



サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

---

Total number of pages: 12

## 目 次

略号と用語の定義 .....	3
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	4
1.1 製品開発の根拠 .....	4
1.1.1 化合物の起原 .....	4
1.1.2 作用機序 .....	4
1.1.3 幹細胞移植の科学的背景と plerixafor 開発の意義 .....	4
1.2 開発の経緯 .....	5
1.2.1 非臨床開発の経緯 .....	5
1.2.2 臨床開発の経緯 .....	6
1.2.2.1 海外における臨床開発の経緯 .....	6
1.2.2.2 国内における臨床開発の経緯 .....	7
1.2.3 開発の経緯図 .....	8
1.2.4 参考文献 .....	8

## 図 目 次

図 1 plerixafor に係る開発の経緯図 .....	11
--------------------------------	----

## 略号と用語の定義

略号・用語	定義
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
CPMP	The Committee for Proprietary Medicinal Products
CXCR4	ケモカイン（C-X-C モチーフ）受容体 4
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HL	ホジキンリンパ腫
MM	多発性骨髄腫
NHL	非ホジキンリンパ腫
PMDA	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
SDF-1	ストローマ細胞由来因子-1

## 1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.1 製品開発の根拠

#### 1.1.1 化合物の起原

Plerixafor (以下、plerixafor あるいは AMD3100) は [redacted] 社により合成された低分子のピシ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ストローマ細胞由来因子-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) の結合を阻害するファースト・イン・クラスの薬剤である。一部のヒト免疫不全ウイルス (HIV) 株では、細胞内に侵入する際に共受容体として CXCR4 に結合することから、成人の HIV 感染症の治療目的で [redacted] (以下、[redacted] 社) に開発権が譲渡された。[redacted] 社が臨床試験開始に必要な一連の初期の非臨床試験を実施した後、AnorMED Inc (以下、AnorMED 社) が plerixafor の開発権を取得し、臨床開発を開始した。臨床試験の初期段階で、plerixafor を投与された健康被験者及び HIV 患者で急速かつ可逆的な白血球増加が認められたことから(1)(2)、plerixafor 開発の焦点は造血幹細胞の動員へ切り替えられた。

2006 年の AnorMED 社と Genzyme 社の合併、その後の 2011 年の Genzyme 社とサノフィ社の合併を経て、サノフィ株式会社 (以下、申請者) が日本での開発を承継した。

#### 1.1.2 作用機序

CXCR4 及びそのリガンドである SDF-1 $\alpha$  はヒト造血幹細胞の骨髄へのトラフィックキング及びホーミングにおいて重要な調節的役割を担っていると考えられている(3)。幹細胞は CXCR4 を発現し、骨髄のストローマ細胞が局所的に産生する SDF-1 $\alpha$  の化学走化性作用により骨髄に移動することが知られている。細胞が骨髄に到達した後は、幹細胞表面の CXCR4 が直接的に SDF-1 $\alpha$  を介して、又は他の接着分子の誘導を介して、幹細胞の骨髄基質への生着を補助すると考えられている。plerixafor により誘導される白血球増加及び循環血中造血前駆細胞数の増加は、CXCR4 と SDF-1 $\alpha$  間の結合阻害によるものと考えられ、その結果、体循環中に成熟細胞と多能性細胞の両方が出現することとなる(4)。Plerixafor によって動員された CD34 陽性細胞は機能を保持しており、長期自己複製能を有する状態で生着することができる。

#### 1.1.3 幹細胞移植の科学的背景と plerixafor 開発の意義

多発性骨髄腫 (MM)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、ホジキンリンパ腫 (HL)、神経芽腫を含むその他のがん患者では、大量化学療法が施行されることがある(5)。大量化学療法は骨髄抑制又は骨髄破壊的な移植前治療であり、骨髄の再構築と 3 系統の血球 (赤血球、血小板、好中球) の再生のために造血幹細胞の移植が必要である。移植に使用される造血幹細胞は骨髄、臍帯血、末梢血から採取することができ、自己由来 (患者自身の細胞) 及び同種由来 (ドナーから) のいずれからでも採取可能である。

自家移植あるいは同種移植のいずれかを実施するか判断は、病型、患者自身の幹細胞採取能、ドナーの有無など多くの要因を考慮し、決定される。造血幹細胞の自家移植は造血器腫瘍に対する大量化学療法後の造血機能及び免疫機能の回復のために 1980 年代以降、広く実施されてきており、自家移植の約 80%は MM、NHL、HL に対して行われている(5)。

自家移植では、移植する造血幹細胞の採取が簡便で腫瘍細胞混入の可能性が低い末梢血の使用が優先される(6)。定常状態では、末梢循環血中の造血幹細胞数は少なく CD34 陽性細胞数は 5 cells/ $\mu$ L 以下であり、白血球中 0.05%未満である(7)(8)(9)。したがって、造血幹細胞を通常の存在部位である骨髓から末梢血中に「動員」する必要がある。骨髓から末梢血中に造血幹細胞を動員するために、化学療法剤、サイトカイン類（主に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）である）又はケモカイン類を単独あるいは併用投与が行われる。自家移植の成功に必要な CD34 陽性細胞の最低数は  $2 \times 10^6$  cells/kg と考えられているものの(10)(11)(12)、さらに高い目標細胞数  $5 \times 10^6$  cells/kg を用いれば生着が早まる(11)(13)(14)(15)。

現在、MM 及び NHL 患者に対する自家末梢血幹細胞採取には G-CSF が使用されている。plerixafor を G-CSF と併用投与することにより、G-CSF 単独投与では十分な量の末梢血幹細胞を得ることが出来ない患者（動員不良患者、poor mobilizer）の多くが移植可能となるものと考えられ、患者の予後の改善が期待できる。いわゆる動員不良患者の割合については、過去の治療歴に大きく影響されるため報告により異なるが、大規模調査に基づく報告(16)によると、G-CSF 単独投与による動員不良患者は NHL で 26.8%、MM で 6.3%と報告されている。動員不良患者では末梢血幹細胞採取が再度施行されるが、最終的に必要な末梢血幹細胞が採取できず、移植を断念せざるを得ない患者も存在する。また、動員不良患者でない患者においても必要なアフエーシス回数の削減は、患者の負担及びアフエーシスに伴うリスクの軽減になり、結果的に幹細胞移植効果の改善に繋がるものと考えられる。

さらに、一般的に、より多量の CD34 陽性細胞の移植によって早期の血球系の機能回復が期待できることから(17)、plerixafor 使用による末梢幹細胞の採取量の増加により同様の効果が期待できる。

plerixafor の臨床上の位置づけについては “International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines” (18)に記載されており、また “June 2010 London Cancer New Drugs Group-APC/DTC Briefing London Cancer New Drugs Group” (19)においても協議されている。本邦においても日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版の中で、幹細胞を動員する薬剤として記載されている(20)。

## 1.2 開発の経緯

### 1.2.1 非臨床開発の経緯

効力を裏付ける試験として、plerixafor が他のケモカイン受容体と比較して CXCR4 に選択的に結合し、アゴニストよりもアンタゴニストとして作用することを示すとともに、その結合が CXCR4 受容体上の特定の部分で起こることを確認するための in vitro 試験を実施した。また、plerixafor の投与に

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 plerixafor

より造血幹細胞（HSC）及び造血前駆細胞（HPC）が骨髄から循環血中に動員されることを示し、動員の用量依存性及び経時変化を検討するとともに、放出された HSC 及び HPC が、骨髄へのホーミング及びドナー動物の免疫系を再構築する機能的能力を有していることを確認するための *in vivo* 試験を実施した。副次的薬理試験では、種々の動物疾患モデルにおける CXCR4 阻害の影響を検討した。また、*in vivo* における安全性薬理試験を実施し、plerixafor の中枢神経系、呼吸系及び心血管系機能への影響を検討した。追加の中枢神経系及び心血管系に関する安全性薬理試験として、多数の受容体及び酵素に対する plerixafor の *in vitro* 結合アッセイ及び機能アッセイも実施した。なお、データパッケージを充足させるため、社内で実施された試験だけでなく、公表された論文の情報も用いて評価した。

