 mg/kg 群)に、0.24 mg/kg を 5 例(0.24 mg/kg 群)に単回皮下投与し、また、0.08 mg/kg を 3 例(0.08 mg/kg 投与例の 2 例を再登録)に 1 日 1 回 3 日間皮下投与(0.08 mg/kg 反復投与群)した。PK パラメータは、単回皮下投与された 18 例からコンパートメント法及びノンコンパートメント法により求めた。動員された細胞の機能性の評価(コロニー形成単位[CFU]の評価)及び末梢血 CD34 陽性細胞数の計数(蛍光活性化細胞選別[FACS]解析による)により PD を評価した。本剤の単回皮下投与(0.04 ~0.24 mg/kg)により、血漿中濃度が投与量に比例して増加することが示唆された。本剤を単回皮下投与したとき、末梢血 CD34 陽性細胞数が全投与群で増加し、ベースラインからの変化量は用量依存性的かつ臨床的に意味のあるものであり、応答のピークは投与後 6~9 時間にみられた。平均 CD34 陽性細胞数は、0.24 mg/kg 群を除き、投与後 24 時間でほぼベースラインに復した。本剤 0.24 mg/kg に対する末梢血 CD34 陽性細胞の応答は、投与後 3、6 及び 9 時間で 0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg よりも大きかった。また、0.08 mg/kg の 3 日間反復皮下投与では、CD34 陽性細胞数は 3 日間毎日同様の増加を示し、次の投与前までにはベースラインレベルに復した。

有害事象は、0.04 mg/kg 群 2/3 例(66.7%)、0.08 mg/kg 群 9/10 例(90.0%)、0.16 mg/kg 群 5 例全例、0.24 mg/kg 群 5 例全例及び 0.08 mg/kg 反復投与群 3 例全例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、0.04 mg/kg 群 2/3 例(66.7%)、0.08 mg/kg 群 8/10 例(80.0%)、0.16 mg/kg 群 5 例全例、0.24 mg/kg 群 5 例全例及び 0.08 mg/kg 反復投与群 3 例全例に認められた。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

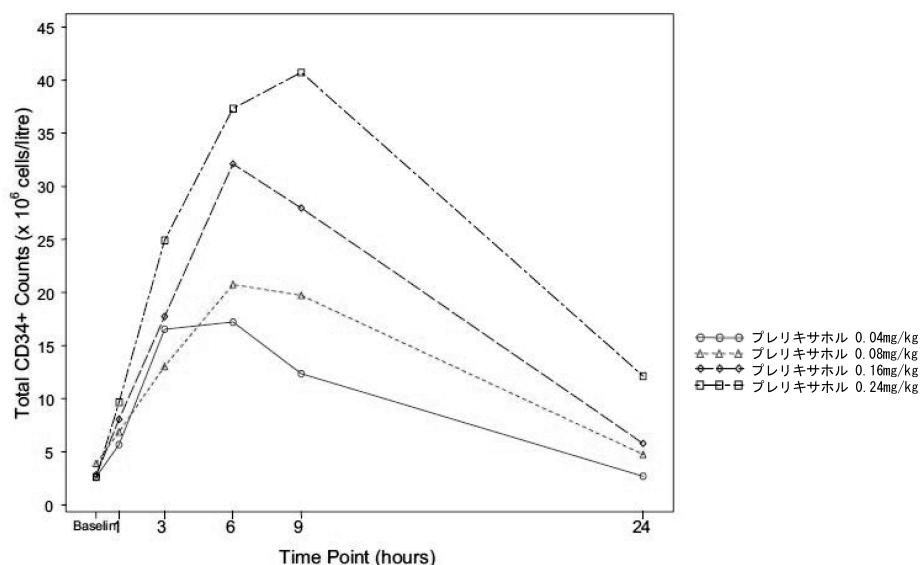


図 V-1. 外国人健康被験者にプレリキサホルを単回皮下投与したときの平均総 CD34 陽性細胞数

注) 本剤の承認された通常 1 回用量は 0.24mg/kg である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

[Liles W.C., et al. : Blood 102(8) : 2728-2730, 2003]
[社内資料 : 外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験]

V. 治療に関する項目

②外国人健康被験者を対象とした G-CSF 製剤併用時の臨床薬理試験 (AMD3100-1003 試験) ^{11,12)}

外国人健康被験者 29 例(再登録可のため 2 例が再度組み入れられた)を対象とした単施設、ランダム化、非盲検法による本試験で、本剤と G-CSF 製剤 10 µg/kg の併用投与時の安全性及び薬力学(PD)[血液学的作用]を検討した。本剤投与前に全例に G-CSF 製剤 10 µg/kg を 4 日間皮下投与(導入期)した。第 5 日に 18 例をランダム化し、A 群(本剤 0.16 mg/kg^{注)} + G-CSF 製剤 10 µg/kg、6 例)、B 群(本剤 0.16 mg/kg、6 例)、C 群(G-CSF 製剤 10 µg/kg、6 例)のいずれかに割り付けた。さらに、6 例を第 5 日にランダム化し、アフエレーシス処置 AA 群(本剤 0.16 mg/kg + G-CSF 製剤 10 µg/kg、3 例)又はアフエレーシス処置 CC 群(G-CSF 製剤 10 µg/kg、3 例)に割り付けた。また、被験者 7 例を 2 群(D 群 4 例、E 群 3 例)に分け、ランダム化を行わずに第 5 日に本剤 0.24 mg/kg 及び G-CSF 製剤 10 µg/kg を単回皮下投与した。コロニー形成単位(CFU)解析及び蛍光活性化細胞選別(FACS)解析による末梢血 CD34 陽性細胞数の測定により本剤の PD を評価した。

G-CSF 製剤による導入(第 1 日～第 4 日)後、第 5 日に本剤 0.16 mg/kg + G-CSF 製剤 10 µg/kg (A 群)、本剤 0.16 mg/kg (B 群)及び G-CSF 製剤 10 µg/kg (C 群)を皮下投与したときの PD を比較した。末梢血 CD34 陽性細胞数の平均変化量及びベースラインからの平均増加率は、本剤 0.16 mg/kg + G-CSF 製剤投与時に最大の薬力学的反応が認められた。次に、本剤 0.16 mg/kg + G-CSF 製剤 10 µg/kg (A 群)及び本剤 0.24 mg/kg + G-CSF 製剤 10 µg/kg (D 及び E 群)投与時の CD34 陽性細胞数の平均変化量及び平均増加率を検討したところ、いずれも両群ともに同程度であった。本剤 0.24 mg/kg + G-CSF 製剤 10 µg/kg 投与時に、本剤投与後 4 時間から末梢血 CD34 陽性細胞数の持続的な増加がみられ、その応答のピークは投与後 10～14 時間に認められた。本剤 0.24 mg/kg + G-CSF 製剤 10 µg/kg 投与により末梢血 CD34 陽性細胞数が増加し、ベースラインで約 50 cells/µL であった細胞数が、ピーク時には 200 cells/µL に達した。有害事象は、本剤 0.16 mg/kg 群 6 例全例、本剤 0.16 mg/kg + G-CSF 製剤群 9 例全例、本剤 0.24 mg/kg + G-CSF 製剤群 6/7 例 (85.7%) 及び G-CSF 製剤群 6/9 例 (66.7%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.16 mg/kg 群 6 例全例、本剤 0.16 mg/kg + G-CSF 製剤群 9 例全例及び本剤 0.24 mg/kg + G-CSF 製剤群 6/7 例 (85.7%) に認められた。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

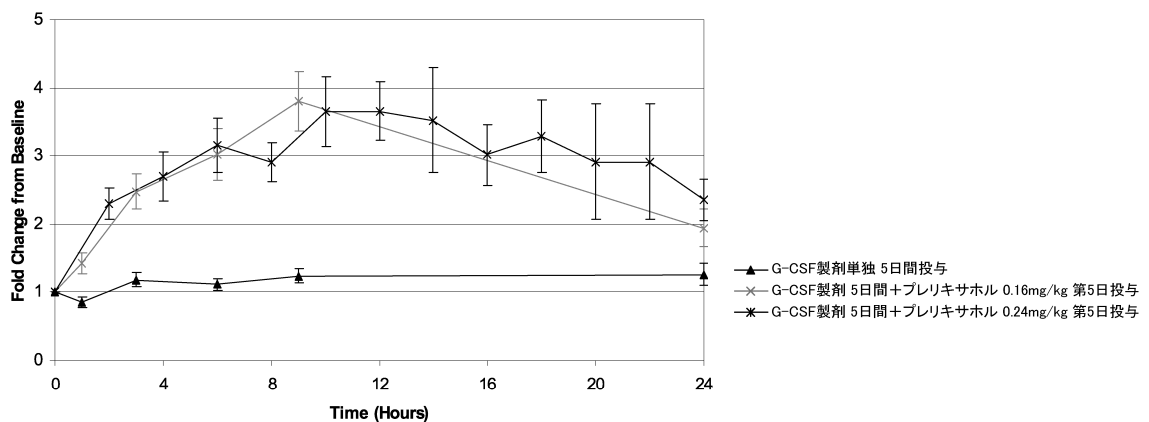


図 V-2. 外国人健康被験者に G-CSF 製剤単独又はプレリキサホルと G-CSF 製剤を併用投与したときの CD34 陽性細胞数のベースラインからの平均増加率

注) 本剤の承認された通常 1 回用量は 0.24mg/kg である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

[Liles W.C., et al. : Transfusion 45(3) : 295-300, 2005]

[社内資料 : 外国人健康被験者を対象とした G-CSF 製剤併用時の臨床薬理試験]

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

1) 日本人多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (ACT13710試験) ¹⁾

目的：日本人多発性骨髄腫 (MM) 患者における末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する、本剤皮下投与と G-CSF 製剤併用時の有効性、安全性及び薬物動態を評価する

試験デザイン：多施設共同、ランダム化 (1:1)、非盲検、2群、並行群間、比較試験

対象：日本人 MM 患者

主な選択基準：

- ・20歳以上75歳以下の患者
- ・組織学的又は病理学的に MM と診断された日本人患者
- ・初回又は2回目の完全寛解 (CR) 又は部分寛解 (PR) の患者

主な除外基準

- ・過去に幹細胞の採取に失敗した患者
- ・自家移植又は同種移植の既往がある患者
- ・動員を目的とした G-CSF 製剤初回投与前 7 日以内に G-CSF 製剤を投与された患者

試験方法：

スクリーニング検査後に、本試験に適格と判定された患者を、実施医療機関と体重を割付け因子とする動的割付けにより、本剤 (プレリキサホル) 及び G-CSF 製剤 (フィルグラスチム) 併用 (G+PLE) 群と G 単独投与群に 1:1 の割合でランダム化した。

ランダム化した患者に、4 日間 (Day 1~4) 毎朝 G-CSF 製剤 400 µg/m²/日を皮下投与し、末梢血造血幹細胞の動員を行った。Day 4 の夜、G+PLE 群の患者には本剤 0.24 mg/kg を皮下投与し、G 単独群の患者には本剤を投与しなかった。Day 5 の朝に、これらの患者に G-CSF 製剤 400 µg/m² を投与し、1 時間後 (G+PLE 群では本剤投与後 10~11 時間 (±1 時間)) に末梢血幹細胞採取 (以下、アフエレーシス) を開始した。引き続き前日と同様の手順により、本剤又は G-CSF 製剤を用いた末梢血造血幹細胞の動員とアフエレーシスを最大 4 回まで、あるいは目標とする CD34 陽性細胞数 (≥6×10⁶ cells/kg) に到達するまで繰り返した (下記の試験スケジュール図参照)。

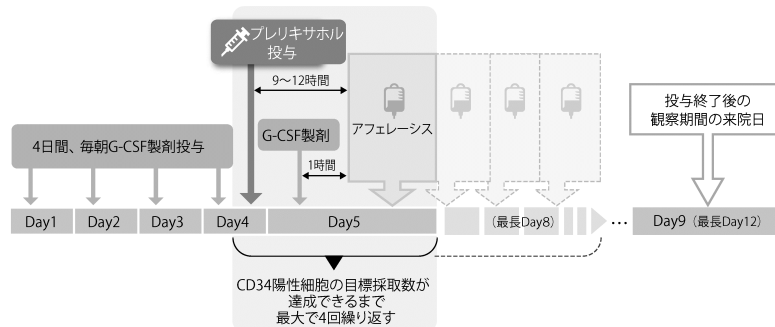


図. 試験スケジュール

また、G+PLE 群で PK 評価に同意した患者より、血漿中プレリキサホル濃度を測定するために Day 4 の夜の本剤の初回投与前 (0 時間)、初回投与後 0.5~1 時間及び Day 5 の G-CSF 製剤投与前 (本剤投与後 9~10 時間) に採血を行った (任意)。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目：

- ・アフエレーシス 2 日以内で CD34 陽性細胞の目標採取数である 6×10⁶ cells/kg 以上に到達した患者の割合

主な副次評価項目：

- ・アフエレーシス 4 日以内で CD34 陽性細胞の最小目標採取数である 2×10⁶ cells/kg に到達した患者の割合
- ・CD34 陽性細胞数 6×10⁶ cells/kg 以上の採取に要したアフエレーシスの実施日数
- ・CD34 陽性細胞数 2×10⁶ cells/kg 以上の採取に要したアフエレーシスの実施日数
- ・最大 4 回のアフエレーシスで採取した総 CD34 陽性細胞数 (cells/kg)
- ・以下に示す連続する時点間の静脈血 CD34 陽性細胞数 (cells/µL) の相対的な増加 (増加倍数)
 - －両群の Day 4 の朝から Day 5 の朝の時点

<安全性>

有害事象、臨床検査値により評価した (有害事象は MedDRA version 18.0 に準拠し、有害事象のグレードには米国国立がん研究所の有害事象共通用語基準 (NCI CTCAE) version 4 を用いた)。

<薬物動態>

血漿中プレリキサホル濃度の記述統計量

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

MM 患者 14 例 (G+PLE 群:7 例、G 単独群:7 例) がランダム化され、G+PLE 群には本剤及び G-CSF 製剤を、G 単独群には G-CSF 製剤のみが 1 回以上投与された。対象患者 14 例中男性は 8 例 (57.1%)、女性は 6 例 (42.9%) であった。患者の平均年齢は G+PLE 群が 59.3 歳、G 単独群が 59.7 歳であった。

治験薬の投与をうけた 14 例全例が有効性及び安全性の評価対象^(注)であった。

注) 有効性評価可能集団：ランダム化され、治験期間中にアフエレーシスによる CD34 陽性細胞の採取が少なくとも 1 回実施された患者

安全性解析対象集団：治験治療期に治験治療が実施された患者

<有効性の結果>

主要評価項目：

目標採取数 (アフエレーシス 2 日以内に CD34 陽性細胞数 $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg) に、G+PLE 群では 7 例中 5 例 (71.4%) が達成し、一方、G 単独群では到達した症例はなかった (0/7 例)。

主な副次評価項目：

- ・ G+PLE 群のすべての患者及び G 単独群の 7 例中 6 例 (85.7%) がアフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数が 2×10^6 cells/kg に到達した。
- ・ CD34 陽性細胞を 6×10^6 cells/kg 以上採取するのに要した日数は、G+PLE 群では 2 日であったが、G 単独群では目標数を採取できた患者はいなかった。
- ・ CD34 陽性細胞を 2×10^6 cells/kg 以上採取するのに要した日数は、G+PLE 群では 1 日、G 単独群では 2 日であった。
- ・ 最大 4 回のアフエレーシスで採取した CD34 陽性細胞の総採取数の平均値 (SD) は、G+PLE 群で 7.55 (2.32) $\times 10^6$ cells/kg、G 単独群で 3.67 (1.25) $\times 10^6$ cells/kg であった。
- ・ Day 4 の朝～Day 5 の朝の末梢血 CD34 陽性細胞の増加倍数の中央値 (範囲) は、G+PLE 群では 5.01 (3.4～8.9) 倍及び G 単独群では 1.95 (0.6～2.5) 倍であった。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 14 例で、治験治療下に発現した有害事象の発現率は、G+PLE 群 85.7% (6/7 例)、G 単独群 57.1% (4/7 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、G 単独群では認められず、G+PLE 群では、背部痛 5 例 (71.4%)、頭痛 2 例 (28.6%) 並びに下痢 2 例 (28.6%) であった。グレード 3 以上の有害事象は、G+PLE 群の 14.3% (1/7 例)、G 単独群の 28.6% (2/7 例) に認められた。これらの有害事象は、G+PLE 群では、末梢性ニューロパチー (14.3%)、G 単独群では、食欲減退、低カリウム血症、肝機能異常各 1 例 (14.3%) であった。治験治療との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、G+PLE 群 7 例中 6 例 (85.7%)、G 単独群では 7 例中 2 例 (28.6%) に認められた。G+PLE 群で報告された副作用は、背部痛 5 例 (71.4%)、頭痛及び下痢各 2 例 (28.6%) の他、動悸、腹部不快感、腹痛、関節痛、筋骨格痛及び四肢痛各 1 例 (14.3%) であった。重篤な有害事象 (SAE) は、G+PLE 群では認められなかったが、G 単独群で 1 例 (14.3%) でいずれもグレード 3 の食欲減退及び肝機能異常が報告され、肝機能異常は治験治療との因果関係は否定されなかった。死亡は、両群共に認められなかった。有害事象による中止も認められなかった。

<薬物動態の結果>

本剤の血液検体は 4 例から得られた。本剤単回皮下投与後、血漿中濃度は 30～60 分後に最も高く、9～10 時間後には最大平均濃度の約 1/5 に減少した。患者間の血漿中濃度の変動は低～中程度であった。

[社内資料：国内第 II 相臨床試験 (多発性骨髄腫)]

V. 治療に関する項目

2) 日本人非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (ACT12781試験) ⁴⁾

目的：日本人非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者における末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する、本剤皮下投与と G-CSF 製剤併用時の有効性、安全性及び薬物動態を評価する

試験デザイン：多施設共同、ランダム化 (1:1)、非盲検、2群、並行群間、比較試験

対象：日本人 NHL 患者

主な選択基準：

- ・20歳以上75歳以下の患者
- ・組織学的又は病理学的に NHL と診断された日本人患者
- ・初回又は2回目の完全寛解 (CR) 又は部分寛解 (PR) の患者

主な除外基準：

- ・過去に幹細胞の採取に失敗した患者
- ・自家移植又は同種移植の既往がある患者
- ・動員を目的とした G-CSF 初回投与前7日以内に G-CSF を投与された患者

試験方法：

スクリーニング検査後に、本試験に適格と判定された MHL 患者 32 例を、実施医療機関と体重を割付け因子とする動的割付けにより、本剤 (プレリキサホル) +G-CSF 製剤 (フィルグラスチム) 併用 (G+PLE) 群と G 単独投与群に 1:1 の割合でランダム化した。

日本人 MM 患者の試験 (ACT13710 試験) と同一の用量及び同様の手順で、以下のように治験治療を行った。ランダム化した患者に、4日間 (Day 1~4) 毎朝 G-CSF 製剤 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /日を皮下投与し、末梢血造血幹細胞の動員を行った。Day 4 の夜、G+PLE 群の患者には本剤 0.24 mg/kg を皮下投与し、G 単独群の患者には本剤を投与しなかった。Day 5 の朝に、これらの患者に G-CSF 製剤 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を投与し、1 時間後 (G+PLE 群では本剤投与後 10~11 時間 (± 1 時間)) に末梢血幹細胞採取 (以下、アフエレーシス) を開始した。引き続き前日と同様の手順により、本剤又は G-CSF 製剤を用いた末梢血造血幹細胞の動員とアフエレーシスを最大 4 回まで、あるいは目標とする CD34 陽性細胞数 ($\geq 5 \times 10^6$ cells/kg) に到達するまで繰り返した (下記の試験スケジュール図参照)。

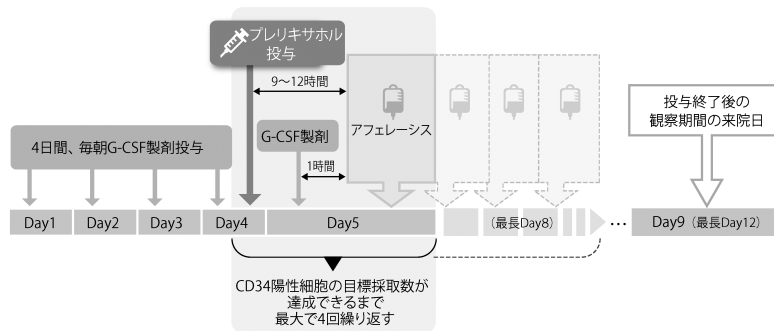


図. 試験スケジュール

また、G+PLE 群で PK 評価に同意した患者より、血漿中プレリキサホル濃度を測定するために Day 4 の夜の本剤初回投与前 (0 時間)、初回投与後 0.5~1 時間及び Day 5 の G-CSF 製剤投与前 (本剤投与後 9~10 時間) に採血を行った (任意)。

評価項目：

<有効性>

主要評価項目：

- ・アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞の目標採取数である 5×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合

主な副次評価項目：

- ・アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞の最小目標採取数である 2×10^6 cells/kg に到達した患者の割合
- ・CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上の採取に要したアフエレーシスの実施日数
- ・CD34 陽性細胞数 2×10^6 cells/kg 以上の採取に要したアフエレーシスの実施日数
- ・以下に示す連続する時点間の静脈血 CD34 陽性細胞数 (cells/ μL) の相対的な増加 (増加倍数)
一両群の Day 4 の朝から Day 5 の朝の時点

<安全性>

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図により評価した (有害事象は MedDRA version 18.0 に準拠し、有害事象のグレードには米国国立がん研究所の有害事象共通用語基準 (NCI CTCAE) version 4 を用いた)

