



CXCR4ケモカイン受容体拮抗剤

 **モンズビル[®]** 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 薬価基準収載

mozobil[®] プレリキサホル製剤

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

特 徴

- ① モゾビルはCXCR4ケモカイン受容体拮抗剤です。
- 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ます。
- 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ました。
- 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、アフレーシス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日でした。また、アフレーシス4日以内に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日でした。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、アフレーシス4日以内に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日でした。また、アフレーシス4日以内に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1.0日でした。(P.3-14)



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、アフエレーシス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日でした。

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、アフエレーシス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日でした。(P.15-34)

6 重大な副作用*として、ショック、アナフィラキシー、脾腫、脾破裂(いずれも頻度不明)が報告されています。

主な副作用*は、錯感覚、頭痛、下痢、悪心、注射部位反応、疲労が各5%以上、不眠症、浮動性めまい、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、多汗症、紅斑、関節痛、筋骨格痛、倦怠感が各1~5%未満でした。

電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

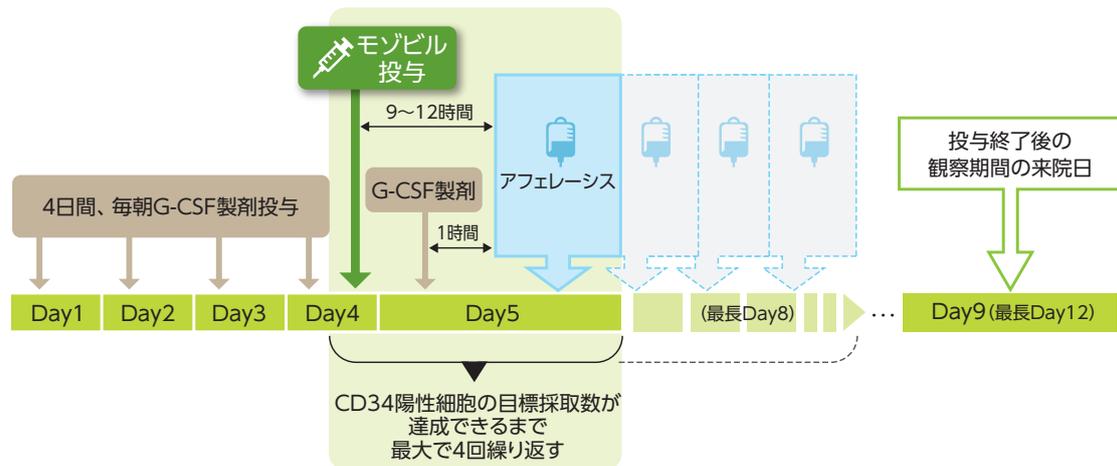
*「重大な副作用」及び「主な副作用」の発現頻度は多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験における副作用(全Grade)の集計に基づく。なお、これら以外の試験あるいは海外市販後に認められた副作用は「頻度不明」とした。

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験

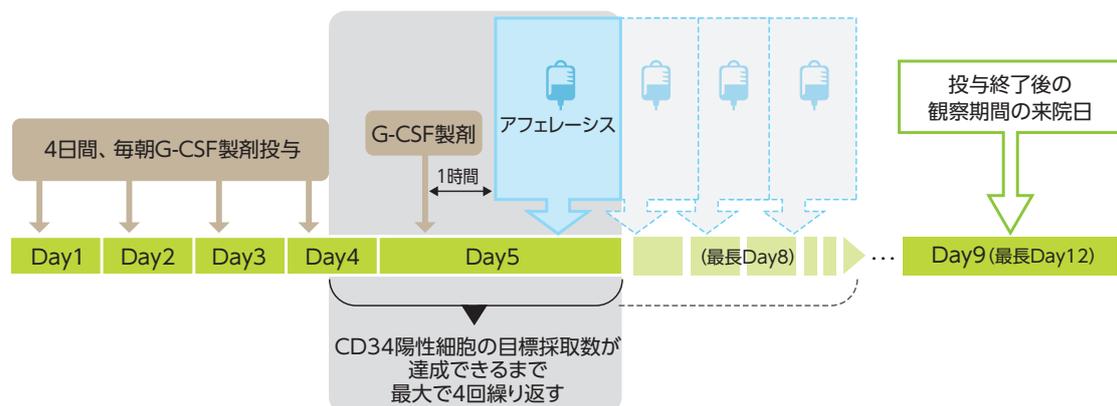
【試験概要】

- 目的** 日本人多発性骨髄腫患者におけるモゾビル/G-CSF製剤併用時の造血幹細胞の動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討
- 対象** 自家末梢血幹細胞移植に適格と判断された20～75歳の多発性骨髄腫患者14例
[有効性及び安全性解析対象集団：モゾビル/G-CSF製剤併用群7例、G-CSF製剤単独群7例]
- 方法** 多施設共同、無作為化、非盲検、2群、並行群間比較試験

モゾビル/G-CSF製剤併用群



G-CSF製剤単独群



- 無作為化されたすべての患者に、G-CSF製剤（フィルグラスチム） $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回（朝）4日間皮下投与した（Day1～4）。
- Day4の夜に、モゾビル/G-CSF製剤併用群にはモゾビル $0.24\text{mg}/\text{kg}$ を皮下投与し、G-CSF製剤単独群には投与しなかった。
- Day5の朝に、すべての患者にG-CSF製剤 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を皮下投与し、1時間（ ± 15 分）後[モゾビル/G-CSF製剤併用群では、モゾビル投与後10～11時間（ ± 1 時間）に相当]にアフエーシスを実施した。これを合計で最大4回まで（最大Day8まで）又はCD34陽性細胞数 $6 \times 10^6 \text{cells}/\text{kg}$ 以上を採取できるまで繰り返した。

(ACT13710試験)

評価項目 (有効性評価項目)

主要評価項目:

アフレーシス2日以内でCD34陽性細胞の目標採取数(6×10^6 cells/kg以上)に到達した患者の割合

副次評価項目:

- ・アフレーシス4日以内でCD34陽性細胞の最小目標採取数(2×10^6 cells/kg以上)に到達した患者の割合
- ・CD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフ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レーシスの実施日数
- ・最大4回のアフレーシスで採取した総CD34陽性細胞数(cells/kg)
- ・連続する時点間の末梢血CD34陽性細胞数(cells/ μ L)の相対的な増加(増加倍数)
 - 両群におけるDay4朝からDay5朝の時点
 - モゾビル/G-CSF製剤併用群におけるDay4朝からDay4夜、及びDay4夜からDay5朝の時点

(安全性評価項目)

有害事象の発現、既往歴/合併症、診察所見、及び臨床検査値のベースラインからの変化量

解析計画 (有効性評価項目)

主要評価項目の解析:

各群で治療成功患者の割合を求めた。当該解析は有効性評価可能集団(無作為化され、試験期間中にアフレーシスによるCD34陽性細胞の採取が少なくとも1回実施された患者。ただし、G-CSF製剤投与後でアフレーシス施行前に早期中止となった無効例もこの解析集団に含める)で実施した。

副次評価項目の解析:

4日以内のアフレーシスでCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上を採取できた患者の割合を最小成功割合として算出した。CD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上を採取するのに要したアフレーシス日数及び 2×10^6 cells/kg以上を採取するのに要したアフレーシス日数をKaplan-Meier法を用いて解析した。

最大4回のアフレーシスで採取されたCD34陽性細胞の総数並びに1日ごとのCD34陽性細胞の平均採取数を記述統計量で要約した。各時点の末梢血CD34陽性細胞の実測値及び増加倍数は記述統計量で要約した。

承認時評価資料：国内第II相臨床試験(多発性骨髄腫 ACT13710試験)

【患者背景】

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=7)	G-CSF製剤単独群 (N=7)
平均年齢(歳) ^{a)}	59.3±10.6	59.7±6.7
男性	4(57.1%)	4(57.1%)
初回診断から無作為化までの期間(カ月) ^{a)}	6.00±3.13	4.48±1.26
初回診断時の病期		
I	2(28.6%)	1(14.3%)
II	5(71.4%)	3(42.9%)
III	0	3(42.9%)
登録時の寛解状況		
初回完全寛解	1(14.3%)	0
初回部分寛解	6(85.7%)	7(100%)
化学療法治療歴		
あり	7(100%)	7(100%)
放射線療法歴		
なし	7(100%)	7(100%)

a)mean±SD

例数(%)

目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合

● アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上(目標採取数)に到達した患者の割合(主要評価項目)

アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群5/7例、G-CSF製剤単独群0/7例であった。

● アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上(最小目標採取数)に到達した患者の割合(副次評価項目)

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群7/7例、G-CSF製剤単独群6/7例であった。

目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合
(有効性解析対象集団)

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=7)	G-CSF製剤単独群 (N=7)
アフェレーシス2日以内で 6×10^6 cells/kg以上に 到達した患者数	5/7例	0/7例
アフェレーシス4日以内で 2×10^6 cells/kg以上に 到達した患者数	7/7例	6/7例

目標とするCD34陽性細胞数の採取に要した日数

● 目標とするCD34陽性細胞数の採取に要したアフエーシスの実施日数(副次評価項目)

CD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの実施日数(中央値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群2.0日であった。G-CSF製剤単独群ではアフエーシス4日以内に目標採取数に到達した患者はいなかった。

CD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの実施日数(中央値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群1日、G-CSF製剤単独群では2日であった。

モゾビル/G-CSF製剤併用群において、目標採取数 6×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合(累積治療成功確率の推定値)はアフエーシス1日目で0.143、2日目~4日目では0.829であった。