一連の薬物動態試験により、plerixafor の動物体内における挙動が明らかにされ、plerixafor の吸収、分布、代謝及び排泄が薬理所見及び毒性所見にどのように関与しているかについて、知見が得られた。また、ヒトの組織試料を用いた *in vitro* 試験により血漿タンパク結合、血球への分配、全血中での安定性、肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた代謝、薬物相互作用の可能性について評価した。

一連の毒性試験では、plerixafor の単回及び反復連日投与毒性試験、遺伝毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験、並びに局所刺激性試験、免疫毒性試験、溶血性及び血液適合性試験などの特殊毒性試験における plerixafor の毒性を評価し、特性を検討した。

全体として、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の結果は、移植処置実施中の MM 患者及び NHL 患者への plerixafor の短期投与に関する製造販売承認申請に適切かつ十分なものと考えられた。

## 1.2.2 臨床開発の経緯

### 1.2.2.1 海外における臨床開発の経緯

現在の適応症に対する plerixafor の臨床開発計画は、plerixafor を投与された健康被験者及び当初開発対象としていた HIV 患者で白血球増加が認められたことに基づいている(1)(2)。

2001 年から実施された初期第 1 相試験において、plerixafor 単独皮下投与により末梢血中への CD34 陽性細胞の動員が示された。健康成人に plerixafor 40 µg/kg ~240 µg/kg を投与した時、用量依存的に CD34 陽性細胞の増加が認められた（AMD3100-1002 試験）。G-CSF を 4 日間投与した健康成人に対して 5 日目に plerixafor と G-CSF と併用投与した時、plerixafor 単独投与あるいは G-CSF 単独投与に比べてより多くの末梢血中 CD34 陽性細胞数が動員された（AMD3100-1003 試験）。このことから、より有益で効果的な治療を移植患者に提供するために、plerixafor 単独投与よりも G-CSF との併用投与が推奨された。さらに、初期第 2 相試験（AMD3100-2101 試験）において、G-CSF 単独による収量に比較して、plerixafor による CD34 陽性細胞採取量の増加は 160 µg/kg で 1.8 倍、240 µg/kg で 3.4 倍高い効果が得られることが示された。以上の第 1 相試験及び初期第 2 相試験成績に基づいて、G-CSF の 4 日間投与に続いて、5 日目の最初のアフェレーシス実施の 6~11 時間前に plerixafor 240 µg/kg を投与し、その後同様に各アフェレーシス実施前に plerixafor 及び G-CSF の 1 日用量を投与するという用法及び用量が設定された。

臨床開発計画の後期では腫瘍患者を対象に plerixafor の使用法が評価された。これら対象とされた腫瘍患者には最初に動員治療を受ける患者だけではなく、動員不良であった患者及び動員不良が予測される患者も含まれた。自家移植の大部分がリンパ腫及び MM で代表されること、the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Points to Consider CPMP/EWP/197/99 においてリンパ腫及び MM が均質的な集団として評価することが可能とされていることから、臨床開発計画はこれらの患者集団での安全性と有効性の確認に注力した。MM 患者において自家骨髄幹細胞の動員と移植細胞の早期の生着及び定着が示された 1 試験 (AMD3100-2108 試験(21)) があるものの、plerixafor 単独投与で動員された細胞数は、plerixafor と G-CSF の併用投与に比べて相対的に少なかった。したがって、第 2 相臨床開発計画から、自家移植を予定しているリンパ腫及び MM 患者における骨髄幹細胞の動員に plerixafor と G-CSF の併用が支持され、さらに G-CSF 単独、化学療法あるいは rituximab (Rituxan<sup>®</sup>, Genentech and Biogen Idec) との併用による動員レジメンに plerixafor を加えた時の良好な忍容性も確認された (21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)(28)。

現在までに自家移植後 12 ヶ月までの安全性フォローアップデータを含む 2 つの第 3 相試験が終了している。これらの第 3 相試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、骨髄幹細胞移植の失敗あるいは骨髄幹細胞移植未治療の NHL 患者 (AMD3100-3101 試験) 及び MM 患者 (AMD3100-3102 試験) を対象として G-CSF + plerixafor 240 µg/kg と G-CSF + placebo の効果を比較検討した試験である。また、AMD3100-3101 試験及び AMD3100-3102 試験の長期フォローアップ試験 (AMD3100-3101-LTF 試験及び AMD3100-3102-LTF 試験) も終了しており、移植後 5 年における全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) 及び再発率 (relapse rates) の成績が得られている。

さらに、動員不良であった患者及び末梢血 CD 陽性細胞数が少なく動員不良が予測される患者など、より広い疾患プロファイルを持つ患者を対象とした北米コンパッショネート・ユースプログラムも実施されており、予備的なデータでは、動員不良患者においても、plerixafor と G-CSF を併用した動員レジメン後のアフエレーシスにおいて約 70% の成功率で必要な細胞が採取できている (29)。

Plerixafor の開発は、これまで成人患者での使用を対象として行われてきたが、現在、化学療法後に自家骨髄幹細胞移植を受ける小児に対する臨床試験も欧州で進められている。

Plerixafor は 2003 年 7 月 10 日に米国で、2004 年 10 月 20 日に欧州でオーファンドラッグに指定されている。欧州では 2014 年 11 月 4 日に販売承認 5 年後における plerixafor のベネフィット/リスク評価はポジティブと認定され、無条件で販売承認の継続が欧州医薬品庁より認められた。

#### 1.2.2.2 国内における臨床開発の経緯

2009 年 6 月 18 日開催の未承認薬使用問題検討会議において、米国 (2008 年 12 月 15 日) 及び欧州 (2009 年 7 月 31 日) の承認に続いて、MM 及び NHL を対象疾患として「治験が早期に開始されるべき」と判断され、当時の開発企業であったジェンザイム・ジャパン株式会社は日本での plerixafor 開発に同意した。

ジェンザイム・ジャパン株式会社は臨床開発計画について独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との対面助言を 20 年 月 に実施し、得られた助言を踏まえ、plerixafor 単回皮下投与 (3

用量、160、240 及び 400 µg/kg) の安全性、PK 及び PD (CD34 陽性細胞の動員) を評価する目的で、ハワイ在住日本人健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照第 1 相試験 (MOZ24211 / POP12425 試験) を実施した。日本人対象第 2 相試験の用量として 240 µg/kg が適用できることが示された。

20 年 月、MM 及び NHL 患者を対象とした海外第 3 相試験を評価資料として利用する臨床データパッケージについて助言を得るために PMDA との追加相談を実施し、日本人患者における plerixafor の有効性評価が可能となる比較試験成績を臨床データパッケージに含める必要があるとの助言を得た。得られた助言を踏まえ、申請者は日本人 MM 患者及び NHL 患者を対象に G-CSF + plerixafor 240 µg/kg の有効性及び安全性を G-CSF 単独投与と比較することを目的とした第 2 相、ランダム化、オープンラベル、並行群間 (2 群) 比較試験を 2 試験 (ACT13710 試験及び ACT12781 試験) を開始した。

今般、日本人 MM 患者及び NHL 患者を対象とした第 2 相試験 (ACT13710 試験及び ACT12781 試験) を終了し、その臨床成績が海外第 3 相試験成績と比較可能であったことから承認申請を行うこととした。予定する効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【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 0.24 mg/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。

なお、plerixafor は 2015 年 12 月 18 日に希少疾病用医薬品に指定されている。

### 1.2.3 開発の経緯図

開発の経緯図を図 1 に示す。

### 1.2.4 参考文献

1. Hendrix C, Collier A, Lederman M, Schols D, Pollard R, Brown S, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of AMD3100, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(2):1253-62.
2. Hendrix C, Flexner C, MacFarland R, Giandomenico C, Fuchs E, Redpath E, et al. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(6):1667-73.
3. Peled A, Petit I, Kollet O, Magid M, Ponomaryov T, Byk T, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science*. 1999;283(5403):845-8.
4. Hubel K, Liles W, Broxmeyer H, Rodger E, Wood B, Cooper S, et al. Leukocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Supportive Cancer Therapy*. 2004;1(3):165-72.
5. Horowitz MM. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum F, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 3rd Ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing 2004:9-15.