<薬物動態>

血漿中プレリキサホル濃度の記述統計量

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

適格と判定された NHL 患者 32 例 (G+PLE 群:16 例、G 単独群:16 例) がランダム化され、G+PLE 群には本剤及び G-CSF 製剤を、G 単独群には G-CSF 製剤のみが 1 回以上投与された。対象患者 32 例中、男性は 23 例 (71.9%)、女性は 9 例 (28.1%) であり、患者の平均年齢は、G+PLE 群が 56.2 歳、G 単独群が 57.5 歳であった。

治験薬の投与をうけた 32 例全例が有効性及び安全性の評価対象^(注)であった。

注) 有効性評価可能集団：ランダム化され、治験期間中にアフエレーシスによる CD34 陽性細胞の採取が少なくとも 1 回実施された患者

安全性解析対象集団：初期治療中に治験薬/治験薬以外の薬剤 (投与量を問わない) が実際に投与された患者

<有効性の結果>

主要評価項目：

目標採取数 (アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数 $\geq 5 \times 10^6$ cells/kg) に、G+PLE 群では 16 例中 9 例 (56.3%) が、G 単独群では 16 例中 1 例 (6.3%) が到達した。

主な副次評価項目：

- ・アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数が 2×10^6 cells/kg に、G+PLE 群では 16 例中 15 例 (93.8%) が、G 単独群では 16 例中 5 例 (31.3%) が到達した。
- ・CD34 陽性細胞を 5×10^6 cells/kg 以上採取するのに要した日数は、G+PLE 群では 3.5 日であった。G 単独群で 5×10^6 cells/kg 以上を採取できたのは 1 例のみであり、算定不能であった。
- ・CD34 陽性細胞を 2×10^6 cells/kg 以上採取するのに要した日数は、G+PLE 群では 1 日、G 単独群では算定不能であった。
- ・Day 4 の朝～Day 5 の朝の末梢血 CD34 陽性細胞の増加倍数の中央値 (範囲) は、G+PLE 群では 5.82 (1.4～22.3) 倍及び G 単独群では 1.92 (0.9～3.8) 倍であった。

<安全性の結果>

安全性解析対象集団 32 例において、治験治療下で発現した有害事象の発現率は、G+PLE 群 81.3% (13/16 例)、G 単独群 75.0% (12/16 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、背部痛 (G+PLE 群 56.3% (9/16 例)、G 単独群 50.0% (8/16 例)、以下、同様)、血小板数減少 (25.0% (4/16 例)、6.3% (1/16 例))、下痢 (18.8% (3/16 例)、6.3% (1/16 例))、頭痛 (18.8% (3/16 例)、0 例)、悪心 (18.8% (3/16 例)、0 例) 並びに関節痛 (群 12.5% ((2/16 例)、0 例) であった。グレード 3 以上に至った有害事象は、G+PLE 群では 4/16 例 (25.0%)、G 単独群では 3/16 例 (18.8%) に認められた。G+PLE 群では血小板数減少 3 例 (18.8%)、血中乳酸脱水素酵素増加 1 例 (6.3%)、G 単独群では低酸素症、下痢及び血小板数減少 各 1 例 (6.3%) であった。これらのうち、G+PLE 群の血中乳酸脱水素酵素増加 1 例並びに G 単独群の低酸素症 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。治験治療との因果関係否定できない有害事象 (副作用) は、G+PLE 群 16 例中 12 例 (75.0%)、G 単独群では 16 例中 11 例 (68.8%) であった。G+PLE 群で報告された副作用は、背部痛 9 例 (56.3%)、下痢及び悪心各 3 例 (18.8%) であり、その他、頭痛及び関節痛各 2 例 (12.5%)、高尿酸血症、潮紅、ほてり、口の感覚鈍麻、門脈ガス血症、注射部位そう痒感、疲労、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加及び血小板数減少各 1 例 (6.3%) であった。死亡は、G+PLE 群及び G 単独群共に認められなかった。重篤な有害事象は、G+PLE 群では認められず、G 単独群では 1/16 例 (6.3%) に認められ、低酸素症 1 例 (6.3%) であった。

<薬物動態の結果>

本剤の血液検体は 8 例から得られた。本剤の単回皮下投与後、血漿中濃度は 30～60 分後に最大となり、9～10 時間後には最大平均濃度の約 1/6 に減少した。患者間の血漿中濃度の変動は低～中程度であった。

[社内資料：国内第 II 相臨床試験 (非ホジキンリンパ腫)]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

①外国人多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（AMD3100-3102試験）^{2,3)}

目的：

外国人多発性骨髄腫（MM）患者を対象に、CD34 陽性細胞の 6×10^6 cells/kg 以上の動員と採取に関して、本剤（プレリキサホル）及び G-CSF 製剤の併用（G+PLE）とプラセボ及び G-CSF 製剤の併用（G+P）との比較により有効性及び安全性を評価する。

欧州医薬品審査庁（EMA）から指定された有効性の評価：G+P による動員に比べて、G+PLE による動員を行った MM 患者で 2 日以内の末梢血幹細胞採取（以下、アフエレーシス）による CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上の採取が達成できること、さらに多核白血球（PMN）及び血小板（PLT）生着の成功を確認する。

試験デザイン：多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 群による並行群間比較試験

対象：MM 患者

主な選択基準：

1. 初回動員前（時期を問わず）の骨髄生検により MM と確定診断された患者（18 歳～78 歳）
2. 自家移植に適切と判断された患者
3. 初回又は 2 回目の完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）である患者
4. 直近の化学療法サイクルから 4 週間以上経過している患者
5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0 又は 1 の患者
6. 事前の化学療法によるすべての急性毒性から回復している患者
7. 臨床検査値（白血球数 $>2.5 \times 10^9$ /L、PMN の絶対数 $>1.5 \times 10^9$ /L、血小板数 $>100 \times 10^9$ /L 及び血清クレアチニン ≤ 2.2 mg/dL）基準を満たす患者
8. AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2.5 倍未満の患者
9. 心臓及び肺の状態がアフエレーシス及び移植を実施するのに十分である患者
10. HIV 陰性の患者

主な除外基準：

1. 自家移植又は同種移植の既往がある患者
2. 治験薬投与によるリスクが高い合併症を有する患者
3. 過去に幹細胞の採取又はその試みに失敗している患者
4. 中枢神経系への浸潤を有する患者
5. 活動性の脳転移又は骨髄腫髄膜炎を有する患者
6. 活動性の感染症を有する患者
7. 発熱（ 38°C を超える）を有する患者
8. 臨床的に意義のある心電図異常を有する患者
9. 骨盤部の 50% 以上への放射線治療を受けた患者
10. 動員を目的とした G-CSF 製剤初回投与前 14 日以内に G-CSF 製剤が投与された患者
11. 妊娠検査陽性又は授乳中の女性患者

試験方法：

スクリーニング後、適格患者は、治験実施医療機関、血小板数並びに計画された移植の種類（単回移植又はタンデム移植）に基づき層別化し、本剤（プレリキサホル）投与群である G+PLE 群又はプラセボ対照群である G+P 群のいずれかに 1:1 の割合でランダム化された（ランダム化された症例数は 302 例：G+PLE 群 148 例、G+P 群：154 例）。ランダム化された患者に G-CSF 製剤（フィルグラスチム） $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 4 日間皮下投与して動員を行った。4 日目（Day 4）の夜に、G+PLE 群の患者には本剤 $0.24 \text{ mg}/\text{kg}$ を、G+P 群の患者にはプラセボを皮下投与した。Day 5 の朝に G-CSF 製剤 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ を投与し、G-CSF 製剤投与後 60 分（治験薬投与から約 10～11 時間）以内にアフエレーシスを実施した。以降、夜に治験薬投与、そして翌朝に G-CSF 製剤投与及びアフエレーシスの実施を最大 4 日まで、あるいは目標とする CD34 陽性細胞数（ $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg）を採取するまで繰り返した。タンデム移植が計画されている患者では、アフエレーシス 4 日以内であれば、治験責任医師の判断により CD34 陽性細胞を 6×10^6 cells/kg 以上採取できるとした。

CD34 陽性細胞を 2 日間のアフエレーシスで 0.8×10^6 cells/kg 以上、4 日以内のアフエレーシスで 2×10^6 cells/kg 以上あるいはタンデム移植が計画されていた患者で 4 日以内のアフエレーシスで 4×10^6 cells/kg 以上採取できなかった患者は、レスキュー療法（非盲検）を可とした。

最終アフエレーシス実施後、休薬期間を設けた後に移植前大量化学療法を行い、採取した CD34 陽性細胞の自家移植を行った（最終アフエレーシスから 5 週間以内）。

移植後、PMN が回復するまでは毎日、PLT の生着（直前 7 日間、輸血をせずに血小板数が 20×10^9 /L 以上）が認められるまでは週 3 回以上、その後、輸血をせずに 50×10^9 /L 以上に達するまでは 3～4 日ごとに、PMN 及び PLT の生着を観察した。

移植後 100 日（ ± 1 週間）、6 ヶ月（ ± 1 週間）及び 12 ヶ月（ ± 1 週間）に移植細胞の定着性を評価した。生着不全は重篤な有害事象（SAE）として記録することとした。

タンデム移植を行う場合は 2 回の移植に関するデータを収集し、さらに、2 回の移植の生着を評価した。

V. 治療に関する項目

試験期間（投与及び観察期間）：

1. 動員及びアフエレーシス期間
 - a) G-CSF 製剤による動員（最大 8 日間）
 - b) 大量化学療法前日までの治験薬投与/アフエレーシス（最大 4 日間）
2. 大量化学療法及び移植期間
 - a) 大量化学療法
 - b) 移植（最終アフエレーシスの 5 週間以内に細胞移植）から生着まで（移植後 PMN 又は PLT 生着の遅い方）
3. フォローアップ期間（生着後 100 日、6 ヶ月及び 12 ヶ月）

評価基準：

<有効性>

主要評価項目：

- ・アフエレーシス 2 日以内に CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上を達成した患者の割合
- ・ EMEA 指定の複合評価項目：アフエレーシス 2 日以内に CD34 陽性細胞数が 6×10^6 cells/kg 以上に達し、PMN 及び PLT の生着に成功した患者の割合

副次評価項目：

- ・アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数が 6×10^6 cells/kg 以上に達した患者の割合
- ・アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞が移植可能な最小数 2×10^6 cells/kg に達した患者の割合
- ・ CD34 陽性細胞の目標採取数 6×10^6 cells/kg 以上を達成するのに要したアフエレーシスの日数
- ・ PMN 生着までの日数及び PLT 生着までの日数
- ・ 造血幹細胞移植後 100 日、6 ヶ月及び 12 ヶ月に移植細胞の定着が確認された患者の割合

<安全性>

有害事象 (AE)、重篤な有害事象 (SAE)、身体所見、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査、尿検査及び凝固検査）、及びバイタルサイン等のベースラインからの変化について検討した。移植後 12 ヶ月以内に認められた生着不全は SAE とした。

解析計画：

<有効性>

ITT (Intent-to-Treat) 集団はランダム化されたすべての患者とした。PP (Per-Protocol) 集団は、ITT 集団のうち、本剤又はプラセボが投与され、アフエレーシスを完了し、有効性評価に意味のある影響を及ぼすような治験実施計画書からの重要な逸脱のないすべての患者集団とした。

有効性の立証は ITT 解析を用い、PP 解析は補足的なものとした。

すべての統計的検定は、特に指定しない限り、有意水準 5% の両側検定とした。

主要有効性評価項目：

目標細胞数に到達した患者及び未到達の患者の割合の投与群間差は、ベースラインの血小板数を層別因子にしたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定を用いて解析した。また、治験実施医療機関を層別因子にしたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定を用いて補助的な解析を実施した。その他の補助的な解析として、連続修正なしのピアソンの χ^2 検定を用いた。

EMEA 指定の複合評価項目及び副次評価項目：

アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数 6×10^6 cells/kg 以上に到達した患者、アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数の最小採取数 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者及びフォローアップで移植細胞が生着した患者の割合は、主要有効性評価項目と同様に解析した。

動員到達までに要した日数及び生着までの日数については、ベースラインの血小板数を層別因子にした層別ログランク検定を用いた。また、投与群ごとの生存率は、カプラン・マイヤー曲線を用いて推定した。補助的な解析として、治験実施医療機関を層別因子にした層別ログランク検定を行った。また、移植 CD34 陽性細胞数は生着までの期間に影響を及ぼす可能性があるため、移植 CD34 陽性細胞数の項を含めたモデルを用いて Cox 比例ハザードモデルによる解析も行った。

<安全性>

ランダム化され、動員期間及び投与/アフエレーシス期間中に、1 回以上、G-CSF 製剤、本剤又はプラセボが投与されたすべての患者を安全性解析対象集団とした。

すべての安全性データを投与群ごとに一覧表に示した。AE は、MedDRA version 10.0 に従い器官別大分類 (SOC) 及び基本語別 (PT) に要約し、AE の発現率、重症度別の AE の発現率、WHO のグレード 3 及び 4 の AE、SAE 並びに因果関係、並びに因果関係が認められた AE を重症度別に要約した。投与中止に至った AE、また、死亡例の AE を一覧表に示した。臨床検査値/バイタルサインのベースラインからの変化量を投与群ごとに記述的に要約した。

試験成績：

<対象集団>

主要 ITT 集団は、G+PLE 群 148 例、G+P 群 154 例の合計 302 例であった。両群の人口統計学的特性及びベースライン特性は類似しており、平均年齢は約 58 歳 (G+PLE 群 58.2 歳、G+P 群 58.4 歳)、男性が約 70% (G+PLE 群 67.6%、G+P 群 69.5%)、両群とも約 80% (G+PLE 群 79.1%、G+P 群 83.1%) は白人であった。タンデム移植は、G+PLE 群の 48.0%、G+P 群の 43.5% で計画された。診断時の病期は、ステージ I の患者の割合が G+PLE 群

V. 治療に関する項目

18.9%及びG+P群12.3%、ステージIIがG+PLE群19.6%及びG+P群28.6%、ステージIIIがG+PLE群61.5%及びG+P群58.4%であった。ステージIVの患者はいずれの群にもいなかった。PP集団は217例(G+PLE群104例、G+P群113例)であった。

<有効性の結果>

主要評価項目

主要ITT集団で、アフエレーシス2日以内にCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上に到達したMM患者の割合は、G+PLE群がG+P群に比べて有意に高く、それぞれ71.6% (106/148例)及び34.4% (53/154例)で、推定される治療効果は37.2% (p<0.001)であった。

EMA指定の複合評価項目で、アフエレーシス2日以内にCD34陽性細胞数が 6×10^6 cells/kg以上に到達し、かつPMN及びPLTの良好な生着がみられた患者の割合はG+PLE群がG+P群に比べて高かった(それぞれ70.3%及び34.4%、推定される治療効果35.9%、p<0.001)。

副次評価項目:

- ・主要ITT集団で、アフエレーシス4日以内にCD34陽性細胞数が 6×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合は、G+PLE群がG+P群に比べて高かった(それぞれ75.7%及び51.3%、推定される治療効果24.4%、p<0.001)。
- ・アフエレーシス4日以内にCD34陽性細胞数が 2×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合は、G+PLE群がG+P群に比べて高かった(G+PLE群:141/148例で95.3%及びG+P群:136/154例で88.3%、推定される治療効果7.0%、p=0.031)。
- ・CD34陽性細胞数が 6×10^6 cells/kg以上に到達するのに要した日数(中央値)は、G+PLE群がG+P群に比べて短かった(G+PLE群:1.0日及びG+P群:4.0日)。
- ・生着までの期間の中央値は、両群ともPMNの生着が11日、PLTの生着が18日で同様であった。
- ・移植細胞が定着した患者の割合は、G+PLE群では、移植後100日で98.6% (140/142例)、6ヵ月で98.5% (133/135例)、12ヵ月で99.2% (127/128例)であった。G+P群では、移植後100日で97.8% (133/136例)、6ヵ月で98.4% (125/127例)、12ヵ月で99.2% (119/120例)であった。いずれの評価時点においても、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

主要評価項目並びに副次評価項目の目標CD34陽性細胞数に到達した患者割合 (ITT解析集団、太字は主要評価項目)

有効性評価項目	G+PLE 0.24 mg/kg N = 148	G+P N = 154	治療効果 ^a or 群間差 ^b	95% CI	p値
アフエレーシス2日以内に目標としたCD34陽性細胞数に到達した患者数(%)					
≥ 6×10^6 CD34+cells/kg	106/148 (71.6)	53/154 (34.4)	37.2^a	26.8, 47.6^c	< 0.001^d
アフエレーシス4日以内に目標としたCD34陽性細胞数に到達した患者数(%)					
≥ 6×10^6 CD34+cells/kg	112/148 (75.7)	79/154 (51.3)	24.4 ^a	13.9, 34.9 ^c	< 0.001 ^d
≥ 2×10^6 CD34+cells/kg	141/148 (95.3)	136/154 (88.3)	7.0 ^a	0.8, 13.1 ^c	0.031 ^d
アフエレーシス2日以内に目標としたCD34陽性細胞数に到達し、かつPMN及びPLTの生着が成功した患者数(%)					
≥ 6×10^6 CD34+cells/kg	104/148 (70.3)^e	53/154 (34.4)	35.9^a	25.3, 46.4^f	< 0.001^d
CI = confidence interval (信頼区間); PLT = platelet (血小板); PMN = polymorphonuclear cell (多核白血球)					
^a 治療効果=患者の割合の投与群間差					
^b 本剤群対プラセボ対照群のハザード比					
^c 目標としたCD34陽性細胞数に到達した患者割合の本剤群%とプラセボ群%の差の95%CI					
^d ベースラインの血小板数(<200,000/dL, ≥200,000/dL)を層別因子としたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定					
^e 目標CD34陽性細胞数に到達したがEMA指定の基準に適合しなかった患者:G+PLE群の1例は生着前に脱落、1例は死亡					
^f 目標としたCD34陽性細胞数に到達しかつ生着に成功した患者割合の本剤群%とプラセボ群%の差の95%CI					

<安全性の結果>

動員及び投与/アフエレーシスから初回化学療法開始前日まで(Period 1)の安全性解析対象集団は、298例(G+PLE群147例、G+P群151例)であった。Period 1の有害事象の発現率は、G+PLE群95.2% (140/147例)及びG+P群92.7% (140/151例)であった。いずれかの投与群で、発現率が5%以上の有害事象は、骨痛、悪心、下痢、疲労、錯感覚、注射部位紅斑、頭痛、背部痛、低カリウム血症、浮動性めまい、嘔吐、関節痛、カテーテル留置部位疼痛、感覚鈍麻、食欲減退、疼痛、末梢性浮腫、不眠症、口の錯感覚、低マグネシウム血症、不安、便秘、放屁、発熱、四肢痛及び筋痙縮であった。治験治療との因果関係があると判断された有害事象(副作用)の発現率は、G+PLE群64.6% (95/147例)、G+P群44.4% (67/151例)であった。主な副作用は、注射部位紅斑(G+PLE群20.4% (30/147例)、G+P群3.3% (5/151例)、以下、同様)、下痢(18.4% (27/147例)、5.3% (8/151例))、悪心(16.3% (24/147例)、7.3% (11/151例))、骨痛(9.5% (14/147例)、7.9% (12/151例))、疲労(8.2% (12/147例)、3.3% (5/151例))、錯感覚(7.5% (11/147例)、7.3% (11/151例))、嘔吐(5.4% (8/147例)、2.6% (4/151例))並びに浮動性めまい(3.4% (5/147例)、3.3% (5/151例))等であった。Period 1での重篤な有害事象は、G+PLE群4/147例(2.7%)、G+P群6/151例(4.0%)に認められた。主な重篤な有害事象は、G+PLE群では不全片麻痺、心房細動、深部静脈血栓症及び骨痛各1例(0.7%)、G+P群では悪心2例(1.3%)、エンテロバクター性菌血症、脱水、激越、筋痙直、

V. 治療に関する項目

頸静脈血栓症、気胸、嘔吐及び骨痛各1例(0.7%)であった。多くの重篤な有害事象は、Period 1の後、すなわち、治験薬(本剤又はプラセボ)投与終了後に発現していた。両群に認められたいずれの重篤な有害事象は治験治療との因果関係が否定された。投与中止に至った有害事象は、G+PLE群で1/147例(0.7%)、G+P群で2/151例(1.3%)に認められた。その内訳は、G+PLE群では下痢及び疲労各1例(0.7%)、G+P群では、脾腫、腹痛、悪心及び嘔吐各1例(0.7%)であった。うち、G+PLE群の下痢1例並びにG+P群の腹痛、悪心及び嘔吐各1例では、治験治療との因果関係は否定されなかった。治験期間中に13例(G+PLE群7例、G+P群6例)の死亡を認めた。G+PLE群ではPeriod 1での死亡を認めなかったが、G+P群では1/151例(0.7%)に認め、死因は疾患の悪化であった。臨床検査及びバイタルサインに及ぼす影響は、G+PLE群とG+P群で類似していた。

[DiPersio J.F., et al. : Blood 113(23) : 5720-5726, 2009]

[社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(多発性骨髄腫)]

②外国人非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(AMD3100-3101試験)^{5,6)}

目的：

1. 外国人非ホジキンリンパ腫(NHL)患者を対象に、CD34陽性細胞の 5×10^6 cells/kg以上の動員と採取に関して、本剤(プレリキサホル)及びG-CSF製剤の併用(G+PLE)とプラセボ及びG-CSF製剤の併用(G+P)との比較により有効性及び安全性を評価する。
2. 欧州医薬品審査庁(EMA)から指定された有効性の評価：G+Pによる動員に比べて、G+PLEによる動員を行ったNHL患者で4日以内のアフェレーシスによるCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上の採取が達成できること、さらに多核白血球(PMN)及び血小板(PLT)生着の成功を確認する。
また、CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上の採取の達成並びに多核白血球(PMN)及び血小板(PLT)生着の成功を確認する。