目標とするCD34陽性細胞数の採取に要したアフエーシスの実施日数 (有効性解析対象集団)

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=7)	G-CSF製剤単独群 (N=7)
6×10 ⁶ cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの日数	2.0日 ^{a)}	NC ^{b)}
2×10 ⁶ cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの日数	1日 ^{a)}	2日 ^{a)}

a) Kaplan-Meier推定に基づく中央値
b) 算出不能

CD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合(累積治療成功確率)の推移 (有効性解析対象集団)

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=7)			
	1日目	2日目	3日目	4日目
アフエーシス実施				
目標採取数に到達した累積患者数	1例	5例	5例	5例
累積治療成功確率	1/7例	5/7例	5/7例	5/7例

	G-CSF製剤単独群 (N=7)			
	1日目	2日目	3日目	4日目
アフエーシス実施				
目標採取数に到達した累積患者数	0例	0例	0例	0例
累積治療成功確率	0/7例	0/7例	0/7例	0/7例

日本人多発性骨髄腫患者における国内第Ⅱ相臨床試験 (ACT13710試験)

最大4回のアフェレーシスで採取した総CD34陽性細胞数(副次評価項目)

最大4回のアフェレーシスで採取した総CD34陽性細胞数の平均値(SD)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群 $7.55(2.32) \times 10^6$ cells/kg、G-CSF製剤単独群 $3.67(1.25) \times 10^6$ cells/kgであった。

最大4回のアフェレーシスで採取した総CD34陽性細胞数(有効性解析対象集団)

	モゾビル/G-CSF製剤併用群(N=7)	G-CSF製剤単独群(N=7)
総CD34陽性細胞数 ^{a)} ($\times 10^6$ cells/kg)	7.55 \pm 2.32	3.67 \pm 1.25

a) mean \pm SD

連続する時点間の末梢血CD34陽性細胞数の相対的な増加(増加倍数) (副次評価項目)

● Day4朝からDay5朝の時点

Day5朝(モゾビル初回投与9~12時間後、G-CSF製剤投与直前及び初回アフェレーシス実施前)における末梢血CD34陽性細胞数(平均値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群 74.69 cells/ μ L、G-CSF製剤単独群 28.52 cells/ μ Lであった。

Day4朝(G-CSF製剤投与直前)からDay5朝までの24時間における増加倍数(中央値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群5.01倍、G-CSF製剤単独群1.95倍であった。

Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数(有効性解析対象集団)

	モゾビル/G-CSF製剤併用群(N=7)	G-CSF製剤単独群(N=7)
Day4朝における 末梢血CD34陽性細胞数 ^{a)} (cells/ μ L)	12.70 \pm 3.95	23.60 \pm 16.19
Day5朝における 末梢血CD34陽性細胞数 ^{a)} (cells/ μ L)	74.69 \pm 34.15	28.52 \pm 12.42
Day4朝からDay5朝までの 末梢血CD34陽性細胞の増加倍数 ^{b)}	5.01倍(3.4-8.9)	1.95倍(0.6-2.5)

a) mean \pm SD

b) 中央値(最小値-最大値)

● モゾビル/G-CSF製剤併用群におけるDay4朝からDay4夜、及びDay4夜からDay5朝の時点

モゾビル/G-CSF製剤併用群における末梢血CD34陽性細胞の増加倍数(中央値(最小値-最大値))は、Day4朝~Day4夜では1.67(1.1-3.0)倍、Day4夜~Day5朝では3.32(1.6-6.8)倍であった。

本試験における安全性

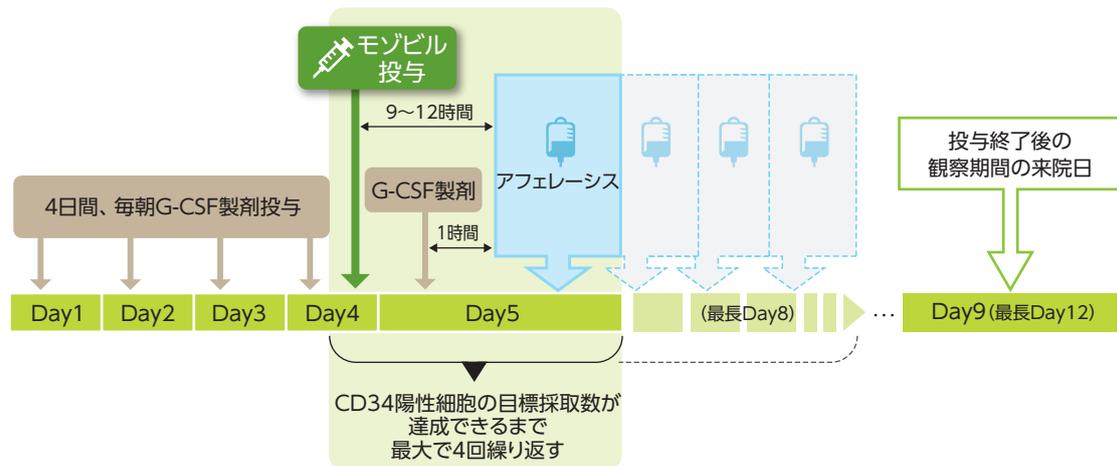
副作用は、モゾビル/G-CSF製剤併用群7例中6例、G-CSF製剤単独群7例中2例に認められた。副作用の内訳は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では、背部痛5例、頭痛、下痢が各2例、動悸、腹痛、腹部不快感、四肢痛、関節痛、筋骨格痛が各1例であった。G-CSF製剤単独群では、高尿酸血症、低カリウム血症、肝機能異常が各1例であった。試験薬剤との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では認められず、G-CSF製剤単独群では1例に認められ、グレード3の肝機能障害であった。有害事象による投与の中止、並びに死亡は認められなかった。

日本人非ホジキンリンパ腫患者における国内第Ⅱ相臨床

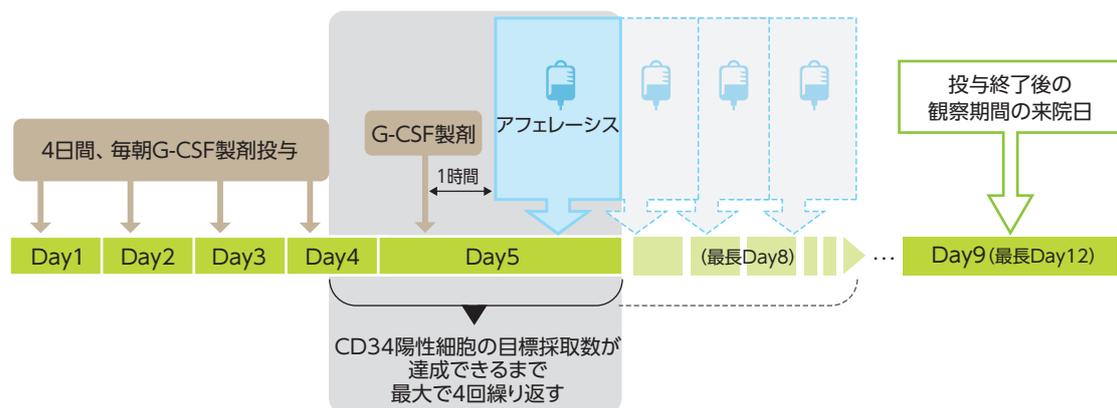
【試験概要】

- 目的** 日本人非ホジキンリンパ腫患者におけるモズビル/G-CSF製剤併用時の造血幹細胞の動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討
- 対象** 自家末梢血幹細胞移植に適格と判断された20～75歳の非ホジキンリンパ腫患者32例
[有効性及び安全性解析対象集団：モズビル/G-CSF製剤併用群16例、G-CSF製剤単独群16例]
- 方法** 多施設共同、無作為化、非盲検、2群、並行群間比較試験

モズビル/G-CSF製剤併用群



G-CSF製剤単独群



- 無作為化されたすべての患者に、G-CSF製剤(フィルグラスチム) $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回(朝)4日間皮下投与した(Day1～4)。
- Day4の夜に、モズビル/G-CSF製剤併用群にはモズビル $0.24\text{mg}/\text{kg}$ を皮下投与し、G-CSF製剤単独群には投与しなかった。
- Day5の朝に、すべての患者にG-CSF製剤 $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ を皮下投与し、1時間(±15分)後[モズビル/G-CSF製剤併用群ではモズビル投与後10～11時間(±1時間)に相当]にアフェレーシスを実施した。これを合計で最大4回まで(最大Day8まで)又はCD34陽性細胞数 $5\times 10^6\text{cells}/\text{kg}$ 以上を採取できるまで繰り返した。

試験(ACT12781試験)

評価項目 (有効性評価項目)

主要評価項目:

アフエーシス4日以内でCD34陽性細胞の目標採取数(5×10^6 cells/kg以上)に到達した患者の割合

副次評価項目:

- ・アフエーシス4日以内でCD34陽性細胞の最小目標採取数(2×10^6 cells/kg以上)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ーシスの実施日数
- ・連続する時点間の末梢血CD34陽性細胞数 (cells/ μ L) の相対的な増加 (増加倍数)
 - 両群におけるDay4朝からDay5朝の時点

(安全性評価項目)

有害事象、臨床検査(血液学的検査、生化学的検査、凝固検査、尿検査)、バイタルサイン、身体的検査、心電図

解析計画 (有効性評価項目)

主要評価項目の解析:

各群で治療成功患者の割合を求めた。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。当該解析は有効性評価可能集団(無作為化され、初回治療中にアフエーシスによるCD34陽性細胞の採取が少なくとも1回実施された患者。ただし、G-CSF製剤投与後でアフエーシス施行前に早期中止となった無効例もこの解析集団に含める)で実施した。

副次評価項目の解析:

4日以内のアフエーシスでCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上を採取できた患者の割合を最小成功割合として算出した。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。

CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上を採取するのに要したアフエーシス日数及び 2×10^6 cells/kg以上を採取するのに要したアフエーシス日数をKaplan-Meier法を用いて解析した。

各時点の末梢血CD34陽性細胞の実測値及び増加倍数は記述統計量で要約した。

承認時評価資料：国内第II相臨床試験(非ホジキンリンパ腫 ACT12781試験)

【患者背景】

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=16)	G-CSF製剤単独群 (N=16)
平均年齢(歳) ^{a)}	56.2±10.0	57.5±11.7
男性	11(68.8%)	12(75.0%)
初回診断から無作為化までの期間(カ月) ^{a)}	24.21±26.80	10.84±13.57
初回診断時の病期		
I	0	1(6.3%)
II	2(12.5%)	2(12.5%)
III	2(12.5%)	4(25.0%)
IV	12(75.0%)	9(56.3%)
登録時の寛解状況		
初回完全寛解	3(18.8%)	10(62.5%)
初回部分寛解	4(25.0%)	3(18.8%)
第二完全寛解	7(43.8%)	1(6.3%)
第二部分寛解	2(12.5%)	2(12.5%)
化学療法治療歴		
あり	16(100%)	16(100%)
放射線療法歴		
あり	2(12.5%)	2(12.5%)
なし	14(87.5%)	14(87.5%)

a) mean±SD

例数(%)

目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合

● アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上(目標採取数)に到達した患者の割合(主要評価項目)

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群56.3%(9/16例)、G-CSF製剤単独群6.3%(1/16例)であった。

● アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上(最小目標採取数)に到達した患者の割合(副次評価項目)

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群93.8%(15/16例)、G-CSF製剤単独群31.3%(5/16例)であった。

アフェレーシス4日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合
(有効性解析対象集団)

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=16)	G-CSF製剤単独群 (N=16)	推定される治療効果の差(%) [95%信頼区間] ^{a)}
5×10 ⁶ cells/kg以上に到達した患者数(%)	9例(56.3%)	1例(6.3%)	50.0% ^{b)} [17.88, 82.12]
2×10 ⁶ cells/kg以上に到達した患者数(%)	15例(93.8%)	5例(31.3%)	62.5% ^{b)} [28.95, 96.05]

a) Farrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法
b) 群間差

目標とするCD34陽性細胞数の採取に要した日数

● 目標とするCD34陽性細胞数の採取に要したアフレーシスの実施日数(副次評価項目)

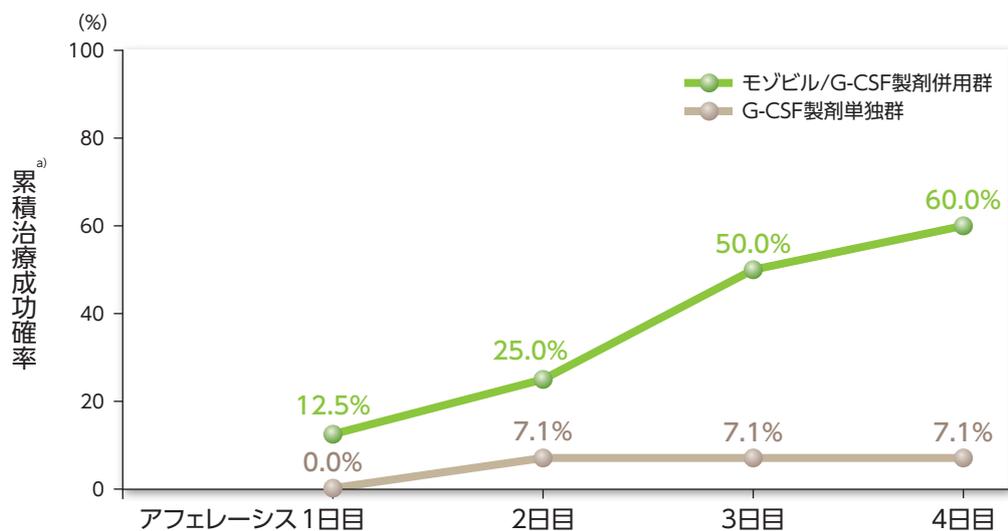
CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフレーシス実施日数(中央値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群3.5日であった。G-CSF製剤単独群ではアフレーシス4日以内に目標採取数に到達した患者は1例であった。

目標とするCD34陽性細胞数の採取に要したアフレーシスの実施日数 (有効性解析対象集団)

	モゾビル/G-CSF製剤併用群(N=16)	G-CSF製剤単独群(N=16)
5×10 ⁶ cells/kg以上の採取に要したアフレーシス日数	3.5日 ^{a)}	NC ^{b)}
2×10 ⁶ cells/kg以上の採取に要したアフレーシス日数	1.0日 ^{a)}	NC ^{b)}

a) Kaplan-Meier推定に基づく中央値
b) 算出不能

CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合(累積治療成功確率)の推移 (有効性解析対象集団)



有リスク患者数

モゾビル/G-CSF製剤併用群	16	14	12	5
G-CSF製剤単独群	16	14	12	8

a) Kaplan-Meier推定値

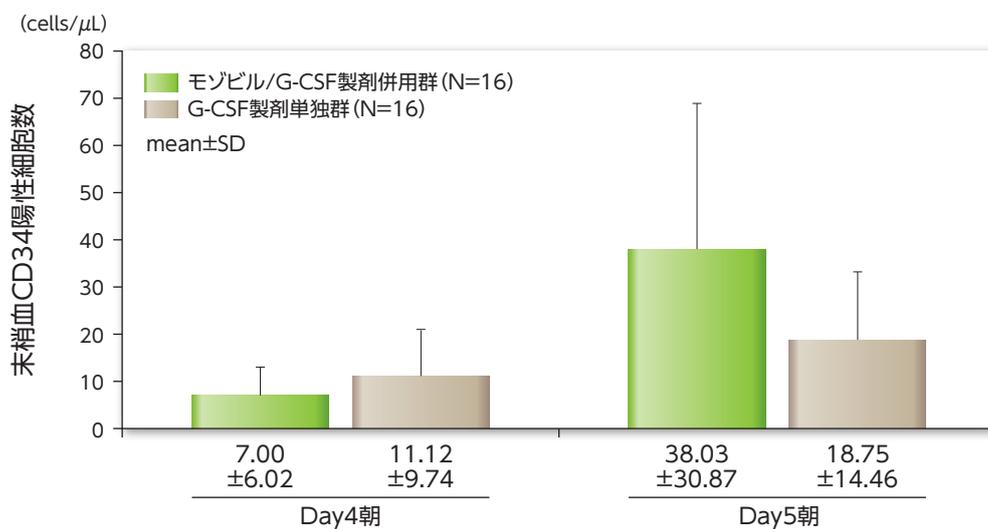
連続する時点間の末梢血CD34陽性細胞数の相対的な増加
(増加倍数) (副次評価項目)

● Day4朝からDay5朝の時点

Day5朝(モズビル初回投与9~12時間後、G-CSF製剤投与直前及び初回アフレーシス実施前)における末梢血CD34陽性細胞数(平均値)は、モズビル/G-CSF製剤併用群38.03cells/μL、G-CSF製剤単独群18.75cells/μLであった。

Day4朝(G-CSF製剤投与直前)からDay5朝までの24時間における増加倍数(中央値)は、モズビル/G-CSF製剤併用群5.82倍、G-CSF製剤単独群1.92倍であった。

Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数
(有効性解析対象集団)



	モズビル/G-CSF製剤併用群 (N=16)	G-CSF製剤単独群 (N=16)
Day4朝からDay5朝までの末梢血CD34陽性細胞の増加倍数 ^{a)}	5.82倍 (1.4-22.3)	1.92倍 (0.9-3.8)

a) 中央値(最小値-最大値)

本試験における安全性

副作用は、モゾビル/G-CSF製剤併用群16例中12例(75.0%)、G-CSF製剤単独群16例中11例(68.8%)に認められた。副作用の内訳は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では、背部痛9例(56.3%)、下痢、悪心が各3例(18.8%)、頭痛、関節痛が各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、血小板数減少が各1例(6.3%)であった。G-CSF製剤単独群では、背部痛8例(50.0%)、低カリウム血症、低マグネシウム血症、高尿酸血症、低酸素症、骨痛、疲労が各1例(6.3%)であった。

グレード3以上の副作用は、モゾビル/G-CSF製剤併用群1例(血中乳酸脱水素酵素増加)、G-CSF製剤単独群1例(低酸素症)に認められた。

重篤な有害事象は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では認められず、G-CSF製剤単独群では1例にグレード3の低酸素症が認められ試験薬剤との因果関係ありと判断された。