6. Lopez M, Lemoine FM, Firat H, Fouillard L, Laporte JP, Lesage S et al. Bone marrow versus peripheral blood progenitor cells CD34 selection in patients with non-Hodgkin's lymphomas: different levels of tumor cell reduction. Implications for autografting. *Blood*. 1997;90(7):2830-38
7. Mechanic SA, Krause D, Proytcheva MA, and Snyder E. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. *Apheresis: Principles and Practices*. 2nd Ed. Bethesda, MD: AABB Press 2003:503-30.
8. Körbling M. Mobilization regimens for harvesting autologous and allogeneic peripheral blood stem cells. In: Atkinson K, Fibbe WE, Champlin R, Ljungman P, Ritz J, Brenner MK, eds. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. 3rd Ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2004:383-403.
9. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci*. 2007;37(2):179-85.
10. Gazitt Y, Freytes CO, Callander N, Tsai TW, Alsina M, Anderson J et al. Successful PBSC mobilization with high-dose G-CSF for patients failing a first round of mobilization. *J Hematotherapy*. 1999;8(2):173-83.
11. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, Nelson J, Tindle S, Miller L et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood*. 1995;85(2):588-96.
12. Bender JG, To LB, Williams S, and Schwartzberg LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. *J Hematotherapy*. 1992;1(4):329-41.
13. Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1998;4(2):84-92.
14. Haas R, Mohle R, Fruhauf S, Goldschmidt H, Witt B, Flentje M et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood*. 1994;83(12):3787-94.
15. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood*. 1995;86(10):3961-9.
16. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP and Casben AF et al. Impact of Mobilization and Remobilization Strategies on Achieving Sufficient Stem Cell Yields for Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(9); 1045-56.
17. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P and Carlo-Stella C. REVIEW ARTICLE: Therapeutic Relevance of CD34+ Cell Dose in Blood Cell Transplantation for Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1360-77.
18. Giralt S, Stadtmauer E, Harousseau J, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo R, et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia*. 2009; 23(10):1904-12.

19. London Cancer New Drugs Group. APC/DTC Briefing Plerixafor for Stem Cell mobilisation prior to BMT. June 2010
20. Guideline of clinical practice for hematopoietic cancer. [http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1\\_1.html#algo](http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_1.html#algo)
21. Flomenberg N, Comenzo R, Badel K, Calandra G. Single agent AMD3100 mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation in patients with multiple myeloma (MM) Blood. Nov 16 2006;108(11 Pt 1):965a.
22. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. Blood. 2005;106(5):1867-74.
23. Fassas A, Fox M, Calandra G, Tricot G. Successful mobilization of peripheral blood stem cells (PBSCs) with AMD3100 in patients failing to collect with hematopoietic growth factors (HGF) and/or chemotherapy. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). July 15, 2004 2004;22(14\_suppl):6643.
24. Dugan M, Akard L, Thompson J, Nademanee A, Maziarz RT, Bensinger WL et al. Treatment with AMD3100 in multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given with a mobilizing regimen of chemotherapy and G-CSF. Blood. 2004;104(11 Pt 1):2860.
25. Stiff P, Micallef I, McCarthy P, Magalhães-Silverman M, Flomenberg N, Weisdorf D et al. AMD3100 combined with standard doses of G-CSF leads to rapid, consistent mobilization of hematopoietic progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and multiple myeloma. Blood. 2004;104 (11 Pt 1):2847.
26. Fruehauf S, Seeger T, Topaly J, Herrmann D, Dillmann F, humpert P et al. The CXCR4-antagonist AMD3100 augments the number of mobilized peripheral blood progenitor cells (PBPC) when added to a G-CSF standard mobilization regime and AMD3100-mobilized PBPC result in rapid hematopoietic reconstitution after autologous transplantation Blood. 2005;106 (11 Pt 1):555a.
27. Gazitt Y., Freytes CO, Akay C, Badel K, and Calandra G. Improved mobilization of peripheral blood CD34+ cells and dendritic cells by AMD3100 plus granulocyte-colony-stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma patients. Stem Cells Dev. 2007;16(4):657-66.
28. Kaufman J, Cook A, Flowers C, Langston AA, Lonial S, Lechowicz et al. The effect of rituximab on mobilisation with AMD3100 plus G-CSF in patients with relapsed or refractory NHL or HD. Blood. 2007;110(11):568a.
29. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, Tricot G, Crocker SA, Badel K et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. Bone Marrow Transplant. 2008;41(4):331-8.

図 1 plerixafor に係る開発の経緯図

資料 区分	試験項目	
第三部		
第四部	薬理試験	
	毒性試験	単回 投与毒性
		反復 投与毒性 (皮下注)
		遺伝毒性
		生殖発生 毒性
		その他

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
plerixafor

資料 区分	試験項目	
第五部	臨床試験	分析方法の バリデーション
		第Ⅰ相試験
		QT/QTc 試験
		第Ⅱ相試験
		第Ⅲ相試験

          : 国内試験  
■■■■■ : 外国試験  
      \* : 外国試験の報告日  
数字は開始及び終了、あるいは報告月を示す。

サノフィ株式会社

## モゾビル皮下注 24 mg

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

---

Total number of pages: 5

## 目 次

1	外国での承認(許可)及び使用状況 .....	4
---	------------------------	---

## 表 目 次

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2016 年 7 月末時点) .....	4
---	---

## 1 外国での承認(許可)及び使用状況

Plerixafor（以下、本剤とする。）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および多発性骨髄腫の患者で、造血幹細胞の採取およ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」の適応で米国食品医薬品局（FDA）より 2008 年 12 月に承認を取得している。その後、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および多発性骨髄腫の成人患者で、造血幹細胞の採取およ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」の適応で欧州医薬品庁（EMA）より中央審査方式で 2009 年 7 月に承認を取得している。いずれの国々においても販売名は Mozobil である。

その後、2016 年 7 月末現在において世界 54 カ国／地域（US、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）で許可されている。

なお、欧米における申請・承認状況を表 1 に示す。

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2016 年 7 月末時点)

	米国	EU (中央審査方式)
販売名	MOZOBIL	
申請年月日	2008 年 6 月 16 日	2008 年 6 月 5 日
承認年月日	2008 年 12 月 15 日	2009 年 7 月 31 日
剤型・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 <sup>®</sup> (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および多発性骨髄腫の患者で、造血幹細胞の採取およ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。	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および多発性骨髄腫の成人患者で、造血幹細胞の採取およ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。



	米国	EU (中央審査方式)
用法・用量	<p>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。</p> <p>Mozobil の皮下投与による推奨用量は体重に基づく：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重 83kg 以下の患者では、20mg 固定用量もしくは 0.24 mg/kg</li> <li>・ 体重 83kg を超える患者では、0.24mg/kg</li> </ul>	<p>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。</p>

FDA では非ホジキンリンパ腫（NHL）及び多発性骨髄腫（MM）の患者を対象として実施された 2 つの二重盲検第 3 相臨床試験（AMD3100-3101 試験及び AMD3100-3102 試験）成績を基に承認された。一方、EMA では、ホジキンリンパ腫（HL）に係る第 2 相試験（AMD3100-2106 試験：HL 患者 22 例、本剤の有効性及び安全性の成績は 2 本のピボタル臨床試験と同様）の結果も考慮され、HL と NHL を含めて「リンパ種」として承認された。

また、米国の Post-marketing commitment の履行に伴う米国添付文書の改訂（2015 年 8 月）により、現在は用法・用量においても米国と欧州には相違点がある。

FDA は本剤の承認審査において、AMD3100-3101 試験（NHL 患者対象）で主要評価項目に設定した CD34 陽性細胞の目標収量を達成した患者数が、低体重の患者群で低くなる傾向について指摘した（[Module 1.13-2]）。AMD3100-3102 試験（MM 患者対象）ではこのような相違はみられなかった。