試験デザイン：多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群による並行群間比較試験

対象：NHL患者

主な選択基準：

1. 初回動員前(時期を問わず)の骨髄生検によりNHLと確定診断された患者(18歳～78歳)
2. 自家移植に適格と判断された患者
3. 初回又は2回目の完全寛解(CR)又は部分寛解(PR)である患者
4. 直近の化学療法サイクルから4週間以上経過している患者
5. 事前の化学療法によるすべての急性毒性から回復している患者
6. ECOGのパフォーマンスステータスが0又は1の患者
7. 臨床検査値(白血球数 $>2.5 \times 10^9$ /L、PMNの絶対数 $>1.5 \times 10^9$ /L、血小板数 $>100 \times 10^9$ /L及び血清クレアチニン ≤ 2.2 mg/dL)基準を満たす患者
8. AST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限(ULN)の2.5倍未満の患者
9. 心臓及び肺の状態がアフェレーシス及び移植を実施するのに十分である患者
10. HIV陰性の患者

主な除外基準：

1. 自家移植又は同種移植の既往がある患者
2. 治験薬投与によるリスクが高い合併症を有する患者
3. 過去に幹細胞の採取又はその試みに失敗している患者
4. 中枢神経系への浸潤を有する患者
5. 活動性の脳転移又は骨髄腫髄膜炎を有する患者
6. 活動性の感染症を有する患者
7. 発熱(38°C を超える)を有する患者
8. 臨床的に意義のある心電図異常を有する患者
9. 骨盤部の放射線治療を受けた患者
10. 動員を目的としたG-CSF製剤初回投与前14日以内にG-CSF製剤が投与された患者
11. 妊娠検査陽性又は授乳中の女性患者

V. 治療に関する項目

試験方法：

スクリーニング後、適格患者は、治験実施医療機関に基づき層別化し、本剤（プレリキサホル）投与群である G+PLE 群又はプラセボ対照である G+P 群のいずれかに 1：1 の割合でランダム化された（ランダム化された症例数は 298 例：G+PLE 群 150 例、G+P 群：148 例）。

ランダム化された患者に G-CSF 製剤（フィルグラスチム）10 µg/kg/日を 4 日間皮下投与して動員を行った。4 日目（Day 4）の夜に、G+PLE 群の患者には本剤 0.24 mg/kg を、G+P 群の患者にはプラセボを皮下投与した。Day 5 の朝に全ての患者に G-CSF 製剤 10 µg/kg を投与し、G-CSF 製剤投与後 60 分（治験薬投与から約 10～11 時間）以内にアフエレーシスを実施した。以降、夜に治験薬投与、そして翌朝に G-CSF 製剤投与及びアフエレーシスの実施を最大 4 日まで、あるいは目標とする CD34 陽性細胞数（ $\geq 5 \times 10^6$ cells/kg）を採取するまで繰り返した。CD34 陽性細胞を 2 日間のアフエレーシスで 0.8×10^6 cells/kg 以上、4 日以内のアフエレーシスで 2×10^6 cells/kg 以上採取できなかった患者は、レスキュー療法（非盲検）を可とした。

最終アフエレーシス実施後、休薬期間を設けた後に移植前大量化学療法を行い、採取した CD34 陽性細胞の自家移植を行った（最終アフエレーシスから 5 週間以内）。

移植後、PMN が回復するまでは毎日、PLT の生着（直前 7 日間、輸血をせずに血小板数が 20×10^9 /L 以上）が認められるまでは週 3 回以上、その後、輸血をせずに 50×10^9 /L 以上に達するまでは 3～4 日ごとに、PMN 及び PLT の生着を観察した。

移植後 100 日（ ± 1 週間）、6 ヶ月（ ± 1 週間）及び 12 ヶ月（ ± 1 週間）に移植細胞の定着性を評価した。生着不全は重篤な有害事象（SAE）として記録することとした。

試験期間（投与及び観察期間）：AMD3100-3101 試験と同様

評価基準：

<有効性>

主要評価項目：

- ・アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上を達成した患者の割合
- ・ EMEA 指定の複合評価項目：アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞が 2×10^6 cells/kg 以上に達しかつ PMN 及び PLT の生着に成功した患者の割合、また、アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞が 5×10^6 cells/kg 以上に達し、PMN 及び PLT 生着に成功した患者の割合

副次評価項目：

- ・アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞が 2×10^6 cells/kg 以上に達した患者の割合
- ・ CD34 陽性細胞の目標採取数 5×10^6 cells/kg 以上を達成するのに要したアフエレーシスの日数
- ・ PMN 生着までの日数及び PLT 生着までの日数
- ・ 造血幹細胞移植後 100 日、6 ヶ月及び 12 ヶ月に移植細胞の定着が確認された患者の割合

<安全性>

有害事象（AE）の発現率、身体所見、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査、尿検査及び凝固検査）、バイタルサイン等のベースラインからの変化について検討した。移植後 12 ヶ月以内に認められた生着不全は SAE とした。

解析計画：

<有効性>

ITT 集団はランダム化されたすべての患者とした。PP 集団は、ITT 集団のうち、本剤又はプラセボが投与され、アフエレーシスを完了し、有効性評価に意味のある影響を及ぼすような治験実施計画書からの重要な逸脱のないすべての患者集団とした。

有効性の立証は ITT 解析を用い、PP 解析は補足的なものとした。

すべての統計的検定は、特に指定しない限り、有意水準 5% の両側検定とした。

主要有効性評価項目：

目標細胞数に到達患者及び未到達の患者の割合の投与群間差は、連続修正なしのピアソンの χ^2 検定を用いて解析した。また、治験実施医療機関を層別因子にしたコ克蘭・マンテル・ヘンツェル検定を用いて補助的な解析を実施した。

EMEA 指定の複合評価項目及び副次評価項目：

アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞の最小採取数が 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者及びフォローアップで移植細胞が定着している患者の割合は、主要有効性評価項目と同様に解析した。

動員到達までに要した日数及び生着までの日数については、ログランク検定統計量を用いて治療効果の検定を行った。補助的な解析は、治療と治験実施医療機関を固定効果に含む、Cox 比例ハザードモデルを用いて実施した。また、カプラン・マイヤー曲線を投与群ごとに推定した。移植後 CD34 陽性細胞数は生着までの期間に影響を及ぼす可能性があるため、移植 CD34 陽性細胞数の項を含めたモデルを用いて Cox 比例ハザードモデルによる解析も行った。

<安全性>

ランダム化され、動員期間中に 1 回以上 G-CSF 製剤を投与されたすべての患者を安全性解析対象集団とした。

すべての安全性データを投与群ごとに一覧表に示した。AE は、MedDRA version 10.0 に従い器官別大分類（SOC）及び基本語別（PT）に要約し、AE の発現率、重症度別 AE の発現率、WHO のグレード 3 及び 4 の AE、SAE 並びに因果関、並びに重症度別の因果関係が認められた AE を要約した。投与中止に至った AE、また、死亡例の AE を一覧表に示した。臨床検査値/バイタルサインのベースラインからの変化量を投与群ごとに記述的に要約した。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

主要 ITT 集団は、G+PLE 群 150 例、G+P 群 148 例の 298 例であった。両群の人口統計学的特性及びベースライン特性は類似しており、平均年齢は G+PLE 群 55.1 歳、G+P 群 57.5 歳、男性が 60%以上 (G+PLE 群 66.7%、G+P 群 68.9%) を占め、両群とも 90%以上 (G+PLE 群 90.7%、G+P 群 94.6%) が白人であった。診断時の病期は、ステージ I の患者の割合が G+PLE 群 10.0%及び G+P 群 6.8%、ステージ II が G+PLE 群 10.0%及び G+P 群 21.6%、ステージ III が G+PLE 群 19.3%及び G+P 群 29.7%、ステージ IV の患者は G+PLE 群 57.3%及び G+P 群 41.2%であった。

PP 集団は 230 例 (G+PLE 群 119 例、G+P 群 111 例) であった。

<有効性の結果>

主要評価項目：

主要 ITT 集団で、アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数 5×10^6 cells/kg 以上を到達した NHL 患者の割合は、G+PLE 群が G+P 群に比べて有意に高く、それぞれ 59.3% (89/150 例) 及び 19.6% (29/148 例) で、推定される治療効果は 39.7% ($p < 0.001$) であった。

EMA 指定の複合評価項目で、アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数が 2×10^6 cells/kg 以上に到達し、かつ PMN 及び PLT の生着が成功した患者の割合は G+PLE 群が G+P 群に比べて有意に高かった (それぞれ 84.0%及び 43.2%、推定される治療効果 40.8%、 $p < 0.001$)。また、同様にアフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数が 5×10^6 cells/kg 以上に到達し、かつ PMN 及び PLT の良好な生着がみられた患者の割合は、G+PLE 群が G+P 群と比べて有意に高かった (G+PLE 群 57.3%、G+P 群 18.9%、推定される治療効果 38.4%、 $p < 0.001$)。

副次評価項目：

- ・主要 ITT 集団で、アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数が 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者の割合は、G+PLE 群が G+P 群に比べて高かった (G+PLE 群:130/150 例で 86.7%及び G+P 群:70/148 例で 47.3%、推定される治療効果 39.4%、 $p < 0.001$)。
- ・CD34 陽性細胞数が 5×10^6 cells/kg 以上に到達するのに要した日数 (中央値) は、G+PLE 群が 3.0 日、それに対し G+P 群では目標細胞数に到達した患者は 50%未満であったことから中央値は算定不能であった。
- ・生着までの期間の中央値は、両群とも PMN が 10 日、PLT が 20 日であり、同程度であった。
- ・移植細胞が生着した患者の割合は、G+PLE 群が移植後 100 日で 94.8% (128/135 例)、6 ヶ月時点で 97.6% (120/123 例) 及び 12 ヶ月時点で 98.2% (110/112 例) であった。G+P 群では 100 日時点で 95.1% (78/82 例)、6 ヶ月時点で 98.7% (77/78 例) 及び 12 ヶ月時点で 100.0% (65/65 例) であった。

主要評価項目並びに副次評価項目の目標 CD34 陽性細胞数に到達した患者割合 (ITT 解析集団、太字は主要評価項目)

有効性評価項目	G+PLE 0.24 mg/kg N = 150	G+P N = 148	治療効果 ^a or 群間差 ^b	95% CI	p 値
アフエレーシス 4 日以内に目標とする移植可能な CD34 陽性細胞数に到達した患者数(%)					
$\geq 5 \times 10^6$ CD34+cells/kg	89/150 (59.3)	29/148 (19.6)	39.7^a	29.6, 49.9^c	< 0.001^d
$\geq 2 \times 10^6$ CD34+cells/kg	130/150 (86.7)	70/148 (47.3)	39.4 ^a	29.7, 49.1 ^c	< 0.001 ^d
アフエレーシス 4 日以内に目標とする移植可能な CD34 陽性細胞数に到達し、かつ PMN 及び PLT の生着が成功した患者数(%)					
$\geq 2 \times 10^6$ CD34+cells/kg	126/150 (84.0)^e	64/148 (43.2)^e	40.8^a	30.9, 50.7^f	< 0.001^d
$\geq 5 \times 10^6$ CD34+cells/kg	86/150 (57.3)^g	28/148 (18.9)^g	38.4^a	28.3, 48.5^f	< 0.001^d
CI = confidence interval 信頼区間; PLT = platelet 血小板; PMN = polymorphonuclear cell 多核白血球 ^a 治療効果=患者の割合の投与群間差 ^b 本剤群対プラセボ対照群とのハザード比 ^c 目標とした CD34 陽性細胞数に到達した患者に関する本剤群%とプラセボ群%の差の 95%CI ^d ピアソンの χ^2 検定 ^e 目標 CD34 陽性細胞数 ($\geq 2 \times 10^6$ cells/kg) に到達したが EMA 指定の基準に適合しなかった患者: G+PLE 群の 1 例は移植前に脱落、2 例は PLT 生着前に死亡、1 例は PLT 生着がかなり遅れた / G+P 群では 5 例が移植前に死亡、1 例が PLT 生着前に死亡した ^f 目標 CD34 陽性細胞数に到達しかつ生着に成功した患者に関する本剤群%とプラセボ群%の差の 95%CI ^g 目標 CD34 陽性細胞数 ($\geq 5 \times 10^6$ cells/kg) に到達したが EMA 指定の基準に適合しなかった患者: G+PLE 群の 2 例は PLT 生着前に死亡、1 例は PLT 生着がかなり遅れた / G+P 群の 1 例は PLT 生着前に死亡した					

V. 治療に関する項目

<安全性の結果>

動員及び投与／アフエレーシスから初回化学療法開始前日まで (Period 1) の安全性解析対象集団は、295 例 (G+PLE 群 150 例、G+P 群 145 例) であった。Period 1 有害事象の発現率は、G+PLE 群 97.3% (146/150 例) 及び G+P 群 95.2% (138/145 例) であった。いずれかの投与群で、発現率が 5%以上の有害事象は、下痢、悪心、注射部位紅斑、疲労、骨痛、頭痛、背部痛、錯感覚、低カリウム血症、関節痛、低マグネシウム血症、カテーテル留置部位疼痛、末梢性浮腫、浮動性めまい、疼痛、嘔吐、注射部位そう痒感、口の錯感覚、放屁、不眠症、寝汗、発熱、腹痛、腹部膨満、低血圧、潮紅、多汗症、注射部位疼痛、四肢痛、発疹、カテーテル留置部位紅斑及び血中尿酸増加であった。治験治療との因果関係があると判断された有害事象 (副作用) の発現率は、G+PLE 群 65.3% (98/150 例)、G+P 群 41.4% (60/145 例) であった。主な副作用は、下痢 (G+PLE 群 37.3% (56/150 例)、G+P 群 6.2% (9/145 例)、以下、同様)、注射部位紅斑 (29.3% (44/150 例)、6.2% (9/145 例))、悪心 (17.3% (26/150 例)、5.5% (8/145 例))、頭痛 (10.7% (16/150 例)、6.2% (9/145 例))、骨痛 (9.3% (14/150 例)、6.9% (10/145 例))、注射部位そう痒感 (8.0% (12/150 例)、0/145 例) 並びに錯感覚 (6.7% (10/150 例)、2.8% (4/145 例)) 等であった。Period 1 での重篤な有害事象は、G+PLE 群では 8/150 例 (5.3%)、G+P 群では 10/145 例 (6.9%) に認められた。重篤な有害事象は、G+P 群ではカテーテル菌血症、皮膚転移、発熱性好中球減少症、血小板減少症、痙攣、浮動性めまい、低血圧、背部痛及び発熱各 1 例 (0.7%) であり、G+P 群では心房細動 2 例 (1.4%)、菌血症、細菌性敗血症、シェードモナス性敗血症、副鼻腔炎、中枢神経系転移、下腹部痛、急性腎不全及び非心臓性胸痛各 1 例 (0.7%) であった。これらの重篤な有害事象のうち、G+PLE 群の血小板減少症、浮動性めまい及び低血圧各 1 例並びに G+P 群の非心臓性胸痛 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、G+PLE 群では 3/150 例 (2.0%)、G+P 群では 3/145 例 (2.1%) に認められ、G+PLE 群では中心静脈カテーテル感染、痙攣、錯感覚、眼部腫脹、悪心、腹痛及び下痢各 1 例 (0.7%)、G+P 群では心房細動、悪心、嘔吐、骨痛、悪寒、非心臓性胸痛及び発熱各 1 例 (0.7%) であった。これらの有害事象のうち、G+PLE 群の錯感覚、眼部腫脹、悪心、腹痛及び下痢各 1 例並びに G+P 群の心房細動、悪心、嘔吐、非心臓性胸痛及び発熱各 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。治験期間中に 31 例の死亡 (G+PLE 群 16 例及び G+P 群 15 例) を認めた。Period 1 での死亡は G+PLE 群では認められなかったが、G+P 群では 3/145 例 (2.1%) に認められ、死因はいずれも疾患の進行で治験治療との因果関係は否定された。なお、これらの患者には非ホジキンリンパ腫/下腹部痛 (1 例)、リンパ節症/副鼻腔炎 (1 例) 及び中枢神経系転移 (1 例) が認められた。

臨床検査及びバイタルサインに及ぼす影響は、G+PLE 群と G+P 群で類似していた。

[DiPersio J.F., et al. : J. Clin. Oncol. 27(28) : 4767-4773, 2009]

[社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (非ホジキンリンパ腫)]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

①動員不良又は動員不良が予測される外国人多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (AMD3100-2102試験)^{13,14)}

本試験は、自家末梢血造血幹細胞移植に適格な外国人多発性骨髄腫 (MM) 患者で動員不良が確定している患者 (過去に動員を試みたが十分な CD34 陽性細胞 [通常は 2×10^6 cell/kg 以上] を採取できなかった患者 : A 群 10 例) 又は動員不良が予測される患者 (CD34 陽性細胞が移植に不十分な 1×10^6 cell/kg 未満の採取であることが予測される患者 : B 群 10 例) を対象とした非盲検試験で、末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数及びアフエレーシスによる採取量を評価することにより、本剤の有効性を検討した。これらの患者に G-CSF 製剤 (10 µg/kg) 単独投与又は化学療法と G-CSF 製剤による動員後に、本剤 0.24 mg/kg/日を夜投与し、10~11 時間後に G-CSF 製剤 (10 µg/kg) を投与してアフエレーシスを実施し、最大 7 日連続して繰り返した。投与／アフエレーシス期間終了後、大量化学療法を実施し、本剤+G-CSF 製剤併用により動員された細胞を移植した (移植後 12 ヶ月までフォローアップを行った)。

本剤初回投与後の末梢血 CD34 陽性細胞数 (中央値) は、全体で 3.0 倍増加した (A 群 4.0 倍、B 群 3.0 倍)。本剤投与後、アフエレーシスによる CD34 陽性細胞数の累積が 2×10^6 cells/kg 以上に到達した患者は、20 例のうち 15 例であった (A 群 : 70.0%、7/10 例、B 群 : 80.0%、

V. 治療に関する項目

8/10例)。幹細胞移植は、20例のうち17例に行われ、2回目の移植が11例に行われ、すべての患者で多核白血球 (PMN) の生着が認められ、移植後21日以内にPMNの生着が確認された患者は17例のうち16例 (94.1%) で、移植後23日に1例であった。移植後21日以内にPLTの生着が確認された患者は17例のうち12例 (70.6%) であった。

動員及び投与/アフエレーシス期間中 (Period 1) の有害事象は、全患者では19/20例 (95.0%)、A群では9/10例 (90.0%)、B群では10/10例 (100.0%) に認められた。治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、全患者では18/20例 (90.0%)、A群では8/10例 (80.0%)、B群では10/10例 (100.0%) に認められた。Period 1での死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。Period 1でGrade 3以上に至った有害事象は、全患者で8/20例 (40.0%、いずれもB群) に認められた。その内訳は、血小板減少症6例 (30.0%)、貧血2例 (10.0%)、筋力低下及び血中クレアチニン増加各1例 (5.0%) であった。いずれの有害事象も治験治療との因果関係は否定された。Period 1で投与中止に至った有害事象は、全患者で1/20例 (5.0%、A群) に認められ、内訳は多汗症、右脚ブロック及び徐脈各1例 (5.0%) であった。いずれの有害事象も治験治療との因果関係が否定された。

[Tricot G., et al. : Bone Marrow Transplant. 45(1) : 63-68, 2010]

[社内資料：動員不良又は動員不良が予測される外国人多発性骨髄腫患者を対象とした海外第II相臨床試験]

②腎機能障害患者における臨床薬理試験 (AMD3100-1101試験) ^{15,16)}

非盲検法による多施設共同第I相臨床試験で、外国人被験者23例を対象に、PK及びPDとともに本剤の安全性について検討した。対象は、軽度腎機能障害患者 (CL_{cr} : 51~80 mL/分) 5例、中等度腎機能障害患者 (CL_{cr} : 31~50 mL/分) 6例、重度腎機能障害患者 (CL_{cr} : <31 mL/分) 6例及び対照とした健康被験者 (CL_{cr} : >90 mL/分) 6例であった。これらの被験者に、本剤0.24 mg/kgを単回皮下投与した。

本試験中、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止例は報告されなかった。有害事象は、健康被験者では5/6例 (83.3%)、軽度腎機能障害患者では2/5例 (40.0%)、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者では、それぞれ4/6例 (66.7%) にみられた。全般的に、発現率が10%を超えた有害事象は、下痢 (26.1%)、注射部位紅斑 (21.7%)、錯感覚 (17.4%)、注射部位反応 (13.0%)、悪心 (13.0%)、潮紅 (13.0%) 及び筋痙縮 (13.0%) であった。すべての有害事象は、軽度から中等度であった。腎機能障害の重症度が有害事象の発現率に影響を及ぼす傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、健康被験者5/6例 (83.3%)、軽度腎機能障害患者2/5例 (40.0%)、中等度腎機能障害患者4/6例 (66.7%) 及び重度腎機能障害患者4/6例 (66.7%) に認められた。主な副作用 (発現率が10%超) は、下痢 (17.4%)、注射部位紅斑 (21.7%)、錯感覚 (17.4%)、注射部位反応 (13.0%)、悪心 (13.0%)、潮紅 (13.0%) 及び筋痙縮 (13.0%) であった。

PDの結果より、本剤投与によりCD34陽性細胞数及び白血球数が増加することが示された。また、腎機能障害はCD34陽性細胞動員に対する本剤の効果を遅延させる可能性があり、本剤のPDに腎機能障害が影響することが示唆された。