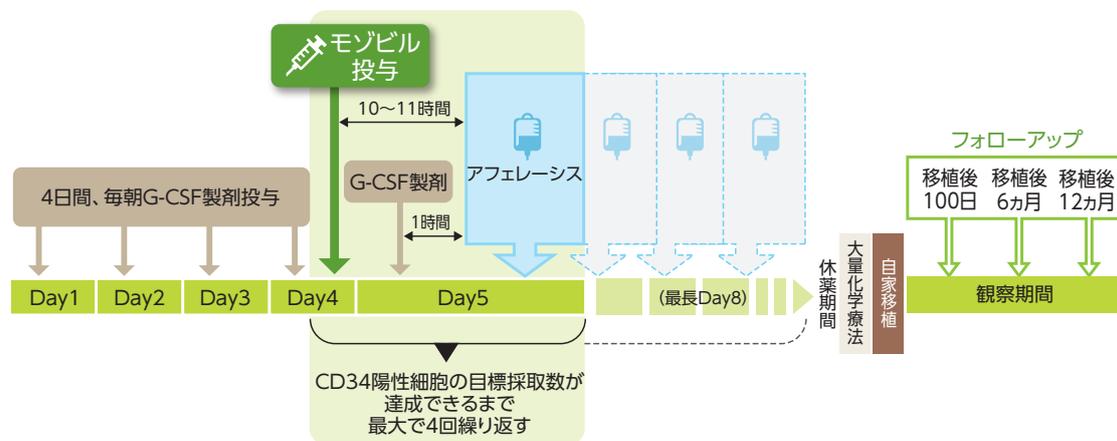
有害事象により投与を中止した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群1例(血小板減少症)、G-CSF製剤単独群2例(低酸素症1例、疲労1例)であった。死亡は認められなかった。

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験

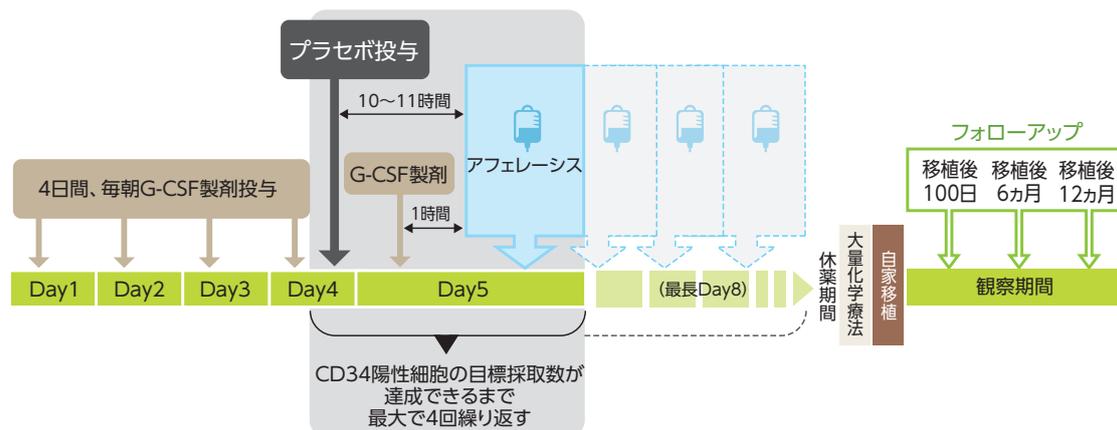
【試験概要】

- 目的** 外国人多発性骨髄腫患者におけるモズビル/G-CSF製剤併用時の造血幹細胞の動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討
- 対象** 自家末梢血幹細胞移植に適格と判断された18～78歳の多発性骨髄腫患者302例
[有効性解析対象集団 (Primary ITT*集団): モズビル/G-CSF製剤併用群148例、プラセボ/G-CSF製剤併用群154例]
[主要安全性解析対象集団: モズビル/G-CSF製剤併用群147例、プラセボ/G-CSF製剤併用群151例] ※intent-to-treat (ITT)
- 方法** 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

モズビル/G-CSF製剤併用群



プラセボ/G-CSF製剤併用群



(AMD3100-3102試験)

- 無作為化されたすべての患者に、G-CSF製剤(フィルグラスチム) 10 μ g/kgを1日1回(朝)4日間皮下投与した(Day1~4)。
 - Day4の夜に、モゾビル0.24mg/kg又はプラセボ(生理食塩水)を皮下投与した。
 - Day5の朝に、すべての患者にG-CSF製剤10 μ g/kgを皮下投与し、モゾビル又はプラセボ投与後約10~11時間かつG-CSF製剤投与後60分以内にアフエーシスを実施した。
 - 以降、夜にモゾビル0.24mg/kg又はプラセボを皮下投与し、翌朝G-CSF製剤投与及びアフエーシスの実施を、最大4回まで又はCD34陽性細胞数6 \times 10⁶cells/kg以上を採取できるまで繰り返した。
- 最終アフエーシス実施後に休薬期間を設け、その後、移植前大量化学療法を実施し、採取したCD34陽性細胞の自家移植を行った(最終アフエーシスから5週間以内)。

評価項目 (有効性評価項目)

主要評価項目:

- ・アフエーシス2日以内でCD34陽性細胞の目標採取数(6 \times 10⁶cells/kg以上)に到達した患者の割合
- ・欧州医薬品審査庁(EMA)指定の複合評価項目
アフエーシス2日以内でCD34陽性細胞の目標採取数(6 \times 10⁶cells/kg以上)に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合
多核白血球生着:多核白血球数0.5 \times 10⁹/L以上が連続3日間又は1.0 \times 10⁹/L以上が1日間
血小板生着:直前7日間輸血をせずに血小板数20 \times 10⁹/L以上が連続7日間

副次評価項目:

- ・アフエーシス4日以内でCD34陽性細胞の目標採取数(6 \times 10⁶cells/kg以上)に到達した患者の割合
- ・アフエーシス4日以内でCD34陽性細胞の最小目標採取数(2 \times 10⁶cells/kg以上)に到達した患者の割合
- ・CD34陽性細胞数6 \times 10⁶cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの実施日数
- ・多核白血球生着及び血小板生着までの日数
- ・造血幹細胞移植後100日、6ヵ月及び12ヵ月(各 \pm 1週間)に移植細胞の定着が確認された患者の割合
移植細胞の定着:以下の3項目中2項目以上に合致する正常な血球数の維持
- フォローアップの来院前の少なくとも2週間は、輸血をせずに血小板数が50,000/ μ L(50 \times 10⁹/L)を超えている
- フォローアップの来院前の少なくとも1ヵ月間は、エリスロポエチンの投与又は輸血をせずにヘモグロビン値が10g/dL以上
- フォローアップの来院前の少なくとも1週間は、G-CSF製剤を投与せずに好中球数が1,000/ μ L(1 \times 10⁹/L)を超えている

探索的評価項目:

- ・各アフエーシス実施日[初回アフエーシス実施日(Day5)の値を主要な推定値とした]における末梢血CD34陽性細胞数の増加倍数

(安全性評価項目)

有害事象の発現割合、重篤な有害事象、既往歴、臨床検査値(生化学検査、白血球分画を含む血液学的検査、尿検査及び凝固検査)、バイタルサインパラメータ、身体所見及び女性患者の血清妊娠検査におけるベースラインからの変化

承認時評価資料: 海外第III相臨床試験(多発性骨髄腫 AMD3100-3102試験)
DiPersio JF, et al.: Blood. 113(23): 5720-5726(2009)
利益相反: 本試験の費用はサノフィ(株)が負担した。

造血幹細胞の末梢血中への動員として本邦で承認されているフィルグラスチム(遺伝子組換え)の効能又は効果、並びに用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量	
造血幹細胞の末梢血中への動員	成人・小児	通常、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム(遺伝子組換え)投与開始後4~6日目に施行する。
	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。
	ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm ³ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。	

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

外国人多発性骨髄腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AMD3100-3102試験)

解析計画 (有効性評価項目)

ITT集団及びper-protocol (PP) 集団を用いて評価した。PP集団は部分集団解析に用いられた。

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。統計的検定は統計量(例えば、二標本t-検定)のパラメトリック手法を基にしているが、データが著しい非正規分布の場合は、ノンパラメトリック手法のうちで対応する手法を用いた。二項割合の検定は、連続修正なしのPearson's χ^2 検定に基づいた。

有効性データの解析は、Primary ITT集団とレスキュー療法を受けた患者集団とを別に実施した。

主要有効性評価項目(治療成功)については、各患者のCD34陽性細胞数を、最初の2日間のアフターシスで採取した1日量を合計して算出した。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。目標細胞数に達した患者の割合及び達しなかった患者の割合における投与群間差は、ベースラインの血小板数を層別因子にしたCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。

副次評価項目の動員到達までに要した日数及び生着(多核白血球、血小板)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Log-rank検定を用いて、治療効果の検定を行った。また、投与群ごとに推定した生存率をKaplan-Meier曲線を用いて推定した。

累積治療成功確率については、Log-rank検定を用いて解析した。

承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験(多発性骨髄腫 AMD3100-3102試験)
DiPersio JF, et al. : Blood. 113(23): 5720-5726 (2009)
利益相反：本試験の費用はサノフィ(株)が負担した。