これを受け、米国では Post-marketing commitment として、低体重の NHL 患者を対象に、従来の体重換算用量群（0.24 mg/kg）と固定用量群（20 mg/body）を比較する試験（MOZ11809 試験）が実施された。この試験から、固定用量群の方が本剤の曝露量（AUC<sub>0-10</sub>）が高くなることが示されたが、CD34 陽性細胞の目標収量達成率においては、固定用量群で若干高くなる傾向があるものの、統計学的に有意な差は認められなかった（[Module 2.5.4.7.5]）。両群の安全性プロファイルは同様であり、低体重の NHL 患者における本剤のリスクとベネフィットは、いずれの投与方法によっても変わらないと結論された。

この試験結果を FDA へ報告したところ、体重 83kg 以下の患者については MM、NHL に関らず体重換算用量（0.24 mg/kg）と固定用量（20 mg/body）のどちらも選択できる形に用法・用量を変更するよう指示があり、表 1 のように添付文書を改訂した。

現在のところ、米国以外の国で同様に添付文書を改訂する予定はない。

本剤の米国及び欧州の添付文書の概要、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

## 米国添付文書の概要

### 1 効能または効果

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および多発性骨髄腫の患者で、造血幹細胞の採取およ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。

### 2 用量および用法

#### 2.1 推奨用量および用法

投与前にバイアルを微粒子状物質や変色の有無について目視で確認し、微粒子状物質や溶液の変色がみられる場合は使用しないこと。

G-CSFを1日1回4日間投与した後に、Mozobil投与を開始する[用量および用法(2.2)参照]。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 [臨床薬理 (12.3) 参照]
- ・ 体重83kgを超える患者では、0.24mg/kg

患者の実体重を用いてMozobil投与量を算出する。バイアル1本には、有効成分を20 mg/mL含有する薬液1.2 mLが充填されている。患者への投与量は以下の式より算出する。

$$0.012 \times \text{患者の実体重 (kg)} = \text{投与量 (mL)}$$

臨床試験では、各患者の実体重に基づいてMozobilの用量を算出したが、理想体重の175%を上回る体重の患者はいなかった。理想体重の175%を上回る体重の患者に対するMozobilの用量や投与については、検討していない。

体重の増加に伴い曝露量も増加するが、Mozobilの用量は40 mg/日を超えないこと [臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### 2.2 推奨併用薬

G-CSF 10 µg/kgを、初めてMozobilを夕方投与する4日前から毎朝連日投与し、各アフエレ

ーシス実施日にも投与する〔臨床試験 (14) 参照〕。

## 2.3 腎機能障害のある患者での用量

中等度～高度の腎機能障害〔推定クレアチニンクリアランス (CL<sub>CR</sub>) 50 mL/分以下〕のある患者では、Mozobilの用量を表1に示す通り3分の1減量して0.16 mg/kgとする。体重を基準とする用量のため体重の増加に伴いplerixaforの曝露量も増加するが、CL<sub>CR</sub>が50 mL/分以下の患者では用量が27 mg/日を超えないようにする〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。中等度～高度の腎機能障害のある患者で用量を3分の1減量すると、腎機能が正常の被験者と同等の全身曝露量になると推定される〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

表1：腎機能障害のある患者でのMozobilの推奨用量

推定クレアチニンクリアランス (mL/分)	用量	
	体重 83kg 以下	体重 >83kg <160kg
50 超	20mg もしくは 0.24 mg/kg 1 日 1 回	0.24 mg/kg 1 日 1 回 (40 mg/日を超えないこと)
50 以下	13mg もしくは 0.16 mg/kg 1 日 1 回	0.16 mg/kg 1 日 1 回 (27 mg/日を超えないこと)

以下の式 (Cockcroft-Gault) を用いてCL<sub>CR</sub>を推定する。

男性:

$$\text{クレアチニンクリアランス (mL/分)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}}$$

女性:

$$\text{クレアチニンクリアランス (mL/分)} = 0.85 \times \text{男性の式で算出された値}$$

データが少ないため、血液透析を受けている患者に対する推奨用量は確立されていない。

### 3 剤型および含量

使い捨てバイアル1本は、薬液1.2 mL 中に有効成分20 mg/mLを含有する。

### 4 禁忌

Mozobilに対する過敏症の既往歴のある患者 [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。  
Mozobil投与によるアナフィラキシーショックが報告されている。

### 5 警告および使用上の注意

#### 5.1 アナフィラキシーショックおよび過敏症反応

Mozobilを投与した患者で、アナフィラキシー型反応を含む重篤な過敏症反応が発現しており、临床上重大な低血圧やショックにより生命が脅かされたことがあった [副作用 (6.2) 参照]。Mozobilの投与中および投与後少なくとも30分間、投与終了後臨床的に安定するまで、過敏症の徴候・症状について患者を観察すること。Mozobilの投与に際しては、アナフィラキシーやその他の過敏症反応に備えて速やかに対処できるよう人員や処置を準備の上で投与すること。

臨床試験では、Mozobil投与後約30分以内に軽度～中等度のアレルギー反応が発現した患者は1%未満であった [副作用 (6.1) 参照]。

#### 5.2 白血病患者における腫瘍細胞動員

造血幹細胞動員の目的で投与したMozobilにより、白血病細胞が動員されてアフエレーシス製剤に混ざってしまう可能性がある。したがって、白血病患者では造血幹細胞の動員や採取のためにMozobilを投与することは推奨されない。

#### 5.3 血液学的影響

##### 白血球増加症

Mozobil+G-CSFを併用すると血中の各白血球や造血幹細胞が増加する。Mozobil投与中は白血球数のモニタリングを行うこと [副作用 (6.1) 参照]。

##### 血小板減少症

Mozobil投与中の患者で血小板減少症がみられた。Mozobil投与とその後アフエレーシスを受けている患者では必ず、血小板数のモニタリングを行うこと。

## 5.4 腫瘍細胞動員の可能性

造血幹細胞動員の目的でG-CSFとの併用下でMozobilを投与すると、腫瘍細胞が骨髄から放出されて、白血球アフェレーシス製剤に混ざってしまうおそれがある。腫瘍細胞再注入の可能性のあることによって生じる影響については、十分な検討が行われていない。

## 5.5 脾腫大および脾破裂の可能性

ラットにplerixaforをヒトにおける推奨用量（体表面積基準）より約4倍高い用量で長期間（2～4週間）連日皮下投与したとき、髄外造血に伴う脾臓重量の絶対的および相対的な増加がみられた。Mozobilが患者の脾臓の大きさに与える影響については、臨床試験で特別には評価されていない。Mozobil+G-CSF併用中に左上腹部痛や肩甲骨痛または肩痛を報告した患者については、脾臓の状態を評価すること。

## 5.6 胚－胎児毒性

妊婦にMozobilを投与すると胎児に害が及ぶ可能性がある。動物でplerixaforは催奇形性を示している。妊婦を対象にMozobilを用いた十分かつ適切に管理された試験は実施されていない。妊娠可能な女性には、Mozobil投与中に妊娠しないよう指導する。妊娠中に本薬を投与した患者または本薬の投与中に妊娠した患者には、胎児に対する潜在的な危険を告知すること〔特殊集団への投与（8.1）参照〕。

## 6 副作用

以下の重篤な副作用は添付文書の他の項で検討されている。

- ・ アナフィラキシーショックおよび過敏症反応〔警告および使用上の注意（5.1）参照〕
- ・ 白血病患者での腫瘍細胞動員の可能性〔警告および使用上の注意（5.2）参照〕
- ・ 血中白血球数増加および血小板数減少〔警告および使用上の注意（5.3）参照〕
- ・ 腫瘍細胞動員の可能性〔警告および使用上の注意（5.4参照）〕
- ・ 脾腫大の可能性〔警告および使用上の注意（5.5参照）〕