PKについては、「VII. 薬物動態に関する項目-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

[MacFarland R., et al. : Biol. Blood Marrow Transplant. 16(1) : 95-101, 2010]

[社内資料：外国人腎機能障害患者における薬物動態]

V. 治療に関する項目

③ フィルグラスチム以外の G-CSF 製剤の使用：外国人 MM、NHL、HL 患者を対象とした海外臨床試験 (MOZ00808試験)^{17,18)}

外国人多発性骨髄腫 (MM) 患者 90 例、非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者 25 例、ホジキンリンパ腫 (HL) 患者 3 例の合計 118 例を対象として、本剤 0.24 mg/kg +G-CSF 製剤 10 μ g/kg (フィルグラスチム:99例、レノグラスチム:15例、両剤:4例)の安全性及び有効性を検討した。動員及び投与/アフターケア期間中(Period 1)の有害事象は、全患者では 45/118 例(38.1%)、MM 患者では 36/90 例(40.0%)、NHL 患者では 8/25 例(32.0%)、HL 患者では 1/3 例(33.3%)に認められた。治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、全患者では 24/118 例(20.3%)、MM 患者では 18/90 例(20.0%)、NHL 患者では 5/25 例(20.0%)、HL 患者では 1/3 例(33.3%)に認められた。Period 1 での死亡は全患者で 1/118 例(0.8%、MM 患者)に認められ、死因は再発ミエローマで、治験治療との因果関係が否定された。重篤な有害事象は、全患者で 5/118 例(4.2%、MM 患者 4 例及び NHL 患者 1 例)に認められた。その内訳は、心筋梗塞(MM 患者)、医療機器関連感染 (MM 患者)、再発ミエローマ (MM 患者)、深部静脈血栓症 (MM 患者)及び血中マグネシウム減少(NHL 患者)各 1 例(各 0.8%)であり、そのうち、心筋梗塞、再発ミエローマ、血中マグネシウム減少の各 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上に至った有害事象は、全患者で 8/118 例(6.8%、MM 患者 7 例及び NHL 患者 1 例)に認められた。その内訳は、再発ミエローマ (MM 患者)、白血球増加症 (MM 患者)、高血糖 (MM 患者)、心筋梗塞 (MM 患者)、過換気 (MM 患者)、注射部位反応 (MM 患者)、カテーテル留置部位出血 (MM 患者)、血小板数減少 (MM 患者)、好中球数増加 (MM 患者) 及び血小板減少症 (NHL 患者) 各 1 例 (各 0.8%) であり、そのうち、再発ミエローマ、白血球増加症、心筋梗塞、注射部位反応及び好中球数増加の各 1 例 (0.8%) は、治験治療との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、全患者で 1/118 例 (0.8%、血中マグネシウム減少 1 例、NHL 患者)に認められ、治験治療との因果関係が否定されなかった。

また、目標とした CD34 陽性細胞数 (MM 患者では CD34 陽性細胞数 $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg、NHL 及び HL 患者では CD34 陽性細胞数 $\geq 5 \times 10^6$ cells/kg) に到達した患者の割合は、MM 患者では、フィルグラスチム 88.3%、レノグラスチム 88.9%、NHL 患者ではフィルグラスチム 50.0%、レノグラスチム 40.0%であり、G-CSF 製剤間に差異はなかった。

[Russell N., et al. : Haematologica 98(2) : 172-178, 2013]

[社内資料：外国人多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫患者を対象とした海外臨床試験]

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

【承認条件】

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

【使用成績調査の概要】

1. 目的

自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。なお、本調査は全例調査に係る承認条件が付されている。

- ①医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握
- ②安全性または有効性等に影響をおよぼすと考えられる要因
- ③未知の副作用

2. 実施計画

実施期間：販売開始から2年1ヵ月間（予定）

登録期間：販売開始から2年間（予定）

但し、承認条件が解除されるまで継続する。

目標症例数：自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進の目的で使用した患者150例

実施方法：本剤を投与した全症例を対象とした全例調査方式にて実施する。観察期間は、本剤投与開始から30日間又は放射線療法もしくは化学療法の開始前日のいずれか早い日までとする。

重点調査項目：アレルギー反応/過敏症、白血球増加症、血小板減少症、間質性肺疾患、心筋梗塞、腫瘍細胞動員、脾腫・脾破裂

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

骨髄の間質細胞表面に発現する間質細胞由来因子1(SDF-1)は、CXCケモカイン受容体4(CXCR4)を発現している造血幹細胞の骨髄への生着に関与していると考えられている。プレリキサホルはCXCR4に結合し、CXCR4とSDF-1との結合を阻害することにより、骨髄から末梢血中への造血幹細胞の動員を促進すると考えられる¹⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験

- ① ケモカイン受容体CXCR4の特異的アンタゴニスト プレリキサホルの分子薬理学的特性^{20,21)}
プレリキサホルがCXCR4の特異的アンタゴニストであることを確認した。

受容体結合アッセイ:

放射能標識リガンドを用いてプレリキサホルの競合的結合アッセイを実施した。SDF-1リガンド結合については、CCRF-CEM細胞(内因性にCXCR4を発現するヒト急性リンパ性白血病由来細胞)を¹²⁵I-SDF-1(100 pmol/L)及びプレリキサホル(4.1 nmol/L~10 µmol/L)と共にインキュベートした。BLT1リガンド結合については、CHO-S細胞膜をプレリキサホル(100 nmol/L~100 µmol/L)及び1 nmol/Lの³H-LTB4と混合した4 nmol/LのLTB4と共にインキュベートした。またCXCR7リガンド結合については、Cf2Th細胞をプレリキサホル(10 µmol/L)及び¹²⁵I-SDF-1(100 pmol/L)と共にインキュベートした。

プレリキサホルの結合及び解離についてCCRF-CEM細胞を0.1、1又は10 µmol/Lのプレリキサホルと共にインキュベートした後、フローサイトメトリーにより測定した。

カルシウム流入アッセイ:

CXCR4、CCR4、CCR7を発現しているCCRF-CEM細胞及びCCR1、CCR2b、CXCR3、CCR4、CCR5、LTB4を発現している細胞にカルシウム指示薬を添加し、プレリキサホル(CXCR4については1.0 nmol/L~0.16 µmol/L、他の受容体についてはすべて10及び100 µmol/L)と共に15分間プレインキュベートした。その後、細胞を適当な濃度のケモカインリガンドで刺激し、細胞内カルシウムの濃度変化を525nmでの蛍光により評価した。濃度-反応曲線からIC₅₀値を算出した。アゴニストアッセイでは、ケモカインの代わりにアッセイプレートにプレリキサホルを添加することを除き、同様の方法で測定した。

Gタンパク(GTP)結合アッセイ:

CCRF-CEM細胞膜をSDF-1(10 nmol/L)、プレリキサホル(0.92 pmol/L~1 µmol/L)及び³⁵S-GTPγS(1 nmol/L)と共にインキュベートした。遊離³⁵S-GTPγSを除去し、結合³⁵S-GTPγSを液体シンチレーション計数法により測定した。濃度-反応曲線からIC₅₀値を算出した。

VI. 薬効薬理に関する項目

走化性アッセイ：

蛍光標識した CCRF-CEM 細胞の SDF-1 による遊走を測定した。カルセイン AM 前処置細胞をプレリキサホルの存在下でトランスウェルプレートの上部チャンバーに、SDF-1 (10 nmol/L) を下部チャンバーに添加した。2.5 時間後に下部チャンバーに遊走した細胞数を蛍光プレートリーダーにより測定し、濃度-反応曲線から IC₅₀ 値を算出した。アゴニストアッセイでは、下部チャンバーに SDF-1 を添加せずにプレリキサホルのみを添加することを除き、同様の方法で行った。

<結果及び結論>

プレリキサホルは、CCRF-CEM 細胞への SDF-1 の結合を阻害し、その IC₅₀ は、651±37 nmol/L (n=3) であった。フローサイトメトリー試験では、プレリキサホルの結合阻害作用が 48 時間かけて緩徐に消失することが示された。プレリキサホルは SDF-1/CXCR4 を介する相互作用を阻害した (SDF-1 介在性 GTP 結合、SDF-1 介在性カルシウム流入、SDF-1 刺激走化性)。

表 VI-1. プレリキサホルによる SDF-1/CXCR4 相互作用の阻害

アッセイ	IC ₅₀ (nmol/L)
¹²⁵ I-SDF-1 リガンド結合	651±37 (n=3)
SDF-1 刺激カルシウム流入	572±190 (n=5)
SDF-1 刺激走化性	51±17 (n=4)
SDF-1 刺激 ³⁵ S-GTPγS 結合	15.4±4.4 (n=4) ^a

a : EC₅₀

プレリキサホルは、100 μmol/L の濃度で、CXCR3、CCR1、CCR2b、CCR4、CCR5 又は CCR7 を発現している細胞におけるカルシウム流入をまったく又はほとんど阻害しなかった (IC₅₀>100 μmol/L)。BLT1 受容体への LTB₄ リガンドの結合を阻害せず (IC₅₀>100 μmol/L)、また CXCR7 受容体への SDF-1 リガンドの結合も阻害しなかった (IC₅₀>10 μmol/L)。

プレリキサホル単独では、CXCR4、CCR4 及び CCR7 を発現する CCRF-CEM 細胞におけるカルシウム流入を誘発しなかったが、CXCR4 の認識リガンド SDF-1 はカルシウム流入を誘発し、その EC₅₀ 値は 14.0 nmol/L であった。また、プレリキサホルは CCRF-CEM 細胞膜への GTP の結合及び CCRF-CEM 細胞の走化性を促進しなかったが、SDF-1 の GTP 結合アッセイにおける EC₅₀ 値は 8.2 nmol/L であり、SDF-1 は 10 nmol/L で最大の CCRF-CEM 細胞走化性作用を示した。また、プレリキサホルの CXCR4 阻害作用は緩徐に消失することが示された。

以上のことから、プレリキサホルが CXCR4 に選択的なアンタゴニストであり、CXCR4 アゴニスト活性を示さないことが示された。

② プレリキサホルによるケモカイン受容体阻害作用の CXCR4 選択性^{22, 23)}

プレリキサホルが CXCR4 の特異的アンタゴニストであるか否かを検討した。

カルシウム流入アッセイ：

蛍光カルシウム指示薬を細胞に添加し、プレリキサホルと共に 15 分間プレインキュベートした後、適当なケモカイン又はプレリキサホル単独で刺激した。蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR) を用いて蛍光の変化を継時的に測定することにより、細胞内カルシウム動員を評価した。

VI. 薬効薬理に関する項目

抗体染色及びフローサイトメトリー：

CXCR4 特異抗体 12G5 の結合に対する経時的なプレリキサホルの作用を検討するため、SupT1 細胞をプレリキサホル (0 又は 5 µg/mL) と共に 30 分間プレインキュベートした。その後、細胞を洗浄し、薬物除去の 0、1、6、24 及び 48 時間後にフィコエリトリン (PE) 標識 12G5 で染色し、抗体結合をフローサイトメトリーで測定した。

受容体インターナリゼーションアッセイ：

緑色蛍光タンパク質を結合させた CXCR4 を遺伝子導入した U87.CD4 細胞をプレリキサホル (0 又は 5 µg/mL) と共に 15 分間プレインキュベートした後、ホルボールエステル又は SDF-1 と共に 37° C で 45 分間インキュベートした。その後、細胞を 1%パラホルムアルデヒドで固定し、細胞に関連した蛍光を蛍光顕微鏡で測定した。

<結果及び結論>

プレリキサホルは新鮮単離末梢血単核球 (PBMC)、SupT1 細胞、THP-1 細胞、HSB-2 細胞、MOLT-4 細胞及びマウス L1210 細胞で SDF-1 介在性カルシウム流入を阻害した。

表VI-2. カルシウム流入実験におけるプレリキサホルの CXCR4 選択的アンタゴニスト作用

SDF-1 (リガンド) 濃度 (ng/mL)	細胞の種類	IC ₅₀ (µg/mL)	IC ₅₀ ^a (nmol/L)
10	U87.CD4.CXCR4	0.13	164
100	新鮮単離 PBMC	0.03	38
20	SupT1	0.04	50
10	THP-1	0.01	12.5
20	HSB-2	0.10	126
100	MOLT-4	0.02	25.2
2.5	L1210	0.08	100.7

a : 分子量 794.48 (プレリキサホル 八塩酸塩) に基づいて算出した値

また、SDF-1 を介する PBMC の走化性も阻害した。さらに SDF-1 に誘発された CXCR4 のインターナリゼーションを阻害したが、ホルボールエステルにより誘発された受容体の非特異的エンドサイトーシスは阻害しなかった。プレリキサホルは薬物除去後 48 時間にわたり抗体 12G5 の結合を阻害し、48 時間後における 12G5 の結合の阻害率は非処理対照と比較して 60% であった。

プレリキサホルは、各種ケモカイン (CXCR1、CXCR2、CXCR3、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8 及び CCR9) 受容体を天然に発現している細胞及び遺伝子組換え受容体を発現している遺伝子導入細胞株のいずれにおいても、それら受容体を介するカルシウム流入を阻害しなかった (IC₅₀ > 25 µg/mL [31.5 µmol/L])。また、ヒト T リンパ球においてカルシウム流入を誘発せず、緑色蛍光タンパク質を結合させた CXCR4 を遺伝子導入した U87.CD4 細胞において CXCR4 受容体インターナリゼーションも誘発しなかった。

これらの結果から、プレリキサホルが新鮮単離ヒト PBMC、SupT1 細胞、THP-1 細胞、HSB-2 細胞、MOLT-4 細胞の SDF-1 介在性カルシウム流入に対する阻害作用を有することが示された。また、プレリキサホルはマウス L1210 細胞の SDF-1 介在性カルシウム流入も阻害したことから、プレリキサホルがマウス CXCR4 と交差反応することが確認された。プレリキサホルの阻害作用は長時間持続する (48 時間まで)。さらに、これらのデータから、プレリキサホルが CXCR4 に選択的なアンタゴニストであり、CXCR4 のアゴニストではないことが示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

③ ケモカイン受容体 CXCR4 アンタゴニストの分子間相互作用^{24, 25)}

受容体部位特異的突然変異誘発試験により、プレリキサホルとケモカイン受容体 CXCR4 との分子間相互作用から、結合に必須な CXCR4 受容体上の特定部位を確認した。

ポリマーゼ連鎖反応 (PCR) オーバーラップ伸長により、CXCR4 受容体に膜貫通ドメイン及び細胞外ドメインのヒスチジン及びアスパラギン酸残基を標的とする点突然変異を導入し、その変異型 CXCR4 受容体遺伝子を COS-7 細胞に一過的にトランスフェクトした。¹²⁵I-Met SDF-1 又は抗 CXCR4 抗体 ¹²⁵I-12G5 を用いて変異型受容体に関する受容体結合アッセイを実施した。

その結果、膜貫通ドメイン IV 及び VI (TM-IV 及び TM-VI) に位置する Asp171 及び Asp262 が、SDF-1 と抗 CXCR4 抗体 12G5 の結合に対するプレリキサホルの阻害作用に必須であることが確認された。

2) *in vivo* 試験

① CXCR4 への結合親和性による骨髄からの造血前駆細胞 (HPC) の動員 (マウス)^{26, 27)}

マウスの *in situ* 灌流を用いて、プレリキサホルの CXCR4 阻害作用により骨髄から HPC が直接動員されること、及び HPC の動員が SDF-1 の CXCR4 への結合阻害作用の強度に依存することを確認した。

マウス大腿骨骨髄を、大腿動脈及び静脈に挿入したカニューレを介して *in situ* で灌流した。プレリキサホルまたはその構造アナログ (AMD3108、AMD3389 及びシクラム) を大腿動脈に直接 10 分間持続投与した (n=4~5/群)。また、別の群のマウスに G-CSF または溶媒対照を連日 4 日間皮下投与した後、0.1mmol/L のプレリキサホル又は緩衝液で灌流し (n=4~5/群)、G-CSF の前投与による相乗効果について評価した。灌流液を採取し、動員された細胞について、CD34 陽性細胞をフローサイトメトリー、前駆細胞をコロニー形成アッセイで測定した。

<結果及び結論>

プレリキサホルは骨髄から CD34 陽性細胞及びコロニー形成細胞 (CFU) を動員し、動員された CD34 陽性細胞と CFU の総数は溶媒対照の 6.5 倍であった。これらの *in vivo* における HPC 動員作用は、*in vitro* における SDF-1 の CXCR4 への結合阻害作用と直接関連しており、最も強力な CXCR4 アンタゴニスト (プレリキサホル及び AMD3389) が最も強い HPC 動員作用を示した。

CFU の動員は G-CSF 単独投与で 11 倍、プレリキサホル単独投与では 7 倍増加したが、G-CSF 前投与+プレリキサホル投与では 22 倍増加したことから、マウス骨髄からの HPC 動員においてプレリキサホルは G-CSF と相乗作用を示すことが確認された。

② プレリキサホルによるマウス HPC の動員

1. C3H/HeJ マウス血中へのプレリキサホル誘発骨髄 HPC の動員^{28, 29)}

マウス (n=5/群) に 5 mg/kg のプレリキサホルを単回皮下投与後、0.25、0.5、1、2 及び 24 時間目に採血して HPC (CFU-GM、BFU-E、CFU-GEMM)^{※)} 数を測定し、プレリキサホル誘発 HPC 動員の経時変化を評価した。

また、マウス (n=7/群) に 0、0.625、1.25、2.5、5.0 又は 10 mg/kg のプレリキサホルを

VI. 薬効薬理に関する項目

単回皮下投与後 1 時間目に採血して HPC 数を測定し、プレリキサホル誘発 HPC 動員の用量反応性を評価した。

さらに 5 mg/kg のプレリキサホルまたは生理食塩液（対照群、0.1 mL/マウス、n=14）を 1 日目、1 及び 2 日目又は 1、2 及び 3 日目に皮下投与（n=8/群）した。最終投与の 1 時間後に採血して HPC 数を測定し、プレリキサホル反復投与による HPC 動員について評価した。

いずれも HPC の特性分析は、マウスの細胞を標準培地及びサイトカイン濃度下で 7 日間インキュベートし、コロニーをスコア化することにより CFU-GM、BFU-E 及び CFU-GEMM の数を測定した。

※) CFU-GM : Colony forming units-granulocyte macrophage (顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞)、BFU-E : Burst forming units-erythroid (赤芽球バースト形成細胞)、CFU-GEMM : Colony forming units-granulocyte, erythroid, megakaryocyte, macrophage (顆粒球・赤芽球・巨核球・マクロファージコロニー形成細胞)

<結果及び結論>

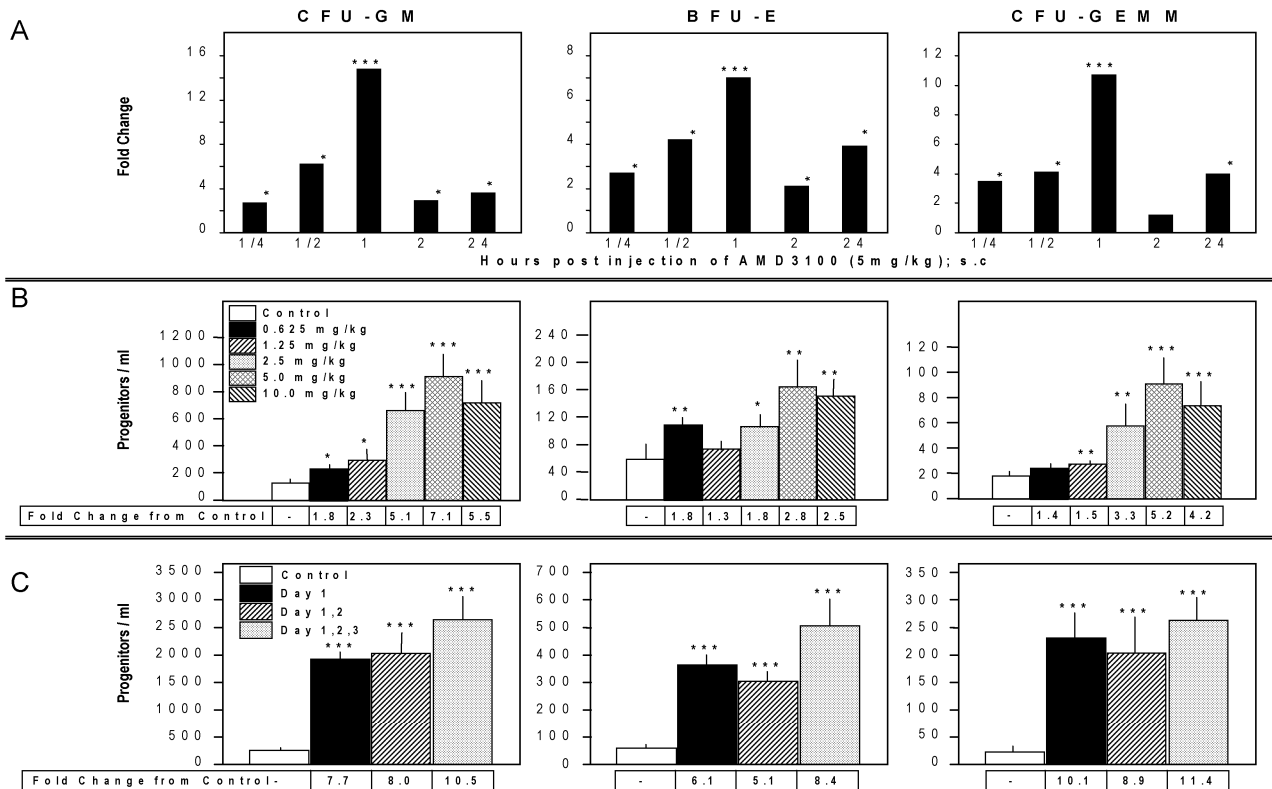
試験の結果、プレリキサホルの単回皮下投与により HPC の骨髄からの速やかで用量依存的な動員が誘導され、投与 1 時間後には動員のピークに達した。連日反復投与(3 日間)したところ、各投与後に一貫した HPC 動員が得られ、反復投与に伴う感受性の減弱は認められなかった。