【患者背景】

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=148)	プラセボ/G-CSF製剤併用群 (N=154)
平均年齢(歳) ^{a)}	58.2±8.4	58.4±8.6
男性	100(67.6%)	107(69.5%)
人種		
コーカシア人	117(79.1%)	128(83.1%)
アフリカ系アメリカ人	18(12.2%)	14(9.1%)
アジア人	1(0.7%)	3(1.9%)
ヒスパニック/ラテン系	11(7.4%)	4(2.6%)
その他	1(0.7%)	5(3.2%)
初回診断から無作為化までの期間(カ月) ^{a),b)}	10.68±16.52	11.54±16.89
初回診断時の病期		
I	28(18.9%)	19(12.3%)
II	29(19.6%)	44(28.6%)
III	91(61.5%)	90(58.4%)
不明	0	1(0.6%)
登録時の寛解状況		
初回完全寛解	11(7.4%)	18(11.7%)
初回部分寛解	129(87.2%)	126(81.8%)
第二部分寛解	8(5.4%)	10(6.5%)
化学療法治療歴		
あり	144(97.3%)	148(96.1%)
不明	4(2.7%)	6(3.9%)
細胞傷害性化学療法治療歴 ^{c)}	51(34.5%)	48(31.2%)
放射線療法歴		
あり	40(27.0%)	47(30.5%)
なし	106(71.6%)	106(68.8%)
不明	2(1.4%)	1(0.6%)

a) mean±SD

b) モゾビル/G-CSF製剤併用群147例、プラセボ/G-CSF製剤併用群153例

c) 細胞傷害性化学療法治療には以下の薬剤が使用された：アントラサイクリン、ボルテゾミブ、シクロホスファミド、メルファラン及びビンクリスチン

例数(%)

目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合(海外データ)

● アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上(目標採取数)に到達した患者の割合(主要評価項目)

アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群71.6%(106/148例)、プラセボ/G-CSF製剤併用群34.4%(53/154例)であった。

推定される治療効果(割合の投与群間差)は37.2%で統計学的に有意であった($p < 0.001$ 、ベースラインの血小板数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定)。

● アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上(目標採取数)に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合(主要評価項目; EMEA指定の複合評価項目)

アフェレーシス2日以内でCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上の採取に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群70.3%(104/148例)、プラセボ/G-CSF製剤併用群34.4%(53/154例)であった。

推定される治療効果(割合の投与群間差)は35.9%で統計学的に有意であった($p < 0.001$ 、ベースラインの血小板数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定)。

アフェレーシス2日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者、EMEA指定の複合評価項目に到達した患者の割合(Primary ITT集団)

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=148)	プラセボ/G-CSF製剤併用群 (N=154)	推定される治療効果の差(%) [95%信頼区間] p値 ^{a)}
6×10 ⁶ cells/kg以上に到達した患者数(%)	106例(71.6%)	53例(34.4%)	37.2% ^{b)} [26.8, 47.6] <0.001
6×10 ⁶ cells/kg以上に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者数(%)	104例(70.3%) ^{c)}	53例(34.4%)	35.9% ^{b)} [25.3, 46.4] <0.001

a) ベースライン時の血小板数(<200,000/dL、≥200,000/dL)で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定

b) 群間差

c) CD34陽性細胞の目標採取数(6×10^6 cells/kg以上)に到達したが、EMEA指定の基準には適応しなかった症例：試験中止例1例、生着前の死亡例1例

● **アフエーシス4日以内でCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上(目標採取数)に到達した患者の割合(副次評価項目)**

アフエーシス4日以内でCD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群75.7%(112/148例)、プラセボ/G-CSF製剤併用群51.3%(79/154例)であった。
推定される治療効果(割合の投与群間差)は24.4%で統計学的に有意であった($p < 0.001$ 、ベースラインの血小板数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定)。

● **アフエーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上(最小目標採取数)に到達した患者の割合(副次評価項目)**

アフエーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群95.3%(141/148例)、プラセボ/G-CSF製剤併用群88.3%(136/154例)であった。
推定される治療効果(割合の投与群間差)は7.0%で統計学的に有意であった($p = 0.031$ 、ベースラインの血小板数で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定)。

**アフエーシス4日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合
(Primary ITT集団)**

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=148)	プラセボ/G-CSF製剤併用群 (N=154)	推定される治療効果の差(%) [95%信頼区間] p値 ^{a)}
6×10 ⁶ cells/kg以上に到達した患者数(%)	112例(75.7%)	79例(51.3%)	24.4% ^{b)} [13.9, 34.9] <0.001
2×10 ⁶ cells/kg以上に到達した患者数(%)	141例(95.3%)	136例(88.3%)	7.0% ^{b)} [0.74, 13.18] 0.031

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

b) 群間差

目標とするCD34陽性細胞数の採取に要した日数(海外データ)

● CD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの実施日数(副次評価項目)

CD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの実施日数(中央値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群1.0日、プラセボ/G-CSF製剤併用群4.0日であった。

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では、ハザード比は2.539[95%信頼区間：1.874, 3.441]($p < 0.001$ 、Log-rank検定)であった。

CD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの実施日数
(試験薬が投与され、アフエーシスにより1日分以上のCD34陽性細胞が採取できたITT集団)

	モゾビル/G-CSF製剤 併用群 (N=144)	プラセボ/G-CSF製剤 併用群 (N=150)	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間] p値 ^{c)}
6×10 ⁶ cells/kg以上の 採取に要した アフエーシスの日数	1.0日 ^{a)}	4.0日 ^{a)}	2.539 [1.874, 3.441] <0.001

a) Kaplan-Meier推定に基づく中央値

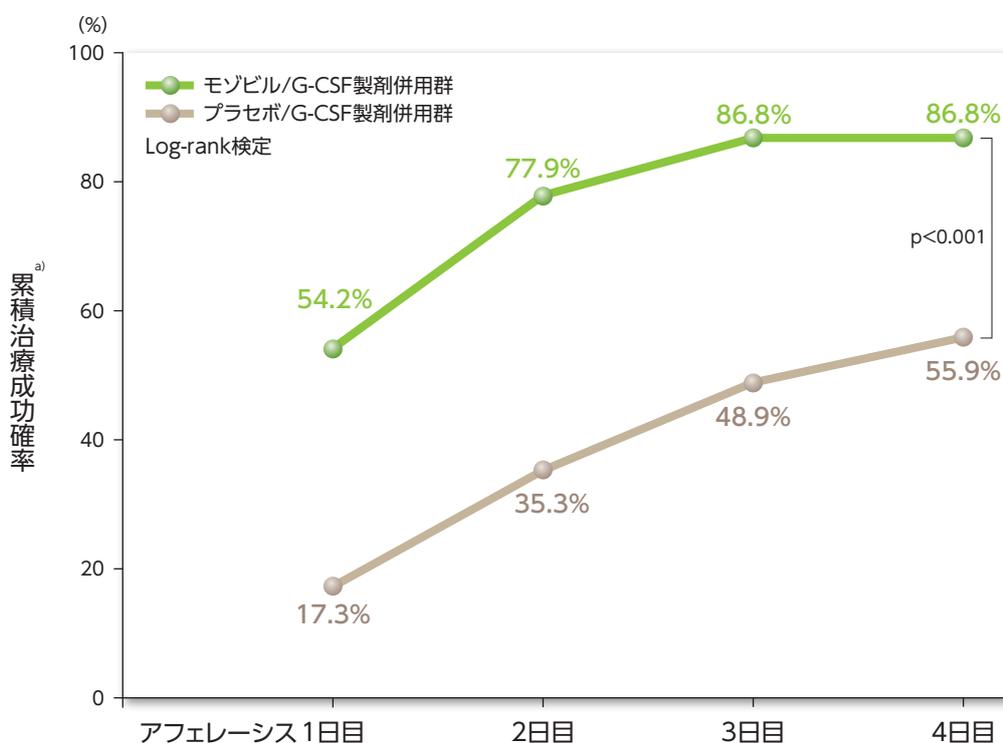
b) 治療群及びベースラインの血小板数で調整したCox比例ハザードモデルによって推定されたハザード比

c) Log-rank検定

● CD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合(累積治療成功確率)の推移

目標採取数 6×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合(累積治療成功確率の推定値)は、以下のとおりであった。

CD34陽性細胞数 6×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合(累積治療成功確率)の推移
(試験薬が投与され、アフエーシスにより1日以上CD34陽性細胞が採取できたITT集団)



有リスク患者数

モゾビル/G-CSF製剤併用群	144	54	15	7
プラセボ/G-CSF製剤併用群	150	124	86	58

a) Kaplan-Meier推定値

動員細胞数の増加倍数(海外データ)

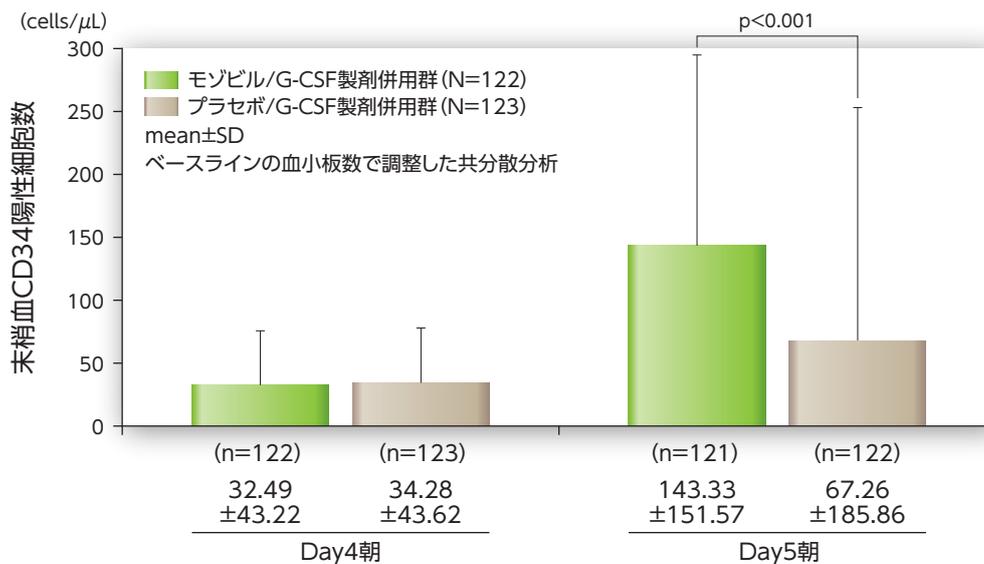
● Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数(探索的評価項目)