### 6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は非常に多様な条件下で実施されたため、ある薬剤の臨床試験で見られた副作用発現率と別の薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率とを直接比較することはでき

ない。また、臨床試験で見られた副作用発現率は日常診療での発現率を表していないこともある。

Mozobil+G-CSF併用患者で最も多く（10%以上）報告され（因果関係の有無を問わず）かつ造血幹細胞動員およびアフエレーシス実施中にプラセボよりMozobilで多く報告された副作用は、下痢、悪心、疲労、注射部位反応、頭痛、関節痛、浮動性めまい、嘔吐であった。

Mozobil+G-CSF併用の安全性データは、無作為化プラセボ対照試験2試験（患者301例）および非対照試験10試験（患者242例）から得られている。患者は多くの場合、Mozobil 1日0.24 mg/kgの用量での皮下投与を受けた。これらの試験でのMozobil投与期間の中央値は2日間（範囲1～7日間）であった。

非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫の患者を対象にした無作為化試験2試験では、合計301例がMozobil+G-CSF群で、292例がプラセボ+G-CSF群で治療を受けた。G-CSF 10 µg/kgは、Mozobil 0.24 mg/kgまたはプラセボの初回皮下投与の4日間前から毎朝連日投与し、アフエレーシス実施の朝にも投与した。Mozobilを投与した患者の5%以上で発現し（因果関係の有無を問わず）かつ造血幹細胞動員およびアフエレーシス実施中にプラセボよりMozobilで多く報告された副作用を表2に示す。

表2:Mozobil®を投与した非ホジキンリンパ腫患者および多発性骨髄腫患者の5%以上で発現し、かつ造血幹細胞動員およびアフエレーシス実施中にプラセボより多く報告された副作用

	患者の割合（%）					
	Mozobil®+G-CSF (301 例)			プラセボ+G-CSF (292 例)		
	全グ レード <sup>a</sup>	グ レード 3	グ レード 4	全グ レード	グ レード 3	グ レード 4
胃腸障害						
下痢	37	< 1	0	17	0	0
悪心	34	1	0	22	0	0
嘔吐	10	< 1	0	6	0	0

放屁	7	0	0	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位反応	34	0	0	10	0	0
疲労	27	0	0	25	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	13	0	0	12	0	0
神経系障害						
頭痛	22	< 1	0	21	1	0
浮動性めまい	11	0	0	6	0	0
精神障害						
不眠症	7	0	0	5	0	0

<sup>a</sup> グレードは世界保健機関（WHO）基準に基づく。

無作為化試験では、非ホジキンリンパ腫患者および多発性骨髄腫患者の34%でMozobil皮下投与部位に軽度～中等度の注射部位反応が発現した。注射部位反応は、紅斑、血腫、出血、硬結、炎症、刺激感、疼痛、錯感覚、そう痒症、発疹、腫脹、蕁麻疹などであった。

Mozobil投与後約30分以内に軽度～中等度のアレルギー反応がみられた患者は1%未満で、蕁麻疹（2例）、眼窩周囲腫脹（2例）、呼吸困難（1例）、低酸素症（1例）であり、複数の事象が発現した例もあった。症状は、概して治療（抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド、ハイドレーション、酸素補給など）に奏功、あるいは自然に消失した。

皮下注射後には血管迷走神経性反応、起立性低血圧、失神が起こり得る。腫瘍患者および健康志願者を対象にしたMozobilの臨床試験で、0.24 mg/kg以下の用量でMozobilを皮下投与した後に血管迷走神経性反応が発現した被験者は1%未満であった。これらの事象の大多数はMozobil投与後1時間以内に発現した。このような反応が発現する可能性があるため、適切な注意を要する。

無作為化試験で発現した患者は5%未満だが、造血幹細胞動員およびアフェレーシス実施中に発現しMozobilに関連すると報告されたその他の副作用には、腹痛、多汗症、腹部膨満、口内乾燥、紅斑、胃不快感、倦怠感、口の感覚鈍麻、便秘、消化不良、筋骨格痛などがあった。

白血球増加症：臨床試験でMozobilを投与した患者の7%およびプラセボを投与した患者の1%で、アフェレーシスの前日または当日に白血球数が100,000/ $\mu$ L以上になった。白血球停滞の合併症や臨床症状はみられなかった。

## 6.2 市販後の使用経験

臨床試験で報告された副作用に加えて、Mozobilの市販後の使用経験から下記の副作用が報告された。これらの副作用は規模が不明な母集団から自発的に報告されたものであり、信頼のおける発現頻度の推定や薬剤曝露との因果関係の判断を行うことは不可能であることがある。

免疫系障害: アナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応

精神障害: 異常な夢、悪夢

## 7 薬物相互作用

*In vitro*データによると、plerixaforはヒトチトクロムP450アイソザイムの基質、阻害薬、または誘導薬のいずれでもない。PlerixaforはチトクロムP450が寄与する*in vivo*薬物間相互作用に関与する可能性は低い。*In vitro*試験では、plerixaforは臨床と同様の濃度では、P糖蛋白の基質または阻害薬として作用しなかった [臨床薬理 (12.3) 参照]。

## 8 特殊集団への投与

### 8.1 妊娠

#### 妊娠分類 D

##### リスクの要約

妊婦にMozobilを投与すると胎児に害が及ぶ可能性がある。動物でplerixaforの催奇形性が認められている。

##### 動物データ

妊娠ラットに投与したとき、plerixaforは、胎児死亡、吸収増加／着床後死亡、胎児体重減



少、無眼球、指の短縮、心室中隔欠損、環状大動脈、球状心臓、水頭、嗅脳室の拡張、骨格発達遅滞などの胚-胎児毒性を誘発した。胚-胎児毒性は主に90 mg/m<sup>2</sup>（体表面積あたりの用量で比較するとヒトでの推奨用量0.24 mg/kgの約10倍。あるいは、腎機能が正常な被験者に0.24 mg/kgで単回投与したときのAUCの10倍）で発現した。

### 8.3 授乳婦

Plerixaforがヒトの母乳中に排泄されるか否かは不明である。多くの薬剤がヒトの母乳中に排泄されること、および授乳された乳児にMozobilによる重篤な副作用が発現するおそれがあることから、当該の母親における本薬の重要性を考慮し、授乳または本薬のどちらを中止するか判断する。

### 8.4 小児への投与

比較対照臨床試験で、小児患者におけるMozobilの安全性及び有効性は確立されていない。

### 8.5 高齢者への投与

Mozobilの比較対照臨床試験の全被験者のうち、24%は65歳以上、0.8%は75歳以上であった。概して、これらの被験者とより若年の被験者との間に安全性および有効性の違いは認められず、またその他に報告された臨床使用経験でも高齢患者とより若年患者との間に反応の違いは確認されていない。ただし、感受性がより高い高齢者がいることは否定できない。

Plerixaforは主に腎臓から排泄されるため、腎機能が正常な高齢者では用量を調節する必要はない。一般に加齢に伴い腎機能は低下することが多いため、高齢患者での用量設定には注意を要する。CL<sub>CR</sub>が50 mL/分以下の高齢患者では用量を調節することを推奨する〔用量および用法（2.3）、臨床薬理（12.3）参照〕。

### 8.6 腎機能障害

中等度～高度の腎機能障害（CL<sub>CR</sub> 50 mL/分以下）のある患者では、Mozobilの用量を3分の1減量して0.16 mg/kgとする〔用量および用法（2.3）、臨床薬理（12.3）参照〕。

## 10 過量投与

推奨用量である0.24 mg/kg皮下投与を上回る用量における限定的なデータによると、胃腸障害、血管迷走神経性反応、起立性低血圧、失神の発現頻度が高くなるおそれがある。

## 11 性状

Mozobil (plerixafor注) は、無色～微黄色の澄明な保存料を含まない滅菌済みの皮下注射用等張液である。滅菌薬液1 mLあたり plerixafor 20 mgを含有する。使い捨てバイアル1本には、注射用水に溶解された plerixafor 24 mgおよび塩化ナトリウム5.9 mgを含有する滅菌薬液1.2 mLが、塩酸および必要に応じて水酸化ナトリウムでpH 6.0～7.5に調整されて充填されている。