HPC 動員の経時変化: 5mg/kg を単回投与したとき、投与 1 時間後に HPC 動員が最大となり、CFU-GM、BFU-E 及び CFU-GEMM の数はそれぞれの対照値^{注)} の約 14、7 及び 10 倍であった。

注) 時間 0 における対照値 : CFU-GM (78±18)、BFU-E (17±2)、CFU-GEMM (10±2)

HPC 動員の用量反応性: 2.5~10 mg/kg で単回皮下投与したとき、同様に投与 1 時間後に HPC 動員が最大となり、プレリキサホル 2.5~10 mg/kg で産生した CFU-GM、BFU-E 及び CFU-GEMM は、対照値と比較してそれぞれ 5.1~7.1、1.8~2.8 及び 3.3~5.2 倍であった。
反復投与後の HPC 動員: 5mg/kg を 3 日間連日投与したとき、いずれの投与日においても投与 1 時間後の HPC の動員は同様であった。3 日間投与したときの CFU-GM、BFU-E 及び CFU-GEMM の HPC 数の増加は、それぞれ 7.7~10.5、5.1~8.4 及び 8.9~11.4 倍であった。

VI. 薬効薬理に関する項目



A) 5 mg/kg のプレリキサホルを C3H/HeJ マウスに単回皮下投与したときの動員の経時変化

B) プレリキサホルを C3H/HeJ マウスに皮下投与した 1 時間後の用量反応解析

C) プレリキサホル 5 mg/kg の反復投与による作用

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 VI-1. プレリキサホルによるマウス血中への HPC 動員作用：経時変化と用量反応性

2. 異なるマウス系統におけるプレリキサホル、G-CSF、並びにプレリキサホル+G-CSF による骨髄 HPC 動員の比較^{28,30)}

C57BL/6 マウス (n=15/群)、DBA/2 マウス (n=15/群) 及び C3H/HeJ マウス (n=11/群) について、それぞれ生理食塩液 (対照)、プレリキサホル、G-CSF の単独投与及びプレリキサホル+G-CSF の併用の各投与群を設定し、以下のとおり投与した。

- ・ 対照群：生理食塩液単回皮下投与
- ・ プレリキサホル単独投与群：5 mg/kg を単回皮下投与
- ・ G-CSF 単独投与群：2.5 µg/マウスを 2 または 4 日間 (1 日 2 回) 連日皮下投与
- ・ プレリキサホル+G-CSF 投与群：G-CSF (2.5 µg/mouse) の 2 または 4 日間連日投与の 18 時間後にプレリキサホル (5 mg/kg) を単回皮下投与

また、ファンconi貧血相補群 C タンパク質遺伝子を有する野生型 *Fancc*^{+/+} マウス (n=15/群) 及び G-CSF の HPC 動員作用が弱い同遺伝子欠損型の *Fancc*^{-/-} マウス (n=8/群) それぞれに、同様に生理食塩液、プレリキサホル、G-CSF 各単独及びプレリキサホル+G-CSF 併用により投与した。

各マウスにつき投与終了 1 時間後に採血し、血液 1 mL あたりの HPC 数を算出した。

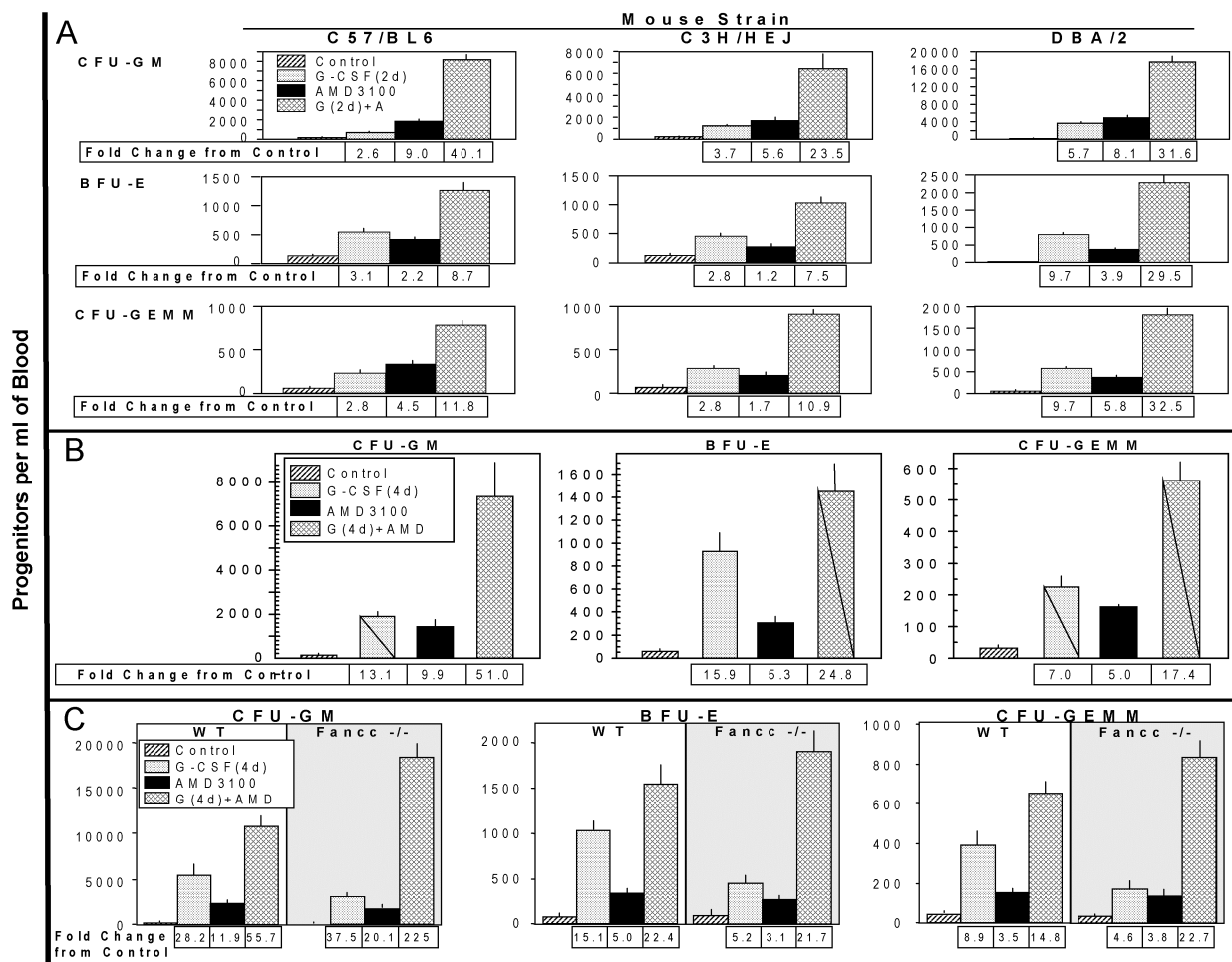
<結果及び結論>

G-CSF による最大の HPC 動員は、DBA/2 マウスの方が C57BL/6 及び C3H/HeJ マウスよりも有意に大きかった ($p < 0.001$)。いずれの系統のマウスにおいても、プレリキサホルは単独で CFU-GM を動員するとともに、G-CSF (2 日間投与) との併用では相乗作用により

VI. 薬効薬理に関する項目

CFU-GM 動員を増強した。CFU-GM 動員に対する相乗作用は、C57BL/6 マウスに G-CSF 1 日 2 回 4 日間投与後プレリキサホルを投与したときにも認められた。G-CSF の 4 日間投与によるプレリキサホル+G-CSF の BFU-E 及び CFU-GEMM 動員作用は、相加的又は相加的よりもわずかに強かった。

プレリキサホルの単回皮下投与では、 $Fancc^{-/-}$ マウスと $Fancc^{+/+}$ 野生型マウスで同程度の数の HPC が動員された。G-CSF のみを 1 日 2 回 4 日間皮下投与したとき、 $Fancc^{+/+}$ マウスと比べて $Fancc^{-/-}$ マウスにおける HPC 動員作用は弱かった。プレリキサホル (単回皮下投与)+G-CSF (1 日 2 回 4 日間皮下投与) では、 $Fancc^{-/-}$ 及び $Fancc^{+/+}$ マウスの両方で HPC 動員の相乗作用が認められた。さらに、 $Fancc^{-/-}$ マウスにおける相乗作用は $Fancc^{+/+}$ マウスよりも大きかった。



AMD3100 (A) : プレリキサホル、G : G-CSF

A) C57BL/6、DBA/2 及び C3H/HeJ マウスに G-CSF を 1 日 2 回 2 日間投与

B) C57BL/6 マウスに G-CSF を 1 日 2 回 4 日間投与

C) $Fancc^{-/-}$ 及び野生型 (WT) マウスに G-CSF を 1 日 2 回 4 日間投与

各群における測定結果はすべて各系統のマウスの特定の前駆細胞に関する対照と比較して少なくとも $P < 0.001$ である。

図VI-2. プレリキサホルによる G-CSF で誘発された動員の増強

以上の結果、異なる系統のマウスにおいて、いずれも G-CSF による HPC 動員がプレリキサホルにより増強することが示された。また、G-CSF による HPC 動員が弱い系統においても、プレリキサホルは強力な HPC 動員促進剤であることが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

③ イヌ自家移植モデルにおける造血幹細胞 (HSC) の動員^{31, 32)}

イヌ HSC 移植モデルにプレリキサホルを単回投与したとき、CD34 陽性造血細胞が末梢血へ動員されること、及び動員された細胞を自家移植するとき早期かつ長期にわたり生着することを確認した。

イヌ (n=4) にプレリキサホル (4 mg/kg) を皮下投与し、投与後 1、2、4、6、8、10 及び 24 時間に採血し、フローサイトメトリーで CD34 陽性細胞、コロニー形成アッセイで HPC を分析した。投与 6 時間後に PBMC を単離培養し、CXCR4 発現についてフローサイトメトリーにより、¹²⁵I-SDF-1 リガンド結合及び SDF-1 介在性カルシウム流入により分析した。

移植試験では、イヌ (n=4) にプレリキサホル (4 mg/kg) 皮下投与 6~7 時間後から 3~4 時間にわたりアフエレーシスを実施した。自家移植レシピエントに移植前に骨髓破壊的な全身放射線照射を行った後、自家移植のためにプレリキサホルにより動員した PBMC を輸注した。

移植細胞の生着は末梢血の血球数^{注)}により評価した。

注) 好中球の回復時点は、好中球数が 500 cell/ μ L を超える状態が 3 日間連続したときの初日と定義し、血小板 (PLT) の回復時点は、PLT 数が 20,000 PLT/ μ L を超える状態が 5 日間連続したときの初日と定義した。

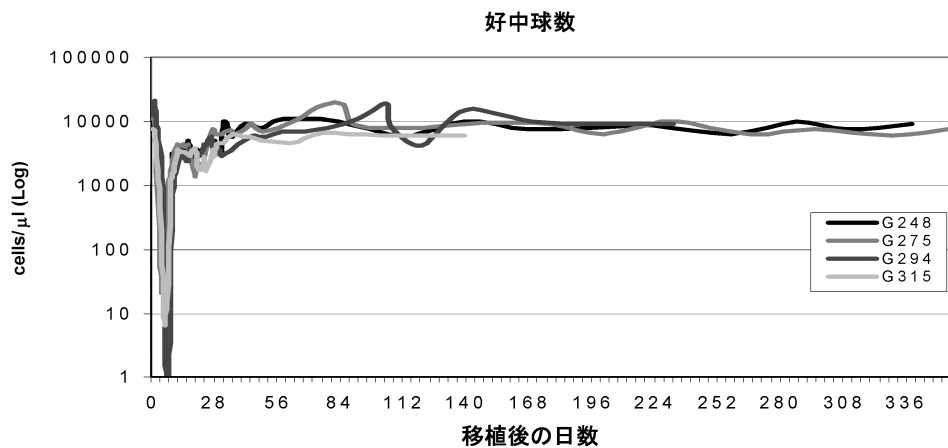
<結果及び結論>

4 mg/kg のプレリキサホルを単回皮下投与したとき、総白血球及び好中球の増加を伴う全身性の白血球増加がみられ、リンパ球 (1.5 倍) 及び単球 (4 倍) の増加も認められた。循環血中 CD34 陽性細胞も 3~10 倍に増加し、4 匹中 3 匹でプレリキサホル投与の 8~10 時間後に最大となった。血中 CFU アッセイでも、プレリキサホルにより循環血中前駆細胞レベルがベースラインの 2~5 倍に増加し、投与の 8~10 時間後に最大となった。CD34 陽性細胞についても同様の結果がみられた。これらのデータから、CD34 陽性細胞及び前駆細胞の採取量を最大にするのに最適なアフエレーシス開始時間はプレリキサホル投与の 6~7 時間後であることが示唆された。フローサイトメトリー及び ¹²⁵I-SDF-1 リガンド結合によりプレリキサホル動員細胞は CXCR4 を発現していることが、また SDF-1 介在性カルシウム流入により CXCR4 が機能していることが示された。プレリキサホルはカルシウム流入阻害作用を示した (2 種類の PBMC 標本における IC₅₀ : 248.7、649 nmol/L)。

移植試験における細胞の収量は以下のとおりであった : TNC 範囲 = 4.0~23 \times 10⁸ cells/kg (n=4) ; CD34 陽性範囲 = 2.0~8.7 \times 10⁶ cells/kg (n=4) ; CD3 範囲 = 0.6~2.7 \times 10⁸ cells/kg (n=3) ; CD4 範囲 = 0.4~1.6 \times 10⁸ cells/kg (n=3) ; CD8 範囲 = 0.1~0.8 \times 10⁸ cells/kg (n=3) ; CD14 範囲 = 0.3~4.5 \times 10⁸ cells/kg (n=4)。

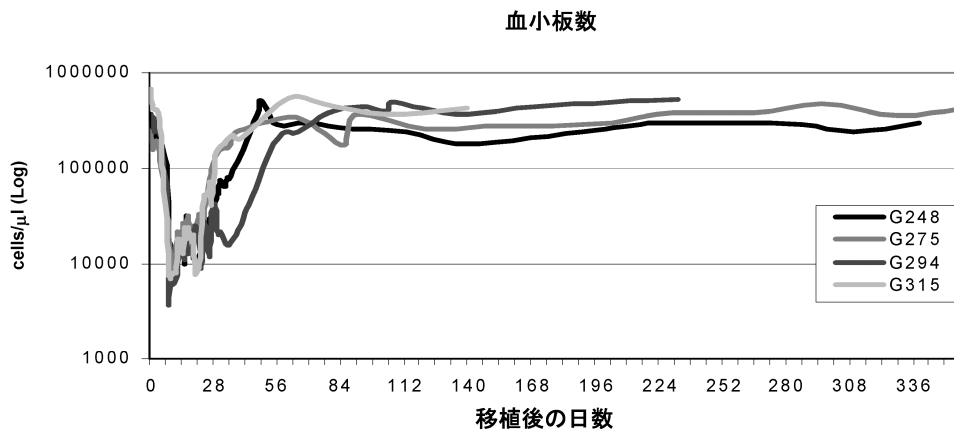
移植後の好中球及び PLT 生着時間の中央値は、それぞれ 9 日 (範囲 = 7~10 日) 及び 25 日 (範囲 = 23~38 日) であった。

VI. 薬効薬理に関する項目



イヌ(n=4): G248, G275, G294, G315

図VI-3. プレリキサホルにより動員された細胞のイヌ自家移植における好中球の生着



イヌ(n=4): G248, G275, G294, G315

図VI-4. プレリキサホルにより動員された細胞のイヌ自家移植における血小板の生着

出血性の合併症のため輸血が必要となったイヌはいなかった。21 又は 28 日目に行った骨髄穿刺では、4 匹中 3 匹で骨髄の細胞充実性の軽度低下（正常値の 75～80%）がみられ、巨核球産生が正常値の 75～80%と推定された。追跡期間（中央値：10 ヶ月、範囲＝5～12 ヶ月）において全例が生存し、造血機能も正常であった。

以上のことから、プレリキサホルをイヌに単回投与したとき、末梢血中 CD34 陽性造血細胞数が増加することが示された。また、動員細胞を骨髄破壊的な全身放射線照射を行ったイヌに自家移植すると、好中球及び PLT が早期かつ長期にわたり生着した。

④ サルにおける動員 HSC の特性及び長期自己複製能^{33,34)}

サル自家移植モデルを用いてプレリキサホルにより動員された CD34 陽性細胞の長期自己複製能を確認するとともに、動員細胞の特性を G-CSF 動員細胞と比較した。

アカゲザル(n=6)にプレリキサホル(1 mg/kg)を1回または2回皮下投与し、HSCを動員した。投与3時間後にアフエレーシスにより細胞を採取し、4匹にはプレリキサホル動員1ヵ月後に

VI. 薬効薬理に関する項目

G-CSF (10 µg/kg) を 1 日 1 回 3 日間、4 日目に 1 日 2 回投与した後再び細胞を採取した。採取したすべての細胞は、レトロウイルスベクターを導入することによりマーキングした。放射線照射による骨髄破壊後、4 匹を自家移植用としてプレリキサホル動員細胞 (n=2)、プレリキサホル動員細胞+G-CSF 動員細胞 (n=2) を投与して自家移植を行った。5 日目にアフレーシスにより細胞を採取し、移植後最初の 6 ヶ月間は月 1 回、その後は 32 ヶ月後まで 3 ヶ月ごとに採血した。長期自己複製能を有する HSC による再構築については、レトロウイルスにより遺伝子マーキングした造血細胞が移植数ヶ月後にレシピエントの末梢血中に検出されることを指標とした。動員された CD34 陽性細胞の細胞周期の状態、細胞表面表現型、*in vitro* での SDF-1 に対する遊走性を調査して表現型分析を行った。

<結果及び結論>

好中球数の回復及び遺伝子マーキングにより測定した生着は、7~14 日以内に速やかに認められた。遺伝子でマーキングした PBMC 及び顆粒球は、いずれの時点においても認められた。骨髄性及びリンパ性細胞は移植 32 ヶ月後まで長期間持続的に認められた。プレリキサホルにより動員された CD34 陽性細胞を用いた長期 *in vivo* マーキングの結果から、プレリキサホルは真の長期自己複製能を有する HSC を動員することが示された。

競合的骨髄再構築アッセイにおいて、プレリキサホル動員細胞を G-CSF 動員細胞と比較したところ、プレリキサホル動員細胞に由来する PBMC 及び顆粒球は移植 24 ヶ月後までのすべての時点で検出されたのに対し、G-CSF 動員細胞に由来する細胞は 24 ヶ月間を通して少なく、24 ヶ月後には検出されなかった。

動員された CD34 陽性細胞の表現型解析では、プレリキサホル動員細胞は、G-CSF 動員細胞と比べて、細胞周期の G1 期にある比率が高く、また CXCR4 及び VLA-4 を発現している比率も高かった。このことを反映して、プレリキサホル動員細胞の方が SDF-1 への遊走能が高かった (それぞれ 45±22% 及び 8±1%)。これらの結果から、プレリキサホルで動員された HSC の固有特性は、G-CSF で動員された HSC とは異なることが示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間

外国人健康成人において、G-CSF 製剤を併用せずに、プレリキサホル 0.04^{注)} ~0.24 mg/kg を単回皮下投与したとき、末梢血 CD34 陽性細胞数はベースラインから用量に対応して増加し、プレリキサホル投与後 6~9 時間で末梢血 CD34 陽性細胞の動員が最大となった^{9,10)}。

また、外国人健康成人を対象に、プレリキサホルと G-CSF 製剤の併用投与を検討した薬力学試験において、プレリキサホル投与後 4~18 時間で末梢血 CD34 陽性細胞数が持続的に増加し、投与後 10~14 時間でピークに達した^{11,12)}。

注) 本剤の承認された通常 1 回用量は 0.24mg/kg である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

日本人健康成人にプレリキサホル 0.24mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中プレリキサホル濃度は投与後約 0.5 時間で最高濃度に到達した。また、日本人多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者に G-CSF 製剤併用下でプレリキサホル 0.24mg/kg を単回皮下投与したときの血漿中プレリキサホル濃度は、投与後 0.5～1 時間で最高値を示した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

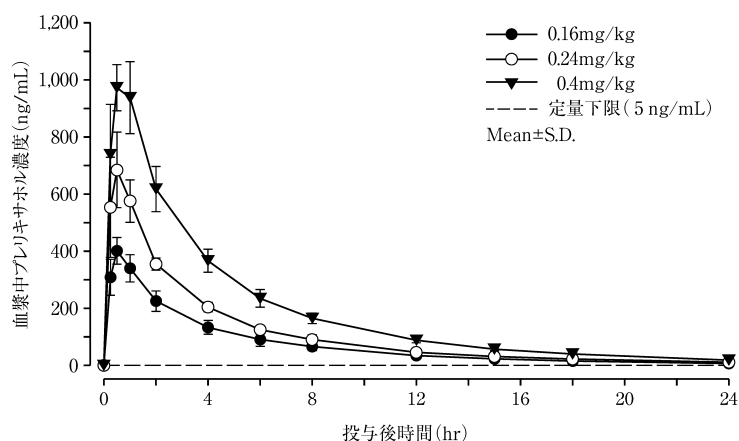
1) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相臨床試験 (MOZ24211/POP12425試験)⁷⁾

日本人健康成人 18 例 (各用量 6 例) にプレリキサホル 0.16^{注)}、0.24 及び 0.4mg/kg^{注)} を単回皮下投与したときのプレリキサホルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24hr}) は、0.16～0.4mg/kg でほぼ用量に比例して増加した。

表VII-1. プレリキサホルを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^a (hr)	AUC_{0-24hr} (ng・hr/mL)	$t_{1/2z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
0.16	401±46.9	0.50 (0.50-0.50)	1740±276	5.56±1.30	4.85±0.959	39.1±14.5
0.24	685±132	0.50 (0.50-0.50)	2690±319	5.94±0.777	4.47±0.547	38.0±3.17
0.4	1020±92.1	0.50 (0.25-1.00)	4600±413	5.49±0.522	5.07±0.425	40.3±6.38

N=6, Mean±S.D., a: 中央値 (最小値-最大値)



図VII-1. プレリキサホルを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移

注) 本剤の承認された通常 1 回用量は 0.24 mg/kg である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 外国人腎機能障害患者における薬物動態 (AMD3100-1101試験) ^{15, 16)}

腎機能障害患者 (軽度 [クレアチニンクリアランス (CLcr) : 51~80mL/分]、中等度 [CLcr : 31~50mL/分]、重度 [CLcr : <31mL/分]) にプレリキサホル 0.24mg/kg を単回皮下投与したときのプレリキサホルの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。プレリキサホルの CL は腎機能障害の程度に伴い低下し、CL と CLcr との間に正の相関関係が認められた。軽度、中等度及び重度腎機能障害患者における、投与量で補正していない AUC_{0-24hr} の健康成人に対する最小二乗平均の比はそれぞれ 106.6%、132.3%及び 138.8%であった。

表VII-2. 腎機能障害患者にプレリキサホル 0.24mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/hr)	V/F (L)
対照 (健康被験者)	980±196	0.559 (0.50-1.02)	5070±979	4.87±0.562	4380±821	30.3±3.62
軽度	739±76.1	0.500 (0.50-1.00)	5410±1070	7.80±2.15	3500±1690	35.7±5.58
中等度	936±280	0.500 (0.25-1.00)	6780±1660	12.1±2.06	2420±1110	40.9±13.5
重度	861±193	0.750 (0.50-1.00)	6990±1010	15.8±5.79	1820±380	40.6±14.1

N=6 (軽度のみ N=5), Mean±S.D., a : 中央値 (最小値-最大値)

3) 外国人患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (AMD3100-2112試験) ³⁵⁾

外国人患者 100 例 (PK 解析対象は 19 例) に G-CSF 製剤併用下でプレリキサホル 0.24mg/kg を最大 7 日間 ^{注)} 投与したときのプレリキサホルの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与によるプレリキサホルの有意な蓄積は認められなかった。

表VII-3. プレリキサホルを反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

測定日 (日)	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)
1	19	796±305	0.50 (0.05, 0.75)	4581±1730 ^b
2	19	842±289	0.50 (0, 0.67)	4935±1637
3	15	882±261	0.50 (0.43, 1.00)	5265±1438
4	15	894±227	0.50 (0.42, 0.60)	5442±1233 ^c
5	5	823±159	0.50 (0.47, 0.58)	4283±1655
6	3	793±117	0.50 (0.50, 0.53)	4891±884
7	2	536, 1050	0.43, 0.48	3152, 6524

平均値±標準偏差 (N=2 の場合は個別値), a : 中央値 (範囲), b : n=17, c : n=14

注) 本剤の投与期間は 4 日間までを目安とすること。

(「V-2. 用法及び用量<用法及び用量に関連する使用上の注意>」の項参照)

(4) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

G-CSF 製剤による影響（外国人データ）³⁶⁾

PK データの得られた外国人健康成人を対象とした試験並びに外国人多発性骨髄腫（MM）患者及び非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした試験により、G-CSF 製剤併用によるプレリキサホルの薬物動態への影響について評価した。健康成人にはプレリキサホルのみを投与し、MM 及び NHL 患者には朝 G-CSF 製剤 10 µg/kg を 1 日 1 回 4 日間投与した後、プレリキサホル 0.24mg/kg を夜投与した。G-CSF 製剤併用時の外国人 MM 患者における PK は外国人健康成人（G-CSF 製剤併用なし）の PK と類似しており、G-CSF 製剤併用によるプレリキサホルの PK に対する影響はないものと考えられた。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

母集団薬物動態解析において確認された主要な共変量は、Cockcroft-Gault の式により体重を用いて算出した CL_{cr} であった。この共変量によって、CL/F における被験者間変動を部分的に説明することができた。2 番目に重要な共変量は体重であり、中央コンパートメントの分布容積 (V_c/F) における被験者間変動の一部を説明することができた。その他の共変量は年齢のみであり、末梢コンパートメントの分布容積 (V_p/F) における被験者間変動の一部を説明することができたが、CL/F 等に対する影響は認められなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

個々の試験における薬物動態パラメータの算出は、ノンコンパートメント又はコンパートメントモデル解析により行った。

母集団薬物動態解析は、非線形混合効果モデルを用いて実施した。最適な PK モデルは、一次吸収及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルであった。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析により推定した吸収速度定数 (K_a) は 1.22/hr であった。

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス

日本人健康成人にプレリキサホル 0.24 mg/kg を単回皮下投与したときの CL/F は、4.47L/hr であった。

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相臨床試験 (MOZ24211/POP12425 試験)」の項参照。

(6) 分布容積

日本人健康成人においてプレリキサホル 0.16^{注)}、0.24 及び 0.4 mg/kg^{注)} を単回皮下投与したときの平均分布容積 (V_z/F) は 38.0~40.3L であった。

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相臨床試験 (MOZ24211/POP12425 試験)」の項参照。

注) 本剤の承認された通常 1 回用量は 0.24mg/kg である。(「V-2. 用法及び用量」の項参照)

(7) 血漿蛋白結合率

In vitro 試験の結果、プレリキサホル (1~10 µg/mL) のヒト血漿タンパク結合率は 37.0~58.0% であった³⁷⁾。

3. 吸収

健康成人及び多発性骨髄腫患者においてプレリキサホルは速やかに吸収され、皮下投与後約 30~60 分に血漿中濃度がピークに達した³⁸⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考: ラット>³⁹⁾

「VII-4-(5) その他の組織への移行性」の項参照。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考: ウサギ>⁴⁰⁾

妊娠ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験でのトキシコキネティクス試験において、人工受精後 6~18 日目にプレリキサホル 0.6~6.1 mg/kg を 1 日 1 回 13 日間反復皮下投与し、最終投与後 6 時間における胎児組織内濃度を測定した。0.6 (母動物の例数: n=6)、1.8 (n=4) 及び 6.1 mg/kg (n=1) 投与群におけるプレリキサホルの平均胎児組織内濃度は、それぞれ 111.3、509.6 及び 1286.6 ng/g であり、胎児組織/母動物血漿中濃度の比は、それぞれ 0.62、1.97 及び 1.55 であったことから、胎児組織へのプレリキサホルの移行が示唆された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：in vitro > ⁴¹⁾

ヒト（男性及び女性）の全血中において、プレリキサホル（0.1 及び1.0 $\mu\text{mol/L}$ ）の血球／血漿分配係数は低く、0.11～0.20の範囲であり、血球移行性は低いことが示された。

<参考：ラット > ³⁹⁾

ラットを用いた4つの組織分布試験を定量的全身オートラジオグラフィーにより実施した。雄性アルビノラットに、 ^{14}C -プレリキサホルを12.1 mg/kg 単回皮下投与及び1.2 mg/kg 単回静脈内投与したとき、検討したすべての時点（それぞれ投与後144又は72時間まで）で血液及び組織中に放射能が検出された。投与後4時間までの脳、筋肉、膵臓、腎周囲脂肪組織、唾液腺、脊髄及び精巣における放射能濃度は血液中濃度よりも低く、他の組織に比べて移行性が低かった。組織中の放射能濃度が最も高かったのは、腎臓、肝臓、軟骨及び血管壁であり、投与後0.5～4.0時間に最高濃度に達した。多くの組織で放射能濃度は投与後4～24時間までに低下した。脾臓、肝臓及び腎臓では12.1 mg/kg 単回皮下投与後144時間においても、放射能が持続的に認められた。

雌雄ラットに0.9 mg/kg 単回皮下投与及び1 mg/kg 1日1回7日間反復皮下投与したときの放射能の組織分布の特徴は類似していた。単回及び反復投与後のいずれにおいても、検討したすべての時点で脳及び精巣における放射能濃度は血液中濃度よりも低かった。単回投与後では、多くの組織で放射能濃度は投与後4時間までに低下又は消失した。一方、骨髄、軟骨、脾臓、肝臓及び腎臓においては、放射能が残存することが示された。1 mg/kg を1日1回7日間反復皮下投与したとき、最終投与後336時間において一部の組織（腎臓、肝臓、軟骨、骨髄及び脾臓）での放射能濃度は、0.9 mg/kg 単回皮下投与したときの約2～14倍高かった。このことは、これらの組織での放射能の蓄積を示している。

雄性有色ラットに ^{14}C -プレリキサホルを1.23 mg/kg 単回皮下投与したときの組織分布試験の結果は、アルビノラットにおける結果と類似していた。すなわち、多くの組織で放射能は投与後0.5～4時間に最高濃度に達し、組織中濃度が最も高かったのは、腎皮質、肝臓、軟骨、骨端軟骨板及び投与部位であった。投与後4時間までに、多くの組織で放射能濃度が低下した。一方、副腎、骨髄、腎臓、肝臓及び脾臓では、投与後336時間でも放射能の顕著な残存が認められた。全般的に、大脳、嗅脳及び脊髄における放射能濃度は低かった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝ミクロソーム又はヒト肝細胞を用いた試験において、プレリキサホルの代謝は認められなかった⁴²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種⁴²⁾

1) 代謝関与酵素

本剤は代謝を受けないため該当しない。

2) 薬物代謝酵素阻害及び誘導

プレリキサホルは、主な CYP 酵素 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4/5) に対して *in vitro* での阻害活性を示さなかった。また、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験では、プレリキサホルは CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しなかった。これらの所見は、プレリキサホルが CYP を介した薬物相互作用に関与する可能性が低いことを示唆している。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

プレリキサホルは主に尿中に排泄される^{15,16)}。

(2) 排泄率 (外国人データ)

腎機能が正常な健康成人にプレリキサホル 0.24mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の約 70% が未変化体として尿中に排泄された^{15,16)}。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報⁴³⁾

ヒト MDR1 遺伝子を導入した MDCKII 細胞を用いた *in vitro* 試験において、P-糖タンパク質 (P-gp) を介したプレリキサホル (1.0 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の能動輸送は認められなかった。また、プレリキサホルは 100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で P-gp を介したジゴキシン輸送を阻害しなかった。

以上のことから、プレリキサホルは P-gp の基質又は阻害剤のいずれでもないことが示唆された。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<解説>

1. 医薬品全般における一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、本剤の投与により再び同様の過敏症があらわれるおそれがある。投与に際しては十分問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には投与しないこと。

<参考>

本剤に含まれる成分は以下のとおりである。

有効成分	プレリキサホル
添加物	等張化剤 ^{注1)} 、pH調節剤2成分 ^{注2)}

注1) 塩化ナトリウム、注2) 塩酸、水酸化ナトリウム

2. 本剤の動物実験（ラット及びウサギ）において、胎児体重の減少、骨格発達遅延及び胎児異常の発現頻度増加などの催奇形性が認められている。本剤を妊娠時に投与した場合、胎児に悪影響を与える可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないこと。なお、本剤を用いた臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は対象から除外された。「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項も参照すること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

中等度以上の腎機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照]

<解説>

本剤は主として腎臓から排泄されるため腎機能障害のある患者では曝露量が増加するおそれがあり、外国人腎機能障害患者を対象とした海外臨床薬理試験において、腎機能の低下に伴う全身曝露量の増加が認められている。中等度以上（CLcr：50mL/分以下）の腎機能障害のある患者に対しては、減量を考慮するなど慎重に投与すること。「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(3)」の項も参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は、造血幹細胞移植について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (2) 本剤投与中は定期的に白血球数をモニタリングし、白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ を超えた場合には本剤投与の可否を慎重に判断するとともに、適切な処置を行うこと。
- (3) 血小板減少症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血小板数をモニタリングし、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (4) ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー反応及び過敏症があらわれることがあり、特に本剤の初回投与時に多く認められている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

<解説>

- (1) 本剤の投与に際しては、造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切であると判断された患者に対してのみ投与すること。
- (2) 本剤と G-CSF 製剤の併用療法では、その薬力学的作用により白血球数は増加するが、増加による安全性への影響は確認されていない。そのため、本剤投与中は定期的に白血球数のモニタリングを行い、白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ を超えた場合には本剤投与の可否について慎重に判断するとともに、適切な処置を行うこと。
- (3) 血小板減少症は末梢血幹細胞採取の合併症として知られている。血小板減少症のリスク回避のため、本剤による治療を受ける患者については定期的に血小板数をモニタリングし、異常がみられた場合は適切な処置を行うこと。
- (4) 国内外の臨床試験においてショック、アナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応はみられなかったが、海外第Ⅲ相試験において、軽度又は中等度のアレルギー反応・過敏症（蕁麻疹、眼窩周囲腫脹、呼吸困難、低酸素症等を含む）が報告されており、多くは本剤投与後約 30 分以内に発現していた。これらの発現は重篤な事象となり得る全身反応として注意が必要である。また、海外市販後においてはショック、アナフィラキシーが報告されている。本剤投与中は患者の状態を十分観察し、異常がみられた場合は適切な処置を行うこと。
「8. 副作用」の項も参照すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植>

(1) 国内臨床試験

多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験で、本剤と G-CSF 製剤を併用投与した 7 例中 6 例 (85.7%) に副作用が認められた。副作用は、背部痛 5 例 (71.4%)、頭痛及び下痢各 2 例 (28.6%)、動悸、腹部不快感、腹痛、関節痛、筋骨格痛及び四肢痛各 1 例 (14.3%) であった。(承認時)

(2) 海外臨床試験

多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤と G-CSF 製剤を併用投与した 147 例中 95 例 (64.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑 30 例 (20.4%)、下痢 27 例 (18.4%)、悪心 24 例 (16.3%)、骨痛 14 例 (9.5%)、疲労 12 例 (8.2%)、錯感覚 11 例 (7.5%) 等であった。(承認時)

<非ホジキンリンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植>

(1) 国内臨床試験

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験で、本剤と G-CSF 製剤を併用投与した 16 例中 12 例 (75.0%) に副作用が認められた。副作用は、背部痛 9 例 (56.3%)、下痢及び悪心各 3 例 (18.8%)、頭痛及び関節痛各 2 例 (12.5%)、高尿酸血症、潮紅、ほてり、口の感覚鈍麻、門脈ガス血症、注射部位そう痒感、疲労、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加及び血小板数減少各 1 例 (6.3%) であった。(承認時)

(2) 海外臨床試験

非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤と G-CSF 製剤を併用投与した 150 例中 98 例 (65.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 56 例 (37.3%)、注射部位紅斑 44 例 (29.3%)、悪心 26 例 (17.3%)、頭痛 16 例 (10.7%)、骨痛 14 例 (9.3%)、注射部位そう痒感 12 例 (8.0%)、錯感覚 10 例 (6.7%) 等であった。(承認時)

<解説>

日本人多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、並びに外国人多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において報告された主な副作用（国内は対象例数が少ないため全ての副作用）を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）… ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 脾腫（頻度不明）、脾破裂（頻度不明）… 脾腫、脾破裂があらわれることがあるので、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い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

「(2) 重大な副作用」及び「(3) その他の副作用」の発現頻度は多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験における副作用（全 Grade）の集計に基づく。なお、これら以外の試験あるいは海外市販後に認められた副作用は「頻度不明」とした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- 1) 国内外の臨床試験においてショック、アナフィラキシー等重篤なアレルギー反応はみられなかったが、海外市販後においてショック、アナフィラキシーが報告されている。本剤投与後は患者の状態を注意深く観察し、蕁麻疹などの皮膚症状や呼吸困難、急激な血圧低下など異常な徴候がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 国内外の臨床試験においては本剤による副作用として報告されていないが、海外市販後においては、重篤な脾腫及び脾破裂が報告されている。非臨床試験では、ラットにヒトでの推奨用量より約 4 倍高い用量のプレリキサホルを連日反復皮下投与（2～4 週間）したとき、髄外造血に伴う脾臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。脾臓サイズの増大は、動員された細胞が骨髄に戻るだけでなく脾臓のように SDF-1 が発現している他の組織へ移行することが原因であると推測され、増殖因子である G-CSF 製剤と本剤を併用することにより脾臓腫大が誘発される可能性は否定できない。本剤投与中は、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査の実施等、脾臓の状態を十分観察し、急激な脾臓腫大がみられた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<参考> 重大な副作用の初期症状

重大な副作用	初期症状
ショック、アナフィラキシー	呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅など
脾腫、脾破裂	左上腹部の圧迫感や痛み、胃腸の膨満感など

(3) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	錯感覚、頭痛	不眠症、浮動性めまい	悪夢	異常な夢、血管迷走神経性反応（起立性低血圧、失神）
消化器	下痢、悪心	鼓腸、腹痛、嘔吐、腹部膨満、腹部不快感、便秘、消化不良、口内乾燥、口の感覚鈍麻		
皮膚		多汗症、紅斑		
血液				白血球増加症
その他	注射部位反応、疲労	関節痛、筋骨格痛、倦怠感		

「(2) 重大な副作用」及び「(3) その他の副作用」の発現頻度は多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験における副作用（全 Grade）の集計に基づく。なお、これら以外の試験あるいは海外市販後に認められた副作用は「頻度不明」とした。

<解説>

発現頻度は多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験における副作用（全 Grade）の集計に基づいている。なお、これら以外の試験あるいは海外市販後に認められた副作用は「頻度不明」とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－１．国内第Ⅱ相臨床試験（多発性骨髄腫患者対象：ACT13710 試験）副作用発現状況一覧

副作用の種類	発現例数 (%)			
	本剤+G-CSF 製剤 (N=7)		G-CSF 製剤単独 (N=7)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	6 (85.7%)	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
高尿酸血症	0	0	1 (14.3%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
神経系障害	2 (28.6%)	0	0	0
頭痛	2 (28.6%)	0	0	0
心臓障害	1 (14.3%)	0	0	0
動悸	1 (14.3%)	0	0	0
胃腸障害	4 (57.1%)	0	0	0
下痢	2 (28.6%)	0	0	0
腹痛	1 (14.3%)	0	0	0
腹部不快感	1 (14.3%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
肝機能異常	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (71.4%)	0	0	0
背部痛	5 (71.4%)	0	0	0
四肢痛	1 (14.3%)	0	0	0
関節痛	1 (14.3%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (14.3%)	0	0	0

MedDRA/J version 18.0 で集計
Grade は NCI CTCAE に準じる

表Ⅷ－２．海外第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫患者対象：AMD3100-3102 試験）副作用発現状況一覧

副作用の種類	発現例数 (%)			
	本剤+G-CSF 製剤 (N=147)		プラセボ+G-CSF 製剤 (N=151)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	95 (64.6%)	2 (1.4%)	67 (44.4%)	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	5 (3.4%)	0	6 (4.0%)	0
食欲減退	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	0
高尿酸血症	0	0	2 (1.3%)	0
低カリウム血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
低マグネシウム血症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (0.7%)	0
低ナトリウム血症	1 (0.7%)	0	0	0
精神障害	6 (4.1%)	0	1 (0.7%)	0
不眠症	3 (2.0%)	0	0	0
不安	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
予期不安	1 (0.7%)	0	0	0
易刺激性	1 (0.7%)	0	0	0
神経系障害	27 (18.4%)	0	27 (17.9%)	1 (0.7%)
頭痛	8 (5.4%)	0	13 (8.6%)	1 (0.7%)
錯感覚	11 (7.5%)	0	11 (7.3%)	0
浮動性めまい	5 (3.4%)	0	5 (3.3%)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－2. 海外第Ⅲ相臨床試験(多発性骨髄腫患者対象:AMD3100-3102 試験)副作用発現状況一覧

(続き)

副作用の種類	発現例数 (%)			
	本剤+G-CSF 製剤 (N=147)		プラセボ+G-CSF 製剤 (N=151)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	95 (64.6%)	2 (1.4%)	67 (44.4%)	1 (0.7%)
感覚鈍麻	4 (2.7%)	0	2 (1.3%)	0
味覚異常	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
振戦	2 (1.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.7%)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (0.7%)	0
眼刺激	0	0	1 (0.7%)	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	2 (1.4%)	0	6 (4.0%)	0
動悸	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
頻脈	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
狭心症	0	0	1 (0.7%)	0
血管障害	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
ほてり	2 (1.4%)	0	0	0
低血圧	0	0	2 (1.3%)	0
末梢冷感	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
咳嗽	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸困難	0	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.7%)	0	0	0
胃腸障害	55 (37.4%)	1 (0.7%)	27 (17.9%)	0
下痢	27 (18.4%)	0	8 (5.3%)	0
悪心	24 (16.3%)	1 (0.7%)	11 (7.3%)	0
嘔吐	8 (5.4%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	0
口の錯感覚	5 (3.4%)	0	6 (4.0%)	0
放屁	6 (4.1%)	0	2 (1.3%)	0
腹痛	3 (2.0%)	0	2 (1.3%)	0
口内乾燥	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
排便回数増加	4 (2.7%)	0	0	0
腹部不快感	2 (1.4%)	0	0	0
便秘	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
口の感覚鈍麻	2 (1.4%)	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (0.7%)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.7%)	0
腹水	1 (0.7%)	0	0	0
消化不良	1 (0.7%)	0	0	0
レッチング	1 (0.7%)	0	0	0
口内炎	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (5.4%)	0	2 (1.3%)	0
多汗症	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0
寝汗	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
そう痒症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
冷汗	1 (0.7%)	0	0	0
斑状出血	1 (0.7%)	0	0	0
紅斑	1 (0.7%)	0	0	0
発疹	1 (0.7%)	0	0	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２. 海外第Ⅲ相臨床試験(多発性骨髄腫患者対象:AMD3100-3102 試験)副作用発現状況一覧
(続き)