モゾビル又はプラセボ初回投与前のDay4朝(G-CSF製剤投与直前)における末梢血CD34陽性細胞数は、モゾビル/G-CSF製剤併用群とプラセボ/G-CSF製剤併用群で同様であった。

Day5朝(モゾビル又はプラセボ初回投与10~11時間後、G-CSF製剤投与直前及び初回アフレーション実施前)における末梢血CD34陽性細胞数(平均値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群143.33cells/ μ L、プラセボ/G-CSF製剤併用群67.26cells/ μ Lと、モゾビル/G-CSF製剤併用群で有意差が認められた(p<0.001、ベースラインの血小板数で調整した共分散分析)。

Day4朝からDay5朝までの24時間における増加倍数(中央値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群4.85倍、プラセボ/G-CSF製剤併用群1.70倍であった(p<0.001、ベースラインの血小板数で調整した共分散分析)。

Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数
(試験薬が投与され、Day4~Day8のCD34陽性細胞のデータが得られたITT集団)



	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=122)	プラセボ/G-CSF製剤併用群 (N=123)	p値
Day4朝からDay5朝までの末梢血CD34陽性細胞の増加倍数 ^{a)}	4.85倍 (0.3-70.1) n=120	1.70倍 (0.1-81.7) n=121	<0.001 ^{b)}

a) 中央値(最小値-最大値)

b) ベースラインの血小板数で調整した共分散分析

本試験における安全性(海外データ)

主要安全性解析対象集団では、試験期間中、モゾビル/G-CSF製剤併用群96.6%、プラセボ/G-CSF製剤併用群96.0%に1件以上の有害事象が認められた。動員及び投与/アフターケア期間(Period 1)において、副作用がモゾビル/G-CSF製剤併用群147例中95例(64.6%)、プラセボ/G-CSF製剤併用群151例中67例(44.4%)に発現した。

Period 1における主な副作用(発現率5%以上)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では注射部位紅斑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%)、頭痛、嘔吐が各8例(5.4%)、プラセボ/G-CSF製剤併用群では、頭痛13例(8.6%)、骨痛12例(7.9%)、錯感覚、悪心が各11例(7.3%)、下痢8例(5.3%)であった。グレード3以上の副作用はモゾビル/G-CSF製剤併用群2例(1.4%)、プラセボ/G-CSF製剤併用群1例(0.7%)に認められた。

重篤な有害事象は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では4例(2.7%)に認められ、不全片麻痺、心房細動、深部静脈血栓症、骨痛が各1例、プラセボ/G-CSF製剤併用群では6例(4.0%)に認められ、悪心2例、エンテロバクター性菌血症、脱水、激越、筋痙直、深部静脈血栓症、嘔吐、骨痛、外傷性気胸が各1例であったが、いずれも試験薬剤との因果関係はないと判断された。

有害事象により投与を中止した患者はモゾビル/G-CSF製剤併用群1例(下痢及び疲労)、プラセボ/G-CSF製剤併用群2例(脾腫1例、悪心、腹痛及び嘔吐1例)であった。これらの中止はすべてPeriod 1に認められ、いずれの患者も少なくとも移植までは試験を継続し、2例はPeriod 1を完了した。

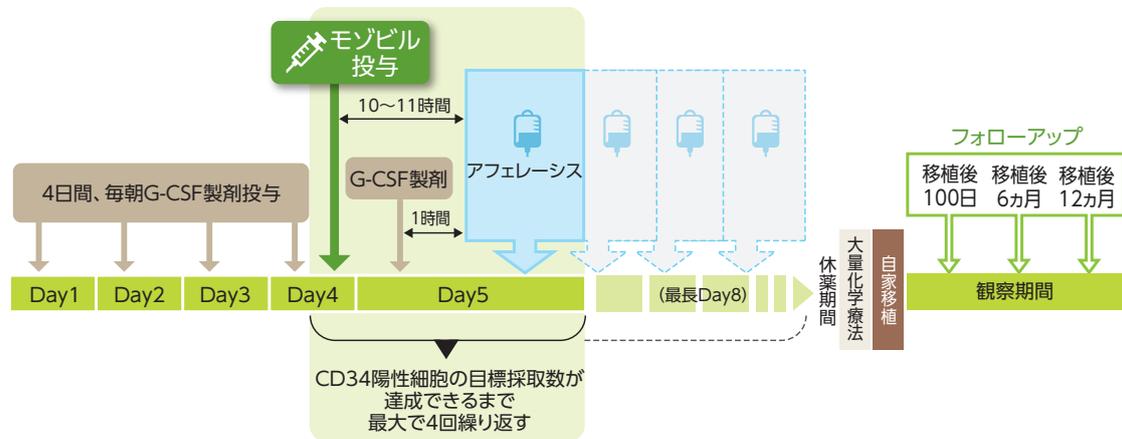
Period 1において、疾患の悪化による死亡がプラセボ/G-CSF製剤併用群の1例に認められた。

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床

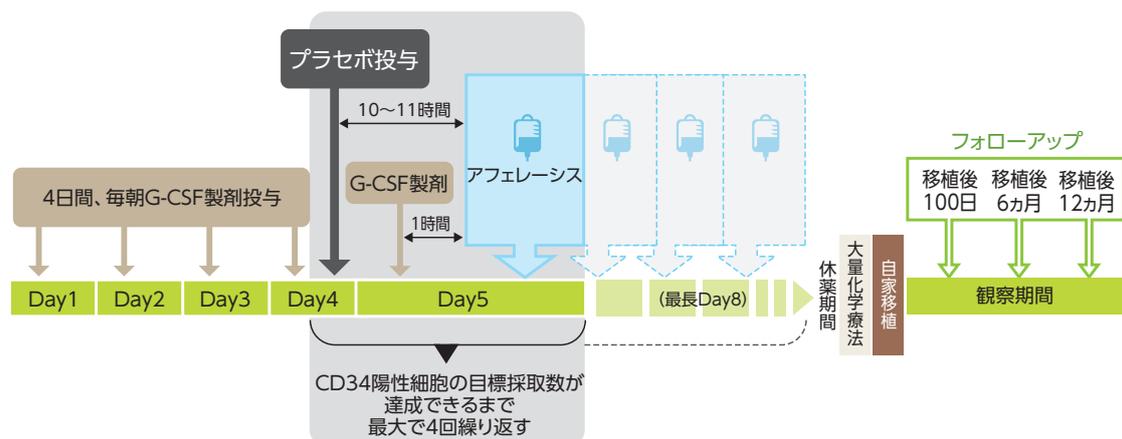
【試験概要】

- 目的** 外国人非ホジキンリンパ腫患者におけるモズビル/G-CSF製剤併用時の造血幹細胞の動員及び採取に対する有効性及び安全性の検討
- 対象** 自家末梢血幹細胞移植に適格と判断された18～78歳の非ホジキンリンパ腫患者298例
[有効性解析対象集団 (Primary ITT*集団): モズビル/G-CSF製剤併用群150例、プラセボ/G-CSF製剤併用群148例]
[主要安全性解析対象集団: モズビル/G-CSF製剤併用群150例、プラセボ/G-CSF製剤併用群145例] ※intent-to-treat (ITT)
- 方法** 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

モズビル/G-CSF製剤併用群



プラセボ/G-CSF製剤併用群



試験(AMD3100-3101試験)

- 無作為化されたすべての患者に、G-CSF製剤(フィルグラスチム) 10 μ g/kgを1日1回(朝)4日間皮下投与した(Day1~4)。
 - Day4の夜に、モゾビル0.24mg/kg又はプラセボ(生理食塩水)を皮下投与した。
 - Day5の朝に、すべての患者にG-CSF製剤10 μ g/kgを皮下投与し、モゾビル又はプラセボ投与後約10~11時間かつG-CSF製剤投与後60分以内にアフエーシスを実施した。
 - 以降、夜にモゾビル0.24mg/kg又はプラセボを皮下投与し、翌朝G-CSF製剤投与及びアフエーシスの実施を、最大4回まで又はCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上を採取できるまで繰り返した。
- 最終アフエーシス実施後に休薬期間を設け、その後、移植前大量化学療法を実施し、採取したCD34陽性細胞の自家移植を行った(最終アフエーシスから5週間以内)。

評価項目 (有効性評価項目)

主要評価項目:

- ・アフエーシス4日以内にCD34陽性細胞の目標採取数(5×10^6 cells/kg以上)に到達した患者の割合
- ・欧州医薬品審査庁(EMA)指定の複合評価項目
アフエーシス4日以内にCD34陽性細胞の最小目標採取数(2×10^6 cells/kg以上)に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合
アフエーシス4日以内にCD34陽性細胞の目標採取数(5×10^6 cells/kg以上)に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合
多核白血球生着: 多核白血球数 0.5×10^9 /L以上が連続3日間又は 1.0×10^9 /L以上が1日間
血小板生着: 直前7日間輸血をせずに血小板数 20×10^9 /L以上が連続7日間

副次評価項目:

- ・アフエーシス4日以内にCD34陽性細胞の最小目標採取数(2×10^6 cells/kg以上)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ーシスの実施日数
- ・多核白血球生着及び血小板生着までの日数
- ・造血幹細胞移植後100日、6ヵ月及び12ヵ月に移植細胞の定着が確認された患者の割合
移植細胞の定着: 以下の3項目中2項目以上に合致する正常な血球数の維持
- フォローアップの来院前の少なくとも2週間は、輸血をせずに血小板数が $50,000/\mu$ L(50×10^9 /L)を超えている
- フォローアップの来院前の少なくとも1ヵ月間は、エリスロポエチンの投与又は輸血をせずにヘモグロビン値が10g/dL以上
- フォローアップの来院前の少なくとも1週間は、G-CSF製剤を投与せずに好中球数が $1,000/\mu$ L(1×10^9 /L)を超えている

探索的評価項目:

- ・各アフエーシス実施日[初回アフエーシス実施日(Day5)の値を主要な推定値とした]における末梢血CD34陽性細胞数の増加倍数

(安全性評価項目)

有害事象の発現率、既往歴、身体所見、女性患者の血清妊娠検査、臨床検査値(生化学検査、白血球分画を含む血液学的検査、尿検査及び凝固検査)、バイタルサインパラメータのベースラインからの変化

承認時評価資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(非ホジキンリンパ腫 AMD3100-3101試験)
DiPersio JF, et al.: J Clin Oncol. 27(28): 4767-4773(2009)
利益相反: 本試験の費用はサノフィ(株)が負担した。

造血幹細胞の末梢血中への動員として本邦で承認されているフィルグラスチム(遺伝子組換え)の効能又は効果、並びに用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量			
造血幹細胞の末梢血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム(遺伝子組換え)単独投与による動員	成人・小児	通常、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム(遺伝子組換え)投与開始後4~6日目に施行する。	ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が $75,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。
	自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム(遺伝子組換え)投与による動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。	

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

外国人非ホジキンリンパ腫患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (AMD3100-3101試験)

解析計画 〈有効性評価項目〉

ITT集団及びper-protocol (PP) 集団を用いて評価した。PP集団のデータは、患者が実際に受けた治療を反映した解析を行った。有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の一部については、無作為化された患者の部分集団をITT集団とした。主要有効性評価項目(治療成功)については、各患者のCD34陽性細胞数を、4日間にわたるアフエーシスで採取した1日量を合計して算出した。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。

目標細胞数に達した患者の割合及び達しなかった患者の割合における投与群間差は、連続修正なしのPearson's χ^2 検定又は医療機関で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。投与群間の推定される治療効果の差を求め、95%信頼区間をFarrington-Manningスコア統計量に基づく直接確率法を用いて示した。

副次評価項目である目標とする動員到達までに要した日数及び多核白血球及び血小板が生着するまでの日数については、Log-rank検定統計量を用いて治療効果の検定を行った。また、Kaplan-Meier曲線を投与群ごとに推定した。

探索的評価項目であるDay4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数の増加倍数については、 t 検定を用いて解析した。

承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験(非ホジキンリンパ腫 AMD3100-3101試験)
DiPersio JF, et al.: J Clin Oncol. 27 (28): 4767-4773 (2009)
利益相反：本試験の費用はサノフィ(株)が負担した。

【患者背景】

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=150)	プラセボ/G-CSF製剤併用群 (N=148)
平均年齢(歳) ^{a)}	55.1±10.9	57.5±10.3
男性	100(66.7%)	102(68.9%)
人種		
コーカシア人	136(90.7%)	140(94.6%)
アフリカ系アメリカ人	6(4.0%)	1(0.7%)
アジア人	2(1.3%)	2(1.4%)
ヒスパニック/ラテン系	5(3.3%)	4(2.7%)
その他	1(0.7%)	1(0.7%)
初回診断から無作為化までの期間(ヵ月) ^{a), b)}	24.22±27.13	24.27±28.26
初回診断時の病期		
I	15(10.0%)	10(6.8%)
II	15(10.0%)	32(21.6%)
III	29(19.3%)	44(29.7%)
IV	86(57.3%)	61(41.2%)
不明	5(3.3%)	1(0.7%)
登録時の寛解状況		
初回完全寛解	51(34.0%)	44(29.7%)
初回部分寛解	26(17.3%)	19(12.8%)
第二完全寛解	30(20.0%)	29(19.6%)
第二部分寛解	43(28.7%)	54(36.5%)
不明	0	2(1.4%)
化学療法治療歴		
あり	145(96.7%)	140(94.6%)
不明	5(3.3%)	8(5.4%)
放射線療法歴		
あり	25(16.7%)	29(19.6%)
なし	125(83.3%)	118(79.7%)
不明	0	1(0.7%)

a) mean±SD

b) モゾビル/G-CSF製剤併用群148例、プラセボ/G-CSF製剤併用群146例

例数(%)

目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合 (海外データ)

● アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上 (目標採取数) に到達した患者の割合 (主要評価項目)

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群59.3% (89/150例)、プラセボ/G-CSF製剤併用群19.6% (29/148例)であった。

推定される治療効果 (割合の投与群間差) は39.7%で統計学的に有意であった ($p < 0.001$ 、Pearson's χ^2 検定)。

● アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上 (最小目標採取数) に到達した患者の割合 (副次評価項目)

アフェレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上の採取に到達した患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群86.7% (130/150例)、プラセボ/G-CSF製剤併用群47.3% (70/148例)であった。

推定される治療効果 (割合の投与群間差) は39.4%で統計学的に有意であった ($p < 0.001$ 、Pearson's χ^2 検定)。

アフェレーシス4日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達した患者の割合
(Primary ITT集団)

	モゾビル/G-CSF製剤 併用群 (N=150)	プラセボ/G-CSF製剤 併用群 (N=148)	推定される治療効果の差 (%) [95%信頼区間] p値 ^{a)}
5×10 ⁶ cells/kg以上に 到達した患者数 (%)	89例 (59.3%)	29例 (19.6%)	39.7% ^{b)} [29.6, 49.9] <0.001
2×10 ⁶ cells/kg以上に 到達した患者数 (%)	130例 (86.7%)	70例 (47.3%)	39.4% ^{b)} [29.7, 49.1] <0.001

a) Pearson's χ^2 検定

b) 群間差

● **アフレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上(最小目標採取数)に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合 (主要評価項目； EMEA指定の複合評価項目)**

アフレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 2×10^6 cells/kg以上の採取に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群84.0% (126/150例)、プラセボ/G-CSF製剤併用群43.2% (64/148例)であった。

● **アフレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上(目標採取数)に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合 (主要評価項目； EMEA指定の複合評価項目)**

アフレーシス4日以内でCD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上の採取に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合は、モゾビル/G-CSF製剤併用群57.3% (86/150例)、プラセボ/G-CSF製剤併用群18.9% (28/148例)であった。

アフレーシス4日以内で目標とするCD34陽性細胞数に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者の割合 (Primary ITT集団)

	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=150)	プラセボ/G-CSF製剤併用群 (N=148)	推定される治療効果の差 (%) [95%信頼区間] p値 ^{a)}
2×10 ⁶ cells/kg以上に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者数 (%)	126例 (84.0%)	64例 (43.2%)	40.8% ^{b)} [30.9, 50.7] <0.001
5×10 ⁶ cells/kg以上に到達し、かつ多核白血球及び血小板の良好な生着がみられた患者数 (%)	86例 (57.3%)	28例 (18.9%)	38.4% ^{b)} [28.3, 48.5] <0.001

a) Pearson's χ^2 検定
b) 群間差

目標とするCD34陽性細胞数の採取に要した日数(海外データ)

● CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの実施日数(副次評価項目)

CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの実施日数(中央値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群3.0日であった。一方、プラセボ/G-CSF製剤併用群では半数以上の患者においてアフエーシス4日以内で目標とする細胞数に到達しなかったため、日数の算出ができなかった。

治療群で調整したCox比例ハザードモデルでは、ハザード比は3.643[95%信頼区間: 2.394, 5.545] ($p < 0.001$, Log-rank検定)であった。

CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上の採取に要したアフエーシスの実施日数
(試験薬が投与され、アフエーシスにより1日分以上のCD34陽性細胞が採取できたITT集団)

	モゾビル/G-CSF製剤 併用群 (N=147)	プラセボ/G-CSF製剤 併用群 (N=142)	ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間] p値 ^{d)}
5×10 ⁶ cells/kg以上の 採取に要した アフエーシスの日数	3.0日 ^{a)}	NC ^{b)}	3.643 [2.394, 5.545] <0.001