Plerixaforは造血幹細胞動員薬である。Plerixaforの化学名は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、分子式は $C_{28}H_{54}N_8$ 、分子量は502.79 g/molである。構造式を図1に示す。

### 図1: 構造式

Plerixaforは白色～帯黄白色 (オフホワイト) の結晶性固体で吸湿性を有する。Plerixaforの融点は通常131.5°Cであり、1-オクタノールとpH 7の水性緩衝液との分配係数は0.1未満である。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

PlerixaforはCXCケモカイン受容体4 (CXCR4) の遮断薬であり、天然のリガンド (cognate ligand) であるストローマ細胞由来因子1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) の結合を阻害する。SDF-1 $\alpha$ およびCXCR4は、ヒト造血幹細胞の骨髄内部への移動と生着 (ホーミング) に関与していると考えられている。骨髄内部へ移動すると、CXCR4はSDF-1 $\alpha$ を介して直接的にもしくは他の接着分子を誘導することによって、幹細胞の骨髄マトリックスへの生着を助ける。マウス、イヌおよびヒトにplerixaforを投与したとき、白血球および血中造血前駆細胞数が増加した。イヌ移植モデルでは、plerixaforでCD34+細胞を動員すると生着するようになり、最長1年間の長期にわたり再増殖能が認められた。

### 12.2 薬力学

非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫の患者を対象にしたプラセボ対照試験2試験 (それぞれ試験1および試験2) での末梢血中CD34+細胞数 ( $\mu$ Lあたり) の増加率 (倍率) のデータを、アフエレーシス実施日別に評価した。初回アフエレーシスの前日から翌朝の初回アフエレーシスの直前までの24時間のCD34+細胞数 ( $\mu$ Lあたり) の増加率 (倍率) を表3に要約する。この24時間中、アフエレーシスの10～11時間前にMozobilまたはプラセボを単回投与した。

表3：G-CSFによる前治療に続けてplerixaforを投与したときの末梢血中CD34+細胞数の増加率（倍率）

試験	Mozobil®+G-CSF		プラセボ+G-CSF	
	中央値	平均値 (SD)	中央値	平均値 (SD)
試験 1	5.0	6.1 (5.4)	1.4	1.9 (1.5)
試験 2	4.8	6.4 (6.8)	1.7	2.4 (7.3)

健康志願者を対象にしたMozobilの薬力学試験では、CD34+細胞動員のピークは投与後6～9時間にみられた。健康志願者を対象にしたMozobil +G-CSFの薬力学試験では、末梢血中CD34+細胞数の持続的な増加はplerixafor投与後の4～18時間にみられ、10～14時間が増加のピークであった。

#### QT/QTc延長

最大0.40 mg/kgまでの単回投与で、MozobilにQT/QTc延長作用は認められていない。無作為化二重盲検クロスオーバー試験では、健康被験者48例にplerixafor（0.24 mg/kgおよび0.40 mg/kg）とプラセボを単回皮下投与した。Mozobil単回皮下投与後の最大濃度は、0.24 mg/kgより0.40 mg/kgの方が約1.8倍高かった。

### 12.3 薬物動態

非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫の患者にG-CSF（10 µg/kg 1日1回連日4日間）による前治療に続けてplerixafor 0.24 mg/kgを単回投与したときの薬物動態を評価した。Plerixaforの動態は用量範囲0.04～0.24 mg/kgで線形を示す。健康被験者にplerixaforを単剤投与した臨床試験ならびに非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫の患者にplerixafor+G-CSFを併用投与した臨床試験を通して、plerixaforの薬物動態は類似していた。

母集団薬物動態解析で、plerixafor (0.04～0.24 mg/kg) を単回皮下投与した被験者63例（非ホジキンリンパ腫患者、多発性骨髄腫患者、腎機能障害の程度が様々な被験者、健康被験者）のplerixaforデータを併合した。1次吸収・消失のある2-コンパートメント分布モデルが、plerixaforの濃度－時間プロファイルを適切に表すことが明らかになった。クリアランスと

クレアチニンクリアランス ( $CL_{CR}$ ) との間、および中央コンパートメント分布容積と体重との間に有意な関連性が認められた。腎機能が正常な患者では、推定分布相半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ) は0.3時間、終末相半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は5.3時間であった。

同母集団薬物動態解析では、体重別用量により、体重の増加に伴うplerixaforの曝露量 ( $AUC_{0-24h}$ ) の増加が示された。0.24mg/kg体重換算と固定用量(20mg)の薬物動態及び薬力学を比較するため、非ホジキンリンパ腫の患者 (N=61) に本剤0.24mg/kgあるいは本剤20mgを投与する追加試験を実施した。本試験は体重70kg以下の患者を対象とした。20mg固定用量投与群では、0.24mg/kg投与群に比べ曝露量 ( $AUC_{0-10h}$ ) が1.43倍高かった (表4)。CD34+細胞数 (kgあたり) が目標数である  $5 \times 10^6$  以上採取できた割合は、数値上、体重換算用量群に比べ20mg固定用量群で高かった (Local lab dataで5.2% (60.0% vs 54.8%)、central lab dataで11.7% (63.3% vs 51.6%) )。しかしながら、CD34+細胞数 (kgあたり) が  $5 \times 10^6$  以上に達した中央値は両群共に3日間であり、安全性プロファイルも両群とも同様であった。これらの結果に基づき、FDA reviewerによりさらなる解析が行われ、体重83kgが固定用量から体重換算用量へ変換するための適切なカットオフ値とされた。

表4. 固定用量と体重換算用量の全身曝露量 ( $AUC_{0-10h}$ )

レジメン	AUC 幾何平均
20mg 固定 (n=30)	3991.2
0.24mg/kg (n=31)	2792.7
比 (90%信頼区間)	1.43 (1.32, 1.54)

体重が160 kgを超える患者にplerixaforを0.24 mg/kgの用量で投与した経験は少ない。したがって、用量は体重160 kgの患者での用量 ( $CL_{CR}$ が50 mL/分超の場合40 mg/日、 $CL_{CR}$ が50 mL/分以下の場合27 mg/日) を上回らないようにすること [用量および用法 (2.1、2.3) 参照]。

## 吸収

皮下投与後約30～60分で最大血漿中濃度に達した。

## 分布

Plerixaforのヒト血漿蛋白結合率は最大58%である。ヒトにおけるplerixaforのみかけの分布容積は0.3 L/kgであり、これはplerixaforが主に血管外液腔 (限定されない) に分布すること

を示すものである。

## 代謝

Plerixaforの代謝は*in vitro*アッセイで評価した。Plerixaforは、ヒト肝ミクロソームまたはヒト初代幹細胞を用いたアッセイで示されたように代謝されない。また、主要な薬剤代謝酵素であるチトクロムP450酵素（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5）に対する*in vitro*阻害作用も示さない。ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験で、plerixaforはCYP1A2、CYP2B6、CYP3A4の酵素を誘発しない。これらの知見から、plerixaforはチトクロムP450が寄与する薬物間相互作用に関与する可能性は低いことが示唆される。

## 排泄

Plerixaforは主に尿中に排泄される。腎機能が正常な健康志願者に用量0.24 mg/kgで投与したとき、投与24時間後までに投与量の約70%が未変化体で尿中に排泄された。健康被験者および患者を対象にした複数の試験で、血漿での終末相半減期は3～5時間である。MDCKIIおよびMDCKII-MDR1の細胞モデルを用いた*in vitro*試験で、plerixaforは臨床と同等の濃度では、P糖蛋白の基質としても阻害薬としても作用しなかった。