副作用の種類	発現例数 (%)			
	本剤+G-CSF 製剤 (N=147)		プラセボ+G-CSF 製剤 (N=151)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	95 (64.6%)	2 (1.4%)	67 (44.4%)	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	23 (15.6%)	0	24 (15.9%)	0
骨痛	14 (9.5%)	0	12 (7.9%)	0
背部痛	4 (2.7%)	0	6 (4.0%)	0
四肢痛	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
関節痛	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)	0
筋痙縮	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
筋骨格痛	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格硬直	1 (0.7%)	0	0	0
筋肉痛	1 (0.7%)	0	0	0
頸部痛	1 (0.7%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.7%)	0	0	0
頻尿	1 (0.7%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	56 (38.1%)	0	20 (13.2%)	0
注射部位紅斑	30 (20.4%)	0	5 (3.3%)	0
疲労	12 (8.2%)	0	5 (3.3%)	0
注射部位疼痛	4 (2.7%)	0	4 (2.6%)	0
悪寒	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位そう痒感	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
疼痛	1 (0.7%)	0	3 (2.0%)	0
発熱	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
倦怠感	3 (2.0%)	0	0	0
胸痛	0	0	2 (1.3%)	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.4%)	0	0	0
注射部位発疹	2 (1.4%)	0	0	0
無力症	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7%)	0	0	0
胸部不快感	1 (0.7%)	0	0	0
冷感	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位内出血	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位出血	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位硬結	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位刺激感	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位知覚異常	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位腫脹	1 (0.7%)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.7%)	0	0	0
臨床検査	4 (2.7%)	0	7 (4.6%)	0
血中尿酸増加	2 (1.4%)	0	3 (2.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.4%)	0	2 (1.3%)	0
酸素飽和度低下	0	0	2 (1.3%)	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．海外第Ⅲ相臨床試験(多発性骨髄腫患者対象:AMD3100-3102 試験)副作用発現状況一覧
(続き)

副作用の種類	発現例数 (%)			
	本剤+G-CSF 製剤 (N=147)		プラセボ+G-CSF 製剤 (N=151)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	95 (64.6%)	2 (1.4%)	67 (44.4%)	1 (0.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
処置による高血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
処置による悪心	1 (0.7%)	0	0	0

MedDRA/J version 18.0 で集計

Grade は NCI CTCAE 又は WHO AE grading scale に準じる

表Ⅷ－３．国内第Ⅱ相臨床試験(非ホジキンリンパ腫患者対象:ACT12781 試験)副作用発現状況一覧

副作用の種類	発現例数 (%)			
	本剤+G-CSF 製剤 (N=16)		G-CSF 製剤単独 (N=16)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	12 (75.0%)	1 (6.3%)	11 (68.8%)	1 (6.3%)
代謝および栄養障害	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (6.3%)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (6.3%)	0
高尿酸血症	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
神経系障害	2 (12.5%)	0	0	0
頭痛	2 (12.5%)	0	0	0
血管障害	2 (12.5%)	0	0	0
潮紅	1 (6.3%)	0	0	0
ほてり	1 (6.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
低酸素症	0	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)
胃腸障害	5 (31.3%)	0	0	0
下痢	3 (18.8%)	0	0	0
悪心	3 (18.8%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (6.3%)	0	0	0
門脈ガス血症	1 (6.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (56.3%)	0	9 (56.3%)	0
背部痛	9 (56.3%)	0	8 (50.0%)	0
骨痛	0	0	1 (6.3%)	0
関節痛	2 (12.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (18.8%)	0	1 (6.3%)	0
注射部位そう痒感	1 (6.3%)	0	0	0
疲労	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)	0
発熱	1 (6.3%)	0	0	0
臨床検査	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
血小板数減少	1 (6.3%)	0	0	0

MedDRA/J version 18.1 で集計

Grade は NCI CTCAE に準じる

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－４. 海外第Ⅲ相臨床試験(非ホジキンリンパ腫患者対象:AMD3100-3101 試験)副作用発現状況一覧

副作用の種類	発現例数 (%)			
	本剤+G-CSF 製剤 (N=150)		プラセボ+G-CSF 製剤 (N=145)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	98 (65.3%)	2 (1.3%)	60 (41.4%)	3 (2.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
血小板減少症	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	0
代謝および栄養障害	9 (6.0%)	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
低カリウム血症	6 (4.0%)	0	1 (0.7%)	0
低マグネシウム血症	5 (3.3%)	0	0	0
高尿酸血症	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	1 (0.7%)
低カルシウム血症	1 (0.7%)	0	0	0
低リン酸血症	1 (0.7%)	0	0	0
精神障害	2 (1.3%)	0	0	0
不安	1 (0.7%)	0	0	0
悪夢	1 (0.7%)	0	0	0
神経系障害	30 (20.0%)	0	14 (9.7%)	0
頭痛	16 (10.7%)	0	9 (6.2%)	0
錯感覚	10 (6.7%)	0	4 (2.8%)	0
浮動性めまい	5 (3.3%)	0	1 (0.7%)	0
感覚鈍麻	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
脳うっ血	1 (0.7%)	0	0	0
振戦	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
眼障害	1 (0.7%)	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.7%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.7%)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.7%)	0	0	0
心臓障害	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0
期外収縮	1 (0.7%)	0	0	0
動悸	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
頻脈	1 (0.7%)	0	0	0
不整脈	0	0	1 (0.7%)	0
心房細動	0	0	1 (0.7%)	0
血管障害	3 (2.0%)	0	3 (2.1%)	0
潮紅	2 (1.3%)	0	0	0
低血圧	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	0
高血圧	0	0	2 (1.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.7%)	0	0	0
胃腸障害	72 (48.0%)	1 (0.7%)	22 (15.2%)	0
下痢	56 (37.3%)	1 (0.7%)	9 (6.2%)	0
悪心	26 (17.3%)	0	8 (5.5%)	0
腹痛	9 (6.0%)	0	2 (1.4%)	0
放屁	8 (5.3%)	0	5 (3.4%)	0
腹部膨満	6 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0
腹部不快感	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)	0
上腹部痛	3 (2.0%)	0	0	0
口内乾燥	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
排便回数増加	3 (2.0%)	0	5 (3.4%)	0
口の錯感覚	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-4. 海外第Ⅲ相臨床試験(非ホジキンリンパ腫患者対象:AMD3100-3101 試験)副作用発現状況一覧

(続き)

副作用の種類	発現例数 (%)			
	本剤+G-CSF 製剤 (N=150)		プラセボ+G-CSF 製剤 (N=145)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	98 (65.3%)	2 (1.3%)	60 (41.4%)	3 (2.1%)
嘔吐	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
消化不良	2 (1.3%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.7%)	0	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.7%)	0	0	0
便秘	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
おくび	1 (0.7%)	0	0	0
軟便	1 (0.7%)	0	0	0
レッチング	1 (0.7%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (8.7%)	0	6 (4.1%)	0
多汗症	5 (3.3%)	0	1 (0.7%)	0
発疹	4 (2.7%)	0	1 (0.7%)	0
紅斑	3 (2.0%)	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.3%)	0	0	0
寝汗	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
そう痒症	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.7%)	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	24 (16.0%)	0	16 (11.0%)	0
背部痛	6 (4.0%)	0	3 (2.1%)	0
骨痛	14 (9.3%)	0	10 (6.9%)	0
関節痛	3 (2.0%)	0	4 (2.8%)	0
筋骨格痛	2 (1.3%)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.7%)	0	0	0
筋力低下	1 (0.7%)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7%)	0	0	0
筋肉痛	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
頸部痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
四肢痛	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
脊椎痛	1 (0.7%)	0	0	0
顎痛	0	0	1 (0.7%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.7%)	0
血尿	0	0	1 (0.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	62 (41.3%)	0	26 (17.9%)	0
注射部位紅斑	44 (29.3%)	0	9 (6.2%)	0
注射部位そう痒感	12 (8.0%)	0	0	0
疲労	7 (4.7%)	0	2 (1.4%)	0
疼痛	6 (4.0%)	0	4 (2.8%)	0
注射部位疼痛	5 (3.3%)	0	2 (1.4%)	0
発熱	4 (2.7%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位蕁麻疹	4 (2.7%)	0	0	0
注射部位反応	3 (2.0%)	0	2 (1.4%)	0
注射部位腫脹	2 (1.3%)	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (1.3%)	0	4 (2.8%)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-4. 海外第Ⅲ相臨床試験(非ホジキンリンパ腫患者対象:AMD3100-3101 試験)副作用発現状況一覧
(続き)

副作用の種類	発現例数 (%)			
	本剤+G-CSF 製剤 (N=150)		プラセボ+G-CSF 製剤 (N=145)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	98 (65.3%)	2 (1.3%)	60 (41.4%)	3 (2.1%)
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.7%)	0	0	0
カテーテル留置部位発疹	1 (0.7%)	0	0	0
悪寒	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	0
不快感	1 (0.7%)	0	0	0
異常感	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位不快感	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位出血	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
注射部位刺激感	1 (0.7%)	0	0	0
注射部位発疹	1 (0.7%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.7%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.7%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	2 (1.4%)	0
胸痛	0	0	1 (0.7%)	0
注射直後反応	0	0	1 (0.7%)	0
注射部位内出血	0	0	2 (1.4%)	0
臨床検査	2 (1.3%)	0	10 (6.9%)	2 (1.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.3%)	0	3 (2.1%)	0
血小板数減少	0	0	1 (0.7%)	0
血中尿酸増加	0	0	4 (2.8%)	1 (0.7%)
体温上昇	0	0	1 (0.7%)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

MedDRA/J version 18.1 で集計

Grade は NCI CTCAE 又は WHO AE grading scale に準じる

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

重要な基本的注意

- (4) ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー反応及び過敏症があらわれることがあり、特に本剤の初回投与時に多く認められている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）・・・ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

皮膚

紅斑：1～5%未満

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

海外第Ⅲ相試験で報告された有害事象のデータについて、年齢別（18～64歳及び65歳以上）の部分集団解析を行った結果、65歳以上の高齢者の安全性プロファイルは全体と比較して差は認められなかった。

しかし、高齢者では一般に腎機能等の生理機能が低下していることから、副作用の発現など、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。
[動物実験（ラット及びウサギ）において、催奇形性が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は検討されていない。]

<解説>

- (1) ラット及びウサギを用いた動物実験において胎児体重の減少、骨格発達遅延及び胎児異常の発現頻度増加などの催奇形性が認められたことから、本剤を妊娠時に投与した場合、胎児に悪影響を与える可能性がある。SDF-1及びCXCR4は胎児の発達に重要な役割を果たすといわれており、動物モデルの文献報告でも、SDF-1及びCXCR4による胎児の造血、血管新生及び小脳発達の調節が示唆されている。CXCR4に選択的に結合し、SDF-1の結合を阻害する本剤の薬理学的作用機序から、本剤が胎児に対する潜在的なリスクを誘発する可能性が考えられる。

国内外の臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は対象から除外された。また、本剤を用いたいずれの臨床試験においても妊娠は報告されていないことから、このような患者における臨床使用上の安全性は評価されていない。従って、妊娠中あるいは妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないこと。また妊娠を予定している、あるいは妊娠の可能性のある場合、本剤投与中及び本剤投与後の一定期間、適切な方法で避妊を行うこと。

- (2) 本剤投与後のヒト乳汁中への移行に関する情報は得られていないが、多くの薬剤がヒト乳汁中に排泄されることから、授乳中の本剤の投与は避けること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

<解説>

承認時まで小児における使用経験がないため、小児等に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が疑われた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

<解説>

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。

14. 適用上の注意

(1) 調製前

バイアル内に微粒子や変色がないか目視で確認し、異常が認められた場合はそのバイアルは使用しないこと。

(2) 調製時

本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。（本剤は保存剤を含有していない。）

(3) 投与経路

皮下注射にのみ使用すること。

<解説>

本剤は1バイアル（1.2mL）中にプレリキサホル 24mg を含む皮下投与用注射剤である。

本剤を適用する際の一般的な注意事項を記載している。

- (1) 本剤は無色～淡黄色澄明の液剤である。投与前にバイアル内に異物や変色がないか確認すること。
- (2) 本剤は単回投与用の製剤で保存剤を含有していないため、未使用の残液は再使用せず、廃棄すること。
- (3) 本剤は皮下注射専用の製剤である。輸液に混ぜたり静脈内投与をしないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

海外の製造販売後において、本剤と G-CSF 製剤を投与した急性骨髄性白血病患者及び多発性骨髄腫患者で、循環血中の腫瘍細胞の増加が認められたとの報告がある。

<解説>

自家移植では、末梢血又は骨髄から得られたいずれの移植細胞においても原発腫瘍細胞の混入は認識されており、末梢血幹細胞移植の場合、G-CSF 製剤を含めたあらゆる動員方法において移植細胞への腫瘍細胞混入の可能性がある。

多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内外の臨床試験においては、本剤と G-CSF 製剤併用による腫瘍細胞の動員は報告されなかったが、北米コンパッショネート・ユースプログラムにおいて、本剤と G-CSF 製剤を投与した急性骨髄性白血病患者 3 例及び形質細胞性白血病への移行段階にある多発性骨髄腫患者 2 例で、循環血中の白血病細胞数の増加が報告されている。

16. その他

特になし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

①抗 HIV ウイルス活性 (*in vitro* 試験)⁴⁴⁾

プレリキサホルは T 細胞指向性 HIV-1 株及び HIV-2 株に対して強力な阻害作用を示した (EC₅₀: 2~7 ng/mL)。しかし、マクロファージ指向性 HIV-1 株に対して活性を示さなかった。添加時期についての検討では、プレリキサホルはウイルス感染の時点で添加した場合にのみウイルスの複製を阻害し、ウイルス感染後に添加した場合には阻害は認められなかった。プレリキサホルの抗ウイルス活性のメカニズムに関する試験では、プレリキサホルは CXCR4 と相互作用することにより抗ウイルス活性を発揮することが示された。

②血管新生モデル (*in vivo* 試験)⁴⁵⁾

FVB マウスの心筋梗塞 (MI) モデルにプレリキサホル 125µg/body を皮下投与すると、骨髄由来の血管内皮前駆細胞 (EPC) が動員され、心筋の血管新生部位への EPC の取り込みが増加し、心機能及び生存期間が改善した。心筋血管新生の改善、又は心機能及び生存期間の改善は、ブタ (プレリキサホル投与量: 240 µg/kg 又は 4 mg/kg) 又はサル (プレリキサホル投与量: 1 mg/kg) を用いた MI 試験ではみられなかった。プレリキサホルをヒトでの推奨用量である 0.24 mg/kg の約 12.1 倍の用量で単回又は反復投与したブタでは、病理組織学的検査により MI 領域のわずかな増加がみられた。マウス及びサルの MI 試験では、いずれも病理組織学的検査において、MI 領域の増加はみられなかった。マウス、ブタ及びサルの MI 試験で使用したプレリキサホルの用量は、ヒトでの推奨用量である 0.24 mg/kg の約 2.1、0.7 又は 12.1、及び 1.3 倍であった。

末梢血管閉塞疾患モデル (Hfh11 糖尿病マウス及び C57Bl/6 マウスを用いた 2 つの後肢虚血モデル) において、プレリキサホル 5 mg/kg の皮下投与 (Hfh11 糖尿病マウス; 2 回、C57Bl/6 マウス; 1 日 1 回 3 日間) により血流が改善した。

③炎症細胞の自己免疫疾患部位へのホーミング (*in vivo* 試験)⁴⁶⁾

ゴキブリアレゲン誘発喘息マウスモデルでは、プレリキサホルを単回腹腔内投与 (0.1~10 mg/kg、投与は抗原惹起直前)あるいは浸透圧ポンプを用いて 3 日間持続腹腔内投与 (6 mg/kg/日、投与開始は抗原惹起 1 時間前) した。プレリキサホルの投与により、気道反応性亢進及び気道抵抗が低減し、免疫応答が Th2 型 (IL-4、IL-5) から Th1 型 (IL-12、IFN-γ) に移行した。単回及び持続投与でのプレリキサホルの用量は、ヒトでの推奨用量である 0.24 mg/kg のそれぞれ約 0.03~3.4、2 倍であった。

プレリキサホルの抗炎症活性は、IFN-γ 受容体ノックアウトマウス及び DBA/1 マウスのいずれのコラーゲン誘発関節炎マウスモデルでも認められた。プレリキサホルを 14 日間持続皮下投与 (約 30 mg/kg/日) し、コラーゲン免疫処置前後の様々な時点で投与を開始した。プレリキサホルの投与により、IFN-γ 受容体ノックアウトモデルでは、疾患及びコラーゲンに対する遅発性過敏症反応の重症度が軽減し、野生型モデルでは、SDF-1 介在性破骨細胞分化が阻害された。両モデルで白血球浸潤が抑制された。使用したプレリキサホルの用量は、ヒトでの推奨用量である 0.24 mg/kg の約 10.1 倍であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

④腫瘍増殖阻害 (*in vitro* 試験、*in vivo* 試験) 47)

In vitro では、プレリキサホルは多くの腫瘍細胞株の SDF-1 に誘発された遊走を阻害することが示され、抗増殖作用を有することが認められている。

In vivo では、プレリキサホルが非ホジキンリンパ腫 (NHL)、神経膠芽細胞腫、及び髄芽腫のモデル (0.24~0.36 mg/body/日の用量で 21 日間持続皮下投与)、並びに急性リンパ性白血病モデル (200 µg/body/日の用量で 20 日間持続皮下投与又は連日皮下投与) の腫瘍増殖を阻害することも示された。急性前骨髄球性白血病のトランスジェニックマウスモデルでは、プレリキサホルの皮下投与 (5 mg/kg) によりシタラビン (AraC) の抗腫瘍作用が増強された。一方、NOD/SCID マウスに Namalwa B リンパ芽球様細胞を腹腔内投与した NHL マウスモデルに、プレリキサホル (2.5 又は 12 mg/kg/日) を 28 日間持続皮下投与すると、肉眼観察において腫瘍サイズが増加した。この腫瘍サイズの増加は、血管新生の増加に関連していると考えられた。しかし、プレリキサホルを別の投与スケジュール (10 mg/kg/日を 3、7 及び 10 日目に 1 回ずつ皮下投与) で投与すると、30 日間の観察期間にわたり統計学的有意な腫瘍サイズの減少が認められた。これらの試験で使用したプレリキサホルの 1 日用量は、ヒトでの推奨用量である 0.24 mg/kg の 0.8~6.1 倍であった。以上のように、CXCR4 阻害作用による腫瘍増殖への影響はプレリキサホルの投与量により異なっていた。

(3) 安全性薬理試験

①中枢神経系、心血管系、呼吸器系、内分泌系に及ぼす影響 48)

表Ⅸ-1. 安全性薬理試験

試験項目	動物種 (数) /細胞種	投与方法	用量	試験成績	
中枢神経系	受容体親和性結合阻害作用	ウシ及びラット大脳皮質 (神経伝達物質受容体)	<i>in vitro</i>	—	ウシアドレナリン受容体 α1、α2、ウシドパミン D2 受容体に対する親和性は中等度で、pKi はそれぞれ 6.2、5.9、5.5 であった。5-HT 受容体に対する親和性は低かった。ラットアドレナリン受容体に対する阻害率は α1 が 40%、α2 が 41% であった。
	一般行動、神経系への影響、生理状態 (Irwin 試験)	雄マウス (3/群)	皮下単回	0.1, 1, 10 mg/kg	10 mg/kg : 投与 5~10 分後及び 1 時間後に運動量の低下、自発運動の低下、立ち上がり及び腹臥位がみられた。
		雄ラット (6/群)	皮下単回	5, 10, 20 mg/kg	投与後 1 時間までに運動量及び自発運動の用量依存的な低下が認められた (一過性の筋及び呼吸の異常な変化、腹部の筋緊張低下、努力呼吸など)。
		雄ラット (6/群)	皮下単回	2, 10, 20 mg/kg	20 mg/kg : 投与 30 分後で中枢神経系抑制物質様作用 (自発運動の低下、無関心、警戒性低下、驚愕反応の低下、異常姿勢など) がみられた。2 時間までに消失した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅸ-1. 安全性薬理試験 (続き)