a) Kaplan-Meier推定に基づく中央値

b) 算出不能

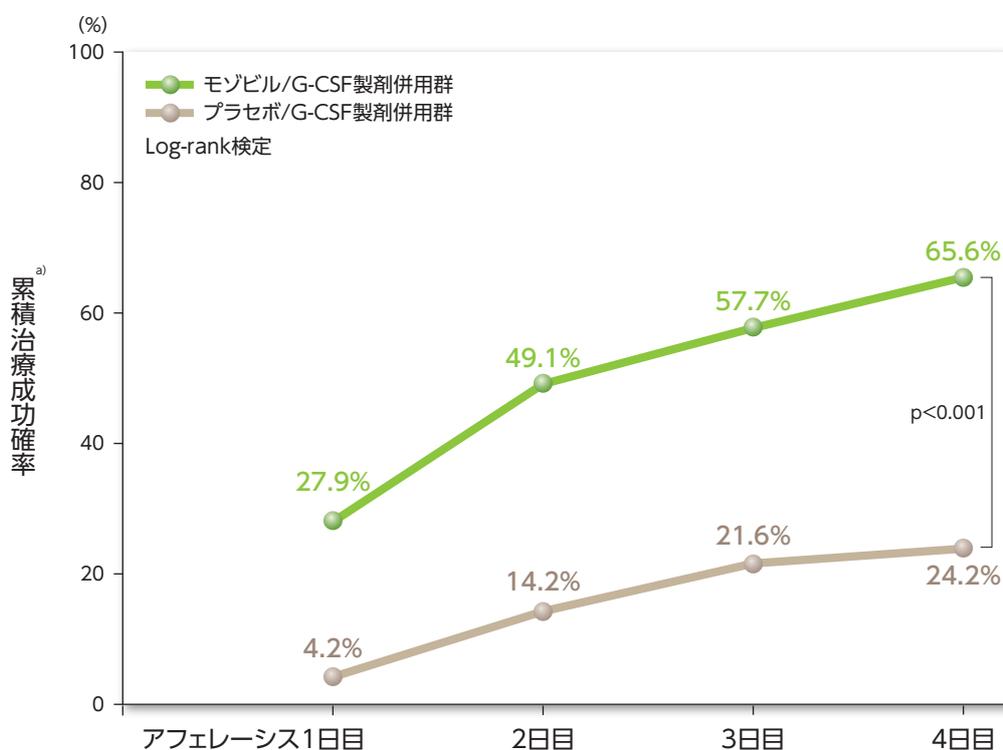
c) 治療群で調整したCox比例ハザードモデルによって推定されたハザード比

d) Log-rank検定

● CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合(累積治療成功確率)の推移

目標採取数 5×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合(累積治療成功確率の推定値)は、以下のとおりであった。

CD34陽性細胞数 5×10^6 cells/kg以上に到達した患者の割合(累積治療成功確率)の推移
(試験薬が投与され、アフゼーシスにより1日以上のCD34陽性細胞が採取できたITT集団)



有リスク患者数

モズビル/G-CSF製剤併用群	147	102	59	43
プラセボ/G-CSF製剤併用群	142	134	81	62

a) Kaplan-Meier推定値

動員細胞数の増加倍数(海外データ)

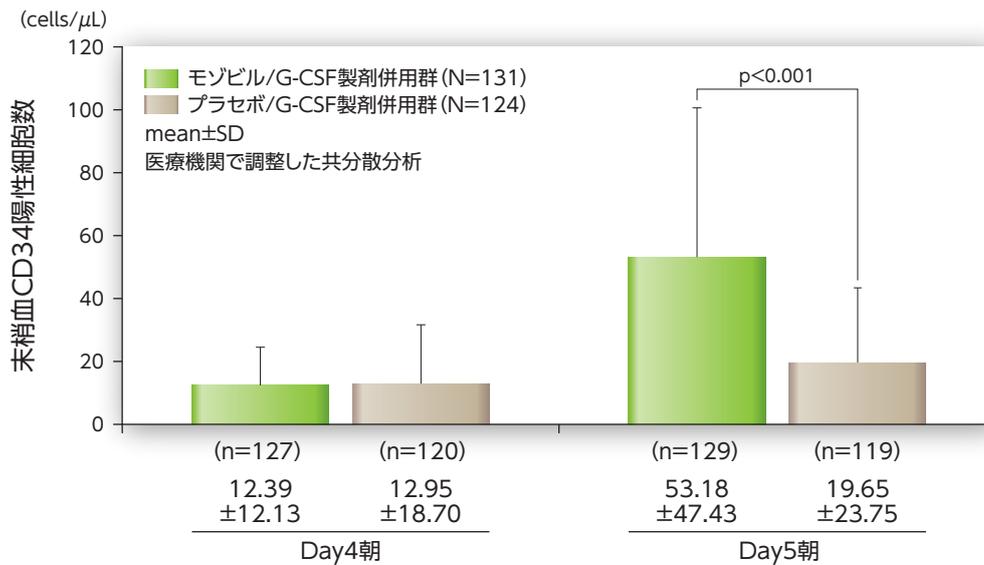
● Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数(探索的評価項目)

モゾビル又はプラセボ初回投与前のDay4朝(G-CSF製剤投与直前)における末梢血CD34陽性細胞数は、モゾビル/G-CSF製剤併用群とプラセボ/G-CSF製剤併用群で同様であった。

Day5朝(モゾビル又はプラセボ初回投与10~11時間後、G-CSF製剤投与直前及び初回アフエーシス実施前)における末梢血CD34陽性細胞数(平均値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群53.18cells/ μ L、プラセボ/G-CSF製剤併用群19.65cells/ μ Lと、モゾビル/G-CSF製剤併用群で有意差が認められた($p < 0.001$ 、医療機関で調整した共分散分析)。

Day4朝からDay5朝までの24時間における増加倍数(中央値)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群5.00倍、プラセボ/G-CSF製剤併用群1.40倍であった($p < 0.001$ 、医療機関で調整した共分散分析)。

Day4朝及びDay5朝の末梢血CD34陽性細胞数と増加倍数
(試験薬が投与され、Day4~Day8のCD34陽性細胞のデータが得られたITT集団)



	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=131)	プラセボ/G-CSF製剤併用群 (N=124)	p値
Day4朝からDay5朝までの 末梢血CD34陽性細胞の増加倍数 ^{a)}	5.00倍 (0.6-49.8) n=125	1.40倍 (0.2-13.0) n=117	<0.001 ^{b)}

a) 中央値(最小値-最大値)
b) 医療機関で調整した共分散分析

本試験における安全性 (海外データ)

主要安全性解析対象集団では、試験期間中、モゾビル/G-CSF製剤併用群99%、プラセボ/G-CSF製剤併用群97%に1件以上の有害事象が認められた。動員及び投与/アフターケア期間(Period 1)において、副作用がモゾビル/G-CSF製剤併用群150例中98例(65.3%)、プラセボ/G-CSF製剤併用群145例中60例(41.4%)に発現した。Period 1における主な副作用(発現率5%以上)は、モゾビル/G-CSF製剤併用群では下痢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%)、腹痛9例(6.0%)、放屁8例(5.3%)、プラセボ/G-CSF製剤併用群では骨痛10例(6.9%)、頭痛、下痢、注射部位紅斑が各9例(6.2%)、悪心8例(5.5%)であった。グレード3以上の副作用はモゾビル/G-CSF製剤併用群2例(1.3%)、プラセボ/G-CSF製剤併用群3例(2.1%)に認められた。

重篤な副作用はモゾビル/G-CSF製剤併用群では2例(1.3%)に認められ、血小板減少症1例、浮動性めまい及び低血圧1例であった。また、プラセボ/G-CSF製剤併用群では非心臓性胸痛1例(0.7%)が認められた。

有害事象により投与を中止した患者は、モゾビル/G-CSF製剤併用群3例(腹痛、下痢、悪心、眼部腫脹及び錯感覚1例、中心静脈カテーテル感染1例、痙攣1例)、プラセボ/G-CSF製剤併用群3例(心房細動1例、非心臓性胸痛1例、骨痛、発熱、悪寒、悪心及び嘔吐1例)であった。G-CSF製剤による動員中に発現した痙攣発作を除き、他の事象はPeriod 1に認められた。痙攣発作を発現した患者以外は、少なくとも移植までは試験を継続し、3例は試験を完了した。

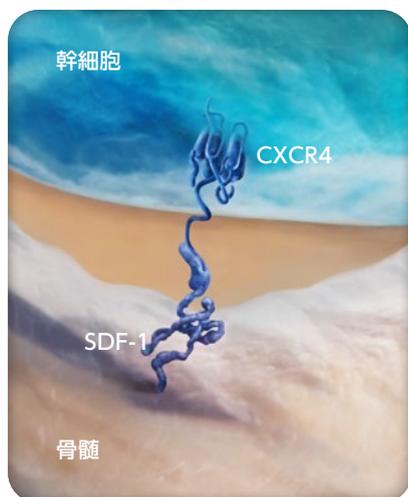
Period 1において、疾患の進行による死亡が3例(いずれもプラセボ/G-CSF製剤併用群)に認められた。

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ます。モゾビル(一般名: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ます¹⁾。

1) Fricker SP.: Transfus Med Hemother. 40(4): 237-245 (2013)
利益相反: 著者はサノフィ(株)の社員である。

幹細胞の保持



SDF-1: 間質細胞由来因子1 CXCR4: CXCケモカイン受容体4

プレリキサホル(モゾビル®)の作用機序



モズビル[®]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 薬価基準収載
MOZOBI[®] プレリキサホル製剤

販売名	承認番号	日本標準商品分類番号	873399	
和名	モズビル皮下注24mg	22800AMX00724	承認年月	2016年12月
洋名	MOZOBI		薬価基準収載年月	2017年2月
一般名	プレリキサホル		販売開始年月	2017年2月
			国際誕生年月	2008年12月

貯法：室温保存 有効期間：36箇月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1バイアル(1.2mL)中)	プレリキサホル 24mg
添加剤	等張化剤、pH調節剤2成分

3.2 製剤の性状

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)

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

[17. 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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤の投与期間は4日間までを目安とすること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。[11.1.1 参照]
- 8.5 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うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者

中等度以上の腎機能障害(クレアチニンクリアランス(CrCl)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。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は検討されていない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)
[8.4 参照]

11.1.2 脾腫(頻度不明)、脾破裂(頻度不明)

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。

11.2. 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		

[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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

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。

14.2 薬剤調製時の注意

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。)

14.3 薬剤投与時の注意

皮下注射にのみ使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

24mg/mL×1バイアル

2023年5月改訂(第1版)

★「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご留意ください。 ★その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元：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