



2017年2月作成（第1版）

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

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

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

日本標準商品分類番号

8 7 3 3 9 9

承認番号 22800AMX00724

薬価収載 2017年2月

販売開始 2017年2月

国際誕生 2008年12月

0217-02103 D0391603

SANOFI

【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〔「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	モンビル皮下注24mg	
成分	1バイアル（1.2mL）中の分量	
有効成分	プレリキサホル	24mg
添加物	等張化剤、pH調節剤2成分	
性状・剤形	無色～淡黄色澄明の液、注射剤	
pH	6.0～7.5	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

【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。

【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】

【使用上の注意】**1. 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〕

2. 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/mm³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。

3. 副作用**〈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)

「重大な副作用」及び「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。

(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)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)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		

4. 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。

5. 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。]

6. 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。]

7. 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。

8. 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。

9. その他の注意

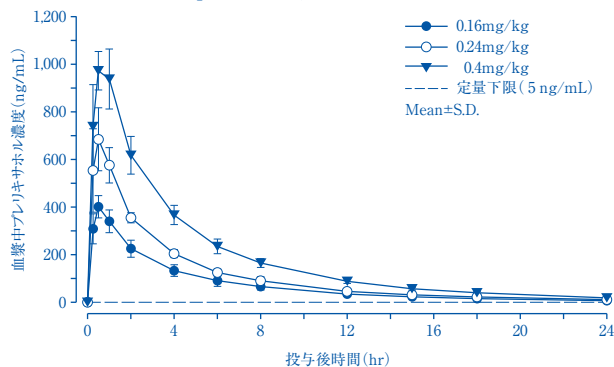
海外の製造販売後において、本剤とG-CSF製剤を投与した急性骨髄性白血病患者及び多発性骨髄腫患者で、循環血中の腫瘍細胞の増加が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

日本人健康成人18例(各用量6例)にプレリキサホル0.16、0.24及び0.4mg/kg^{注1)}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)は、0.16~0.4mg/kgでほぼ用量に比例して増加した¹⁾。

注1) 本剤の承認された通常1回用量は0.24mg/kgである。【用法及び用量】の項参照)



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

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)
0.16	401 ± 46.9	0.50 (0.50-0.50)	1740 ± 276	5.56 ± 1.30
0.24	685 ± 132	0.50 (0.50-0.50)	2690 ± 319	5.94 ± 0.777
0.4	1020 ± 92.1	0.50 (0.25-1.00)	4600 ± 413	5.49 ± 0.522

N=6, Mean ± S.D., a: 中央値(最小値-最大値)

また、G-CSF併用下で本剤0.24mg/kgを最大7日間^{注2)}投与した海外第Ⅱ相臨床試験において、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(外国人データ)²⁾。

注2) 本剤の投与期間は4日間までを目安とすること。((用法及び用量に関連する使用上の注意)の項参照)

2. 分布

*in vitro*試験の結果、プレリキサホル(1~10 μ g/mL)のヒト血漿タンパク結合率は37.0~58.0%であった³⁾。日本人健康成人においてプレリキサホル0.16、0.24及び0.4mg/kg^{注1)}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¹⁾。

注1) 本剤の承認された通常1回用量は0.24mg/kgである。【用法及び用量】の項参照)

3. 代謝⁴⁾

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。

4. 排泄(外国人データ)⁵⁾

本剤は主に尿中に排泄される。

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。

5. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)⁵⁾

腎機能障害患者(軽度[CL_{Cr}:51~80mL/分]、中等度[CL_{Cr}:31~50mL/分]、重度[CL_{Cr}:<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CL_{Cr}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}の健康被験者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。

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)
対照(健康被験者)	980±196	0.559 (0.50-1.02)	5070±979	4.87±0.562	4380±821
軽度	739±76.1	0.500 (0.50-1.00)	5410±1070	7.80±2.15	3500±1690
中等度	936±280	0.500 (0.25-1.00)	6780±1660	12.1±2.06	2420±1110
重度	861±193	0.750 (0.50-1.00)	6990±1010	15.8±5.79	1820±380

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

【臨床成績】

〈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⁶⁾

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 μ g/m²) + 本剤(0.24mg/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6×10⁶cells/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2×10⁶cells/kg以上)に到達した患者の割合及

び6×10⁶cells/kg到達までの日数は、下表のとおりであった。

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

2. 海外第Ⅲ相臨床試験⁷⁾

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 μ g/kg) + 本剤(0.24mg/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6×10⁶cells/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2×10⁶cells/kg以上)に到達した患者の割合及び6×10⁶cells/kg到達までの日数は、下表のとおりであった。

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

〈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⁸⁾

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 μ g/m²) + 本剤(0.24mg/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5×10⁶cells/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2×10⁶cells/kg以上)に到達した患者の割合及び5×10⁶cells/kg到達までの日数は、下表のとおりであった。

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

2. 海外第Ⅲ相臨床試験⁹⁾

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 μ g/kg）+本剤（0.24mg/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日以内に 5×10^6 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日以内に 2×10^6 cells/kg以上）に到達した患者の割合及び 5×10^6 cells/kg到達までの日数は、下表のとおりであった。

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

【薬効薬理】

1. 薬理作用

CXCケモカイン受容体4（CXCR4）を発現するヒト急性リンパ性白血病由来CCRF-CEM細胞株において、プレリキサホルは間質細胞由来因子1（SDF-1）のCXCR4への結合を阻害した¹⁰⁾。マウス及びイヌにおいて、プレリキサホルにより末梢血中に造血幹細胞が動員された^{11, 12)}。イヌにおいて、プレリキサホルで動員された造血幹細胞を自家移植した後に、好中球及び血小板の生着が確認された¹²⁾。

2. 作用機序

骨髄の間質細胞表面に発現するSDF-1は、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¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

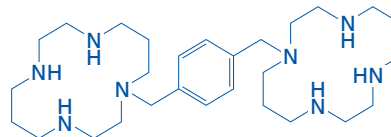
一般名：プレリキサホル（Plerixafor）

化学名：1, 1⁻-(1, 4-Phenylenebismethylene)bis(1, 4, 8, 11-tetraazacyclotetradecane)

分子式：C₂₈H₅₄N₈

分子量：502.78

構造式：



性状：本品は白色～帯黄白色の固体である。

本品はエタノール（99.5）又はメタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

融点：131.5℃

分配係数：Log P=0.94（1-オクタノール/水）

【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。

【包装】

1 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態 [MOZ-01]
- 2) 社内資料：外国人患者における蓄積性 [MOZ-02]
- 3) 社内資料：血漿タンパク結合に関する検討 [MOZ-03]
- 4) 社内資料：代謝に関する検討（*in vitro*） [MOZ-04]
- 5) 社内資料：外国人腎機能障害患者における薬物動態 [MOZ-05]
- 6) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（多発性骨髄腫） [MOZ-06]
- 7) DiPersio, J.F., et al. : Blood, **113**(23), 5720, 2009 [MOZ0020]
- 8) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫） [MOZ-08]
- 9) DiPersio, J.F., et al. : J. Clin. Oncol., **27**(28), 4767, 2009 [MOZ0012]
- 10) Fricker, S.P., et al. : Biochem. Pharmacol., **72**(5), 588, 2006 [MOZ0001]
- 11) Broxmeyer, H.E., et al. : J. Exp. Med., **201**(8), 1307, 2005 [MOZ0002]
- 12) Burroughs, L., et al. : Blood, **106**(12), 4002, 2005 [MOZ0003]
- 13) Fricker, S.P. : Transfus. Med. Hemother., **40**(4), 237, 2013 [MOZ0004]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号