## 腎機能障害

腎機能障害の程度が様々な被験者にplerixafor 0.24 mg/kgを単回皮下投与したとき、クリアランスは $CR_{CL}$ と正比例して小さくなった。Plerixaforの $AUC_{0-24}$ 平均値は、腎機能が正常な健康被験者と比較して、腎機能障害が軽度（ $CR_{CL}$  51～80 mL/分）、中等度（ $CR_{CL}$  31～50 mL/分）、高度（ $CR_{CL}$  130 mL/分未満）の被験者で、それぞれ7%、32%および39%大きかった。 $C_{max}$ は腎機能障害の影響を受けなかった。母集団薬物動態解析で、曝露量（ $AUC_{0-24h}$ ）は $CL_{CR}$ が50 mL/分を上回る患者に比べて、中等度～高度の腎機能障害のある患者の方が大きいことが示された。この結果を基に、腎機能が正常な患者と同等の曝露量にするために、中等度～高度の腎機能障害（ $CL_{CR}$  50 mL/分以下）のある患者の用量を3分の1減量する。母集団薬物動態解析で、体重別用量にすることで体重の増加に伴いplerixaforの曝露量（ $AUC_{0-24h}$ ）も増加することが示されているため、 $CL_{CR}$ が50 mL/分以下の患者では用量が27 mg/日を超えないようにすること [用量および用法 (2.3) 参照]。

Plerixaforは主に腎臓から排泄されるため、腎機能を低下させる薬剤や活発な尿細管分泌が競合するような薬剤とplerixaforとを併用すると、plerixaforや併用薬の血清濃度が上昇すると考えられる。Plerixaforを腎排泄される薬剤または腎機能に影響を与えることが知られている薬剤と併用することによって生じる影響については、評価していない。

## 人種

白人とアフリカ系アメリカ人との間でplerixaforの薬物動態が類似していることは臨床データで示されている。その他の人種／民族の影響は検討されていない。

## 性別

Plerixaforの薬物動態に性別の影響がないことは、臨床データで示されている。

## 年齢

Plerixaforの薬物動態に年齢の影響がないことは、臨床データで示されている。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 癌原性、変異原性および受（授）胎能の低下

Plerixaforの癌原性試験は実施されていない。

細菌を用いた*in vitro*変異アッセイ（サルモネラ菌を用いたAmes試験）、V79チャイニーズハムスター細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験、ラットに最大25 mg/kg（150 mg/m<sup>2</sup>）で皮下投与した*in vivo*骨髄小核試験で、plerixaforに遺伝毒性は認められなかった。

Plerixaforがヒトの受（授）胎能へ与える影響については不明である。Plerixaforが雌雄の受（授）胎能に与える影響については、規定の生殖毒性試験で検討しなかった。ラットを用いた28日間反復投与毒性試験で実施した精子形成のステージの評価では、plerixaforに関連すると考えられる異常は明らかにならなかった。28日間反復投与毒性試験では、雌雄の生殖器への毒性を示す組織病理所見は認められなかった。

## 14 臨床試験

プラセボ対照試験2試験（試験1および試験2）で、G-CSF併用下でのMozobilの非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫に対する有効性および安全性を評価した。患者を、アフエレーシスの前治療としてのMozobil 0.24 mg/kgまたはプラセボの毎夕投与に無作為に割り付けた。G-CSF 10 µg/kgは、Mozobilまたはプラセボの初回投与の4日前から毎朝投与し、アフエレーシス実施日の朝にも投与した。試験1では、非ホジキンリンパ腫患者298例を対象に主要有効性解析を実施し、年齢平均値はMozobil群およびプラセボ群でそれぞれ55歳（範囲29～75歳）および58歳（範囲22～75歳）で、93%が白人であった。試験2では、多発性骨髄腫患者302例を対象に主要有効性解析を実施し、年齢平均値（58歳）および年齢範囲（28～75歳）はMozobil群およびプラセボ群で同様で、81%が白人であった。

試験1では、非ホジキンリンパ腫患者のうち最大4回のアフエレーシスで末梢血から5 X

10<sup>6</sup>/kg以上のCD34+細胞が採取された患者は、Mozobil+G-CSFで動員した患者では59%、プラセボ+G-CSFで動員した患者では20%であった（p<0.001）。CD34+細胞動員に関するその他の成績も同様であった（表5）。

表5：試験1の有効性の結果－非ホジキンリンパ腫患者でのCD34+細胞動員

有効性評価項目	Mozobil® +G-CSF (150 例)	プラセボ +G-CSF (148例)	p-値 <sup>a</sup>
アフエレーシス実施期間中（最長4日間）に細胞数が5 x 10 <sup>6</sup> /kg以上になった患者	89 (59%)	29 (20%)	< 0.001
アフエレーシス実施期間中（最長4日間）に細胞数が2 x 10 <sup>6</sup> /kg以上になった患者	130 (87%)	70 (47%)	< 0.001

<sup>a</sup> p値はPearsonのカイ二乗検定により算出

CD34+細胞数が5 x 10<sup>6</sup>/kg以上となるのに要した日数の中央値は、Mozobil群では3日間であり、プラセボ群では評価不能であった。表6には、CD34+細胞数が5 x 10<sup>6</sup>/kg以上になった患者の割合をアフエレーシス実施日別に示す。

表6：試験1の有効性の結果－CD34+細胞数が5 x 10<sup>6</sup>/kg以上になった非ホジキンリンパ腫患者の割合（アフエレーシス実施日別）

実施日	Mozobil®+G-CSF 群 での割合 <sup>a</sup> ( 147 例 <sup>b</sup> )	プラセボ+G-CSF 群での割合 <sup>a</sup> ( 142 例 <sup>b</sup> )
1	27.9%	4.2%
2	49.1%	14.2%
3	57.7%	21.6%
4	65.6%	24.2%

<sup>a</sup> 割合はKaplan Meier法により算出

<sup>b</sup> 少なくとも1日アフエレーシスを受けたすべての患者を含める

試験2で、多発性骨髄腫患者のうち最大2回のアフエレーシスで末梢血から $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上のCD34+細胞が採取された患者は、Mozobil+G-CSFで動員した患者では72%、プラセボ+G-CSFで動員した患者では34%であった（ $p < 0.001$ ）。CD34+細胞動員に関するその他の成績も同様であった（表7）。

表7：試験2の有効性の結果－多発性骨髄腫患者でのCD34+細胞動員

有効性評価項目	Mozobil® +G-CSF （148 例）	プラセボ +G-CSF （154 例）	p-値 <sup>a</sup>
アフエレーシス実施期間中（最長 2 日間）に細胞数が $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった患者	106（72%）	53（34%）	< 0.001
アフエレーシス実施期間中（最長 4 日間）に細胞数が $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった患者	112（76%）	79（51%）	< 0.001
アフエレーシス実施期間中（最長 4 日間）に細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった患者	141（95%）	136（88%）	0.028

<sup>a</sup>p値はPearsonのカイ二乗検定により算出

CD34+細胞数が $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となるのに要した日数の中央値は、Mozobil群では1日、プラセボ群では4日であった。表8には、CD34+細胞数が $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった患者の割合をアフエレーシス実施日別に示す。

表8：試験2－CD34+細胞数が $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった多発性骨髄腫患者の割合（アフエレーシス実施日別）

実施日	Mozobil®+G-CSF 群での割合 <sup>a</sup> （144例 <sup>b</sup> ）	プラセボ+G-CSF群での割合 <sup>a</sup> （150例 <sup>b</sup> ）
1	54.2%	17.3%
2	77.9%	35.3%
3	86.8%	48.9%



4	86.8%	55.9%
---	-------	-------

<sup>a</sup> 割合はKaplan Meier法により算出

<sup>b</sup> 少なくとも1日アフエレーシスを受けたすべての患者を含める

幹細胞移植後の生着までの期間や、移植細胞の耐久性には複数の因子が影響する。第Ⅲ相試験の移植患者では、好中球および血小板の生着までの期間ならびに移植細胞の耐久性は治療群間で同様であった。

## 16 梱包、保存および取扱い

使い捨てバイアル1本にはplerixafor 24 mgを含有する薬液1.2 mL（20 mg/mL）が充填されている。

NDC番号: 0024-5862-01

- 25℃（77℉）で保存する。許容範囲は15～30℃（59～86℉）である〔米国薬局方管理室の温度参照。〕
- Mozobilの各vialは使い捨て用である。注射後に未使用の薬液が残った場合、廃棄しなければならない。