試験項目	動物種 (数) /細胞種	投与方法	用量	試験成績	
hERG チャンネル電流	HEK293 (hERG チャンネル発現)	<i>in vitro</i>	5, 50 μg/mL	50 μg/mL まで hERG チャンネル電流の有意 (p>0.05) な阻害作用はみられなかった。	
心血管系受容体 及び酵素活性	ACE (ウサギ)、中性 エンドペプチダーゼ (ヒト)、ニューロペプ チド(ラット、ウサギ)	<i>in vitro</i>	0.06-60 μmol/L (ACE), 6 μmol/L (エンドペプ チダーゼ), 6, 18 μmol/L (ニューロ ペプチド)	>70%の ACE 活性阻害がみられた (IC ₅₀ : 2.5 μmol/L) が、明らかなエンドペプチダーゼ阻害はみられなかった。ニューロペプチド YY ₂ 、YY ₃ 受容体に対しては、18 μmol/L で明らかなアゴニスト作用がみられた (YY ₂ : 70%、YY ₃ : 97%)。	
心血管系	麻酔雄ラット (5/群)	静脈内 10 分間 持続	0.1, 1, 10 mg/kg	1 mg/kg: 中等度の血圧低下、心筋収縮性低下、末梢血管抵抗の減少傾向。 10 mg/kg: 平均動脈血圧、心拍数及び心拍出量減少がみられ全例死亡。	
		皮下 単回	20 mg/kg	中等度の平均動脈血圧、心拍数及び心拍出量の減少、さらに P 波の平坦化または陰性化がみられた。	
	無麻酔雄イス (2/群)	静脈内 1+7 時間 持続	2.5 mg/kg/h で 1 時間 → 1.67mg/kg/h で 7 時間 5 mg/kg/h で 1 時間 → 3.33 mg/kg/h で 7 時間	ECG 及びいずれの心血管系パラメータに変化はみられなかった。 心拍数増加、一般状態の変化 (活動性低下、振戦、流涎、運動協調性の欠如、散瞳、横臥位、努力性呼吸) がみられた。より重度の 1 例では肺動脈圧の一過性の上昇がみられた。 ECG の変化はみられなかった。	
アンジオテンシン II 誘発性収縮	ラット大動脈 平滑筋細胞	<i>in vitro</i>	0.2, 2, 10, 20 μg/mL	用量依存的な阻害作用がみられた。 ≥2 μg/mL で有意 (p<0.025) な弛緩がみられ、20 μg/mL で最大であった。	
呼吸器系	呼吸数、換気量 (プレチスモグラフィ)	無麻酔雄ラット (8/群)	皮下 単回	2, 10, 20 mg/kg	10 mg/kg: 30 分後に一過性の 1 回換気量の有意な減少がみられた。 20 mg/kg: 投与 30 分後及び 120 分後に呼吸数の有意な減少、30 分後に 1 回換気量の有意な減少がみられた。
内分泌系	GH、プロラクチン、 LH、テストステロン、 コルチコステロン、 グルコース、 カルシウム	麻酔雄ラット (8/群)	皮下 単回	0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg	10 mg/kg: プロラクチンが有意 (p<0.05) に増加した。 LH、テストステロン、グルコース及びカルシウムに変化はみられなかった。 コルチコステロンの用量依存的増加は有意な変化ではなかった。

②受容体、イオンチャンネル等に及ぼす影響⁴⁹⁾

動物試験での急性毒性発現に CXCR4 以外の受容体 (ノルアドレナリン受容体、ドパミン受容体、5-HT 受容体及びその他の受容体、並びに酵素及び組織など) が関与している可能性を検討するため、全般的なスクリーニングを行った。

スクリーニングで中等度以上の結合親和性 (≥50%) がみられた受容体について追加の機能アッセイを実施し、プレリキサホルの結合により受容体のアゴニスト又はアンタゴニスト活性が誘導される可能性について検討した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅸ-2. プレリキサホルとの有意な親和性を示した受容体結合

受容体	動物種	濃度 μg/mL (μmol/L)	阻害率	IC ₅₀ μg/mL
N型カルシウムチャンネル	ラット	5.0 (10.0)	100	0.55
カリウムチャンネル [SKCA]	ラット	5.0 (10.0)	81	—
ヒスタミン H ₃	ヒト	5.0 (10.0)	99	0.06
ムスカリン M ₁	ヒト	5.0 (10.0)	73	—
ムスカリン M ₂	ヒト	5.0 (10.0)	65	—
アドレナリン α _{1B}	ラット	5.0 (10.0)	66	—
アドレナリン α _{2C}	ヒト	5.0 (10.0)	58	—
ニューロペプチド Y Y ₁	ヒト	5.0 (10.0)	54	—
グルタミン酸 NMDA、ポリアミン	ラット	5.0 (10.0)	53	—

表Ⅸ-3. プレリキサホルの結合によるアゴニスト又はアンタゴニスト活性

アッセイ	組織、細胞、動物種	濃度 μg/mL	反応率%	
			アゴニスト	アンタゴニスト
N型カルシウムチャンネル、収縮性	回腸、モルモット	15	0	30
N型カルシウムチャンネル、パッチクランプ	哺乳類細胞、ヒト	15	—	2
ヒスタミン H ₃ GTPγS 結合	CHO-K1 細胞、ヒト	5	-46 ^a	145 ^a
ムスカリン M ₁ GTPγS 結合	CHO 細胞、ヒト	5	2	71
ムスカリン M ₂ 収縮性	心房、モルモット	15	0	33
アドレナリン α _{1B} 収縮性	脾臓、ラット	15	0	28
アドレナリン α _{2C} GTPγS 結合	昆虫 Sf9 細胞、ヒト	5	-1	28

a: 逆アゴニスト活性を示した。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁰⁾

表Ⅸ-4. 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	最小致死量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)
マウス	静脈内	5	2
	皮下	14	2
ラット	静脈内	5	2
	皮下	24 BID (48 mg/kg/日)	12 BID (24 mg/kg/日)
	皮下	40	30
	皮下	40	30
イヌ	皮下	9 BID (18 mg/kg/日)	6 BID (12 mg/kg/日)
ブタ	皮下	12	8

※BID: 1日2回投与

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験⁵¹⁾

表Ⅹ－５. 反復投与毒性試験

投与 間隔	動物種 (数/群)	1回投与量 (mg/kg) 投与方法	NOEL 又は NOAEL (mg/kg/回)	主な所見
1日 1回 連日	ラット (雌雄各 10) (回復：雌雄各 6)	0.6, 1.9, 7.6 皮下 4週間反復 35日間休薬	NOEL : 0.6 NOAEL : 1.9	<p>≥0.6mg/kg : 肝臓の髄外造血増加 1.9 mg/kg : 軽度の単球数増加(雄) ≥1.9 mg/kg : 脾臓の絶対及び相対重量の増加→回復 7.6 mg/kg : 肝重量増加、体重及び摂餌量の軽微な減少、一般状態変化(腹臥位、攣縮及びラッセル音)、単球数、好中球数、好酸球数、好塩基球数及びリンパ球数増加、尿中 Ca 及び Mg 増加、注射部位の局所刺激性変化</p>
	ラット追加試験 (雌雄各 10) (回復：雌雄各 6)	11.4, 15.2 皮下 4週間反復 49日間休薬	NOAEL < 11.4	<p>≥11.4 mg/kg : 血清中 Mg 減少、尿中 Ca 及び Mg 増加、胸腺重量低下、脾臓重量増加、体重増加抑制、摂餌量減少、一般状態の変化(腹臥位、努力性呼吸、過興奮性)、網状赤血球数減少/総白血球数増加→回復、胸腺リンパ組織萎縮/肝臓及び脾臓の髄外造血増加/副腎皮質の髄外造血(雌)/注射部位の皮下炎症及び出血の増加→回復、脛骨及び上腕骨の骨塩含量及び骨密度の減少→回復 15.2 mg/kg : 死亡、攣縮</p>
	イヌ (雌雄各 3) (回復：雌雄各 2)	0.25, 1, 4 皮下 4週間反復 14日間休薬	NOEL : 0.25	<p>≥1 mg/kg : 注射部位の肥厚/体重増加量減少/摂餌量減少→回復、頻脈 4 mg/kg : 尿量増加、尿比重低下、活動性低下(雄)/消瘦(雌)/下痢→回復、QT 間隔短縮</p>
1日 2回 連日	ラット (雌雄各 10) (回復：雌雄各 5)	0.3, 0.6, 2, 12 皮下 4週間反復 14日間休薬	NOEL : 0.3 NOAEL : 12	<p>≥2 mg/kg : 尿中 Ca 増加→回復、雄の胸腺重量減少/肝重量増加→回復、総白血球数の可逆的な増加、注射部位皮下の炎症及び出血→回復 12 mg/kg : 脾重量/腎重量(雄)増加、呼吸数増加、異常呼吸音及び異常発声増加、血清 ALT 増加及び血清 Mg 減少→回復、軽度の体重及び摂餌量減少</p>
	イヌ (雌雄各 3) (回復：雌雄各 1)	0.15, 0.75, 4 皮下 4週間反復 14日間休薬	NOAEL : 4	<p>0.15mg/kg : グロブリン濃度減少及びアルブミン/グロブリン比上昇(雌) 0.75 mg/kg : 消瘦 ≥0.75 mg/kg : 摂餌量及び一過性の体重増加量減少、総白血球数増加、血清中 Mg 濃度減少、尿中 Ca 濃度増加 4 mg/kg : 軽度の流涎 いずれの変化も14日間の休薬により回復した。</p>

NOEL : No observed effect level (無影響量)

NOAEL : No observed adverse effect level (無毒性量)

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する探索的毒性試験⁵²⁾

ラット (SD、雌各 22 例/群) にプレリキサホル 0 (溶媒対照)、3 及び 15 mg/kg を 1 日 1 回、14 日間皮下投与し、2 週間の休薬期間をおいた後に雄ラットと交配させ、妊娠 21 日に帝王切開した。15 mg/kg/日群の 6/15 例で死亡が認められた。これらの動物では痙攣、横臥位、努力

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

呼吸が認められ、死亡はプレリキサホルの投与に関連すると判断された。15 mg/kg/日群で痙攣、活動低下、横臥位、筋攣縮、皮膚蒼白、努力呼吸、振戦、運動失調、異常呼吸及び体重増加量又は体重の減少が認められた。受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生にプレリキサホルに関連した変化は認められなかった。

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

2) ラット胚・胎児発生に関する試験⁵³⁾

妊娠ラット (SD、各 22 例/群) にプレリキサホル 0 (溶媒対照)、0.5、3 及び 15 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 6 日から 17 日まで皮下投与した。

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

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

3) ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験⁴⁰⁾

妊娠ウサギ (NZW、各 6 例/群) にプレリキサホル 0 (溶媒対照)、0.6、1.8 及び 6.1 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 6 日から 18 日まで皮下投与した。

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

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

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

プレリキサホルは、*in vitro* でのネズミチフス菌を用いる変異原性試験及びチャイニーズハムスター V79 細胞を用いる染色体異常試験並びに *in vivo* でのラット小核試験で遺伝毒性を示さなかった⁵⁴⁾。

2) がん原性試験

予定臨床投与期間が短いため (4 日間までを目安とする)、がん原性試験は実施していない。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

3) 局所刺激性試験

ウサギを用いた単回皮下投与局所刺激性試験において、プレリキサホルは塩酸調製液 3 mg/mL 以上、クエン酸調製液 25 mg/mL 以上の濃度で、軽度の刺激性が認められた⁵⁵⁾。

4) 光毒性試験

290～700 nm の波長におけるプレリキサホルの光吸収試験を実施し、可視光線の範囲で明らかな吸収を示さなかったため、光毒性試験は実施していない。

5) 抗体産生に対する影響

プレリキサホル 5.1 及び 12.7 mg/kg/日の用量で 4 日間皮下投与したラットから採取した脾細胞において、ヒツジ赤血球への一次 IgM 抗体に対する阻害作用は認められなかった⁵⁶⁾。

6) 溶血性試験

プレリキサホルを 0.2 µg/mL の最終濃度でヒト全血と共に 37°C で 1 時間インキュベートした結果、明らかな溶血及び凝集は認められなかった⁵⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：モノビル皮下注24mg

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：プレリキサホル

毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36 ヶ月

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「Ⅷ. -14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. -14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

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

本剤の適応症「自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進」は希少疾病として指定されている。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画書」は公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画 (RMP : Risk Management Plan)」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

1 バイアル

7. 容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：クロロブチル製ゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

9. 国際誕生年月日

2008年12月15日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2016年（平成28年）12月19日

承認番号：22800AMX00724000

11. 薬価基準収載年月日

2017年（平成29年）2月15日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年：2016年（平成28年）12月19日～2026年（平成38年）12月18日

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
モゾビル®皮下注 24 mg	125335101	3399413A1021	622533501

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) 社内資料；国内第Ⅱ相臨床試験（多発性骨髄腫） | [MOZ-06] |
| 2) DiPersio J.F., et al. : Blood 113 (23) :5720-5726, 2009 | [MOZ0020] |
| 3) 社内資料；海外第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫） | [MOZ-07] |
| 4) 社内資料；国内第Ⅱ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫） | [MOZ-08] |
| 5) DiPersio J.F., et al. : J. Clin. Oncol. 27 (28) :4767-4773, 2009 | [MOZ0012] |
| 6) 社内資料；海外第Ⅲ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫） | [MOZ-09] |
| 7) 社内資料；日本人健康成人における薬物動態 | [MOZ-01] |
| 8) 社内資料；外国人健康被験者を対象としたQT/QTc 間隔への影響を検討する第Ⅰ相臨床試験 | [MOZ-10] |
| 9) Liles W.C., et al. : Blood 102 (8) :2728-2730, 2003 | [MOZ0067] |
| 10) 社内資料；外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験 | [MOZ-41] |
| 11) Liles W.C., et al. : Transfusion 45 (3) :295-300, 2005 | [MOZ0068] |
| 12) 社内資料；外国人健康被験者を対象としたG-CSF製剤併用時の臨床薬理試験 | [MOZ-42] |
| 13) Tricot G., et al. : Bone Marrow Transplant. 45 (1) :63-68, 2010 | [MOZ0066] |
| 14) 社内資料；動員不良又は動員不良が予測される外国人多発性骨髄腫患者を対象とした
海外第Ⅱ相臨床試験 | [MOZ-11] |
| 15) MacFarland R., et al. : Biol. Blood Marrow Transplant. 16 (1) :95-101, 2010 | [MOZ0070] |
| 16) 社内資料；外国人腎機能障害患者における薬物動態 | [MOZ-05] |
| 17) Russell N., et al. : Haematologica 98 (2) :172-178, 2013 | [MOZ0051] |
| 18) 社内資料；外国人多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫患者を
対象とした海外臨床試験 | [MOZ-12] |
| 19) Fricker S.P. : Transfus. Med. Hemother., 40 (4) :237-245, 2013 | [MOZ0004] |
| 20) Fricker S.P., et al. : Biochem. Pharmacol. 72 (5) :588-596, 2006 | [MOZ0001] |
| 21) 社内資料；ケモカイン受容体CXCR4の特異的アンタゴニスト プレリキサホルの
分子薬理学的特性 | [MOZ-13] |
| 22) Hatse S., et al. : FEBS Lett. 527 (1-3) :255-262, 2002 | [MOZ0057] |
| 23) 社内資料；プレリキサホルによるケモカイン受容体阻害作用のCXCR4選択性 | [MOZ-14] |
| 24) Gerlach L.O., et al. : J. Biol. Chem. 276 (17) :14153-14160, 2001 | [MOZ0107] |
| 25) 社内資料；ケモカイン受容体CXCR4アンタゴニストの分子間相互作用 | [MOZ-15] |
| 26) Martin C., et al. : Br. J. Haematol. 134 (3) :326-329, 2006 | [MOZ0108] |
| 27) 社内資料；CXCR4への結合親和性による骨髄からの造血前駆細胞の動員（マウス） | [MOZ-16] |
| 28) Broxmeyer H.E., et al. : J. Exp. Med. 201 (8) :1307-1318, 2005 | [MOZ0002] |
| 29) 社内資料；C3H/HeJマウス血中へのプレリキサホル誘発骨髄造血前駆細胞の動員 | [MOZ-17] |
| 30) 社内資料；異なるマウス系統におけるプレリキサホル、G-CSF、並びにプレリキサホル＋
G-CSFによる骨髄造血前駆細胞動員の比較 | [MOZ-18] |
| 31) Burroughs L., et al. : Blood 106 (12) :4002-4008, 2005 | [MOZ0003] |
| 32) 社内資料；イヌ自家移植モデルにおける造血幹細胞の動員 | [MOZ-19] |

XI. 文 献

- 33) Larochelle A., et al. : Blood **107**(9) :3772-3778, 2006 [MOZ0109]
- 34) 社内資料；サルにおける動員造血幹細胞の特性及び長期自己複製能 [MOZ-20]
- 35) 社内資料；外国人患者における蓄積性 [MOZ-02]
- 36) 社内資料；G-CSF製剤による影響 [MOZ-21]
- 37) 社内資料；血漿タンパク結合に関する検討 [MOZ-03]
- 38) 社内資料；健康被験者、多発性骨髄腫患者及び非ホジキンリンパ腫患者における
薬物動態（吸収） [MOZ-22]
- 39) 社内資料；組織への移行性（ラット） [MOZ-23]
- 40) 社内資料；ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験 [MOZ-24]
- 41) 社内資料；血球への移行性（*in vitro*） [MOZ-25]
- 42) 社内資料；代謝に関する検討（*in vitro*） [MOZ-04]
- 43) 社内資料；P-糖タンパク質との相互作用 [MOZ-26]
- 44) 社内資料；抗HIVウイルス活性（*in vitro*） [MOZ-27]
- 45) 社内資料；血管新生モデル（*in vivo*） [MOZ-28]
- 46) 社内資料；炎症細胞の自己免疫疾患部位へのホーミング（*in vivo*） [MOZ-29]
- 47) 社内資料；腫瘍増殖阻害（*in vitro, in vivo*） [MOZ-30]
- 48) 社内資料；安全性薬理試験（中枢神経系、心血管系、呼吸器系、内分泌系に及ぼす影響） [MOZ-31]
- 49) 社内資料；安全性薬理試験（受容体、イオンチャネル等に及ぼす影響） [MOZ-32]
- 50) 社内資料；単回投与毒性試験 [MOZ-33]
- 51) 社内資料；反復投与毒性試験 [MOZ-34]
- 52) 社内資料；ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する探索的毒性試験 [MOZ-35]
- 53) 社内資料；ラット胚・胎児発生に関する試験 [MOZ-36]
- 54) 社内資料；遺伝毒性試験 [MOZ-37]
- 55) 社内資料；局所刺激性試験 [MOZ-38]
- 56) 社内資料；抗体産生に対する影響 [MOZ-39]
- 57) 社内資料；溶血性試験 [MOZ-40]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国において「顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) との併用で、非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫の患者で、造血幹細胞の採取及びそれに続く自家移植を実施する目的で造血幹細胞を末梢血へ動員する」の適応で2008年12月に、欧州においては「顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) との併用で、細胞動員不良のリンパ腫及び多発性骨髄腫の成人患者で、造血幹細胞の採取及びそれに続く自家移植を実施する目的で造血幹細胞を末梢血へ動員する」の適応で2009年7月に承認を取得している。

2016年7月末時点で、世界54カ国/地域(米国、EU加盟国28カ国、ノルウェー、アイスランド、スイス、リヒテンシュタイン、メキシコ、ブラジル、コロンビア、ベネズエラ、韓国、イスラエル、オーストラリア、チリ、シンガポール、香港、台湾、タイ、南アフリカ、マレーシア、インド、セルビア、ロシア、ニュージーランド、カナダ、アルゼンチン及びレバノン)で承認されている。外国における承認状況を以下に示す。

表XII-1. 外国における承認状況 (2016年7月末時点)

国/地域	米国
販売名	MOZOBIL
承認年月日	2008年12月15日
剤形・含量	注射液。1バイアルあたり薬液1.2 mL中に有効成分20 mg/mL (plerixafor 24 mg)を含有する。
効能・効果	Mozobil® (plerixafor 注)は顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) との併用で、非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫の患者で、造血幹細胞の採取及びそれに続く自家移植を実施する目的で造血幹細胞を末梢血へ動員するために用いられる。
用法・用量 (要約)	G-CSFを1日1回4日間投与した後に、Mozobil投与を開始する。Mozobil投与は各アフエレーシス開始の約11時間前から開始し、最長4日間連日投与する。 Mozobilの皮下投与による推奨用量は体重に基づく： ・体重83kg以下の患者では、20mg固定用量もしくは0.24 mg/kg ・体重83kgを超える患者では、0.24mg/kg
国/地域	EU (中央審査方式)
販売名	MOZOBIL
承認年月日	2009年7月31日
剤形・含量	注射液。1バイアルあたり薬液1.2 mL中に有効成分20 mg/mL (plerixafor 24 mg)を含有する。
効能・効果	Mozobilは顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) との併用で、細胞動員不良のリンパ腫及び多発性骨髄腫の成人患者で、造血幹細胞の採取及びそれに続く自家移植を実施する目的で造血幹細胞を末梢血へ動員するために用いられる。
用法・用量 (要約)	Plerixaforの推奨用量は0.24 mg/kg/日であり、4日間のG-CSFによる前処置に続けて、アフエレーシス開始の6~11時間前に皮下注射にて投与する。臨床試験では多くの場合、Mozobilを2~4日間(最長7日間)連日投与した。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

表XII-2. 本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進
用法及び用量	G-CSF製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして0.24mg/kgを1日1回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

	分類
FDA の分類 : D Pregnancy Category	(2015 年 10 月 添付文書)
オーストラリアの分類 : D An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	(2015 年 12 月 添付文書)

参考：分類の概要

FDA の分類：Pregnancy Category

D : Positive evidence of risk. Studies in humans, or investigational or post-marketing data, have demonstrated fetal risk. Nevertheless, potential benefits from the use of the drug may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective.

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details

本邦における妊婦への投与に関する記載は以下のとおりである。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 抜粋

2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【使用上の注意】 抜粋

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[動物実験（ラット及びウサギ）において、催奇形性が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は検討されていない。]

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書及び英国のSPCにおける小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2015年10月)	Pediatric Use The safety and efficacy of Mozobil in pediatric patients have not been established in controlled clinical studies.
英国のSPC (2015年3月)	Posology and method of administration <u>Posology</u> <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> The experience in paediatric patients is limited. The safety and efficacy of Mozobil in children less than 18 years have not yet been established.

本邦における「小児等への投与」に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