## 17 患者への説明・指導事項

Mozobil注射中や注射後に蕁麻疹、眼窩周囲腫脹、呼吸困難、低酸素症などの徴候・症状をはじめとするアナフィラキシー反応が発現する可能性があることを伝え、そのような症状が現れた場合には直ちに医療従事者に報告するよう、患者を指導する〔副作用（6.1）（6.2）参照〕。

Mozobil注射中や注射直後に起立性低血圧や失神などの血管迷走神経性反応の症状が現れた場合には直ちに医療従事者に知らせるよう、患者を指導する〔副作用（6.1）参照〕。

そう痒、発疹、注射部位反応が現れた場合には医療従事者に連絡するよう、患者を指導する。臨床試験中はこのような症状を市販薬で治療してしまうことがあった〔副作用（6.1）参照〕。

Mozobilにより、下痢、悪心、嘔吐、放屁、腹痛などの胃腸障害が生じる可能性があることを伝え、それぞれの胃腸障害の管理方法やMozobil注射後に重度の事象が発現した場合には医療従事者に連絡するよう、患者を指導する〔副作用（6.1）参照〕。

妊娠可能な女性患者には、Mozobil投与中は有効な避妊法を採るよう指導する [警告および使用上の注意 (5.6) 、特殊集団への投与 (8.1) 参照]。

製造元：Patheon UK Ltd.、英国 Swindon

製造委託元：Genzyme Corporation、米国 (02142) マサチューセッツ州Cambridge、500 Kendall Street

©2015 Genzyme Corporation. 無断複写・複製・転載を禁ず。

MozobilはGenzyme Corporationの登録商標である。

## 欧州添付文書の概要

### 1. 薬剤名

Mozobil 20 mg/mL 注射液

### 2. 定性／定量的組成

薬液 1 mL あたり plerixafor 20 mg を含有する。

1 バイアルには薬液 1.2 mL 中に plerixafor 24 mg を含有する。

添加物およびその効能：

1 mL あたりナトリウム約 5 mg (0.2 mmol) を含有する。

すべての添加物については第 6.1 項参照。

### 3. 剤型

注射液。

無色～微黄色の澄明な液体であり、pH は 6.0～7.5、浸透圧は 260～320 mOsm/kg である。

### 4. 臨床の詳細

#### 4.1 効能および効果

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および多発性骨髄腫の成人患者で、造血幹細胞の採取およ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 (第 4.2 項参照)。

#### 4.2 用量および用法

Mozobil は、腫瘍や血液疾患の経験を有する医師のもとで投与すること。動員およびアフエレーシスの処置には、当該分野に十分な経験があり、造血前駆細胞の正確なモニタリングが可能な腫瘍・血液疾患施設の協力が必要である。

「60歳超、骨髄抑制作用のある前化学療法、公範囲の前化学療法、血中幹細胞数が $20/\mu\text{L}$ 未満」は、動員不良患者の予測因子とされた。

用量

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。

Plerixaforの初回投与前の1週間以内に測定した体重を用いてplerixaforの用量を算出する。臨床試験では、各患者の体重に基づいてplerixaforの用量を算出したが、理想体重の175%を上回る体重の患者はいなかった。理想体重の175%を上回る体重の患者に対するplerixaforの用量や投与については、検討されていない。理想体重は以下の式により求められる。

男性（kg）： $50 + 2.3 \times [（身長（cm） \times 0.394） - 60]$

女性（kg）： $45.5 + 2.3 \times [（身長（cm） \times 0.394） - 60]$

体重の増加に伴い曝露量も増加するが、plerixaforの用量は40 mg/日を上回ってはならない。

#### 推奨併用薬

Mozobil投与の裏付としている主要臨床試験では必ず、G-CSF 10 µg/kgをplerixaforの初回投与の4日前から毎朝連日投与し、各アフエレーシス実施日の朝にも投与した。

#### 特殊集団

##### 腎機能障害

クレアチニンクリアランスが20～50 mL/分の患者では、plerixaforの用量を3分の1減量して0.16 mg/kg/日にする（第5.2項参照）。この用量調節に関する臨床データは少ない。クレアチニンクリアランスが20 mL/分未満の患者および血液透析を受けている患者での臨床使用経験は少なく、推奨用量は確立されていない。

体重の増加に伴い曝露量も増加するが、クレアチニンクリアランスが50 mL/分未満の患者では用量が27 mg/日を超えてはならない。

##### 小児集団

小児患者への投与経験は少ない。Mozobilの安全性および有効性は18歳未満の小児では確立されていない。

##### 高齢患者（65歳超）

腎機能が正常な高齢患者では用量を調節する必要はない。クレアチニンクリアランスが50 mL/分以下の高齢患者では用量を調節することを推奨する（前述の「腎機能障害」参照）。

一般に加齢に伴い腎機能が低下することが多いため、高齢患者での用量設定には注意を要する。

## 投与方法

Mozobilは皮下注射用であり、各バイアルは使い捨て用である。

投与前にバイアルを微粒子状物質や変色の有無について目視で確認し、微粒子状物質や変色がみられる場合は使用しないこと。Mozobilは保存料を含まない滅菌製剤であり、バイアル内容物の適切な皮下投与用シリンジへの移し替えは無菌操作で行うこと（第3.6項参照）。

## 4.3 禁忌

有効成分および第6.1項に示す添加物のいずれかに対する過敏症。

## 4.4 特別な警告および使用上の注意

### リンパ腫および多発性骨髄腫の患者での腫瘍細胞動員の可能性

腫瘍細胞を再注入する可能性があることによって生じる影響については、十分に検討されていない。

リンパ腫および多発性骨髄腫の患者で造血幹細胞動員の目的でG-CSFとの併用下でMozobilを投与すると、腫瘍細胞が骨髄から放出されて、白血球アフェレーシス製剤に混ざってしまうおそれがある。理論上の腫瘍細胞動員リスクの臨床的な重要性は完全には解明されていない。非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫の患者を対象にした臨床試験では、plerixaforによる腫瘍細胞動員はみられなかった。

### 白血病患者における腫瘍細胞動員

適用外使用プログラム（compassionate use programme）で、急性骨髄性白血病および形質細胞性白血病の患者にMozobilとG-CSFを投与したとき、血中白血病細胞数の増加がみられる患者がいた。造血幹細胞動員の目的で投与したplerixaforにより、白血病細胞が動員されてアフェレーシス製剤に混ざってしまうおそれがある。したがって、白血病患者では造血幹細胞の動員や採取のためにplerixaforを投与することは推奨されない。

## 血液学的作用

### 白血球増加症

Mozobil+G-CSFを併用すると血中の各白血球や造血幹細胞が増加する。Mozobil投与中は

白血球数のモニタリングを行うこと。末梢血中好中球数が $50 \times 10^9/L$ を上回る患者にMozobilを投与する際は、臨床的に判断すること。

#### 血小板減少症

血小板減少症はアフェレーシスの合併症として知られており、Mozobil投与中の患者でもみられている。Mozobil投与とアフェレーシスを受けている患者では必ず、血小板数のモニタリングを行うこと。

#### アレルギー反応

Mozobilにより蕁麻疹、眼窩周囲腫脹、呼吸困難、低酸素症などの皮下注射に関連する潜在的な全身反応が発現することは少なかった（第4.8章参照）。症状は治療（抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド、ハイドレーション、酸素補給など）に奏功、あるいは自然に消失した。アナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応の例は、全世界の市販後使用経験で報告されている。このような反応が発現する可能性があるため、適切な注意を要する。

#### 血管迷走神経性反応

皮下注射後には血管迷走神経性反応、起立性低血圧、失神が起こり得る（第4.8項参照）。このような反応が発現する可能性があるため、適切な注意を要する。

#### 脾腫

非臨床試験で、ラットにplerixaforをヒトにおける推奨用量より約4倍高い用量で長期間（2～4週間）連日皮下投与したとき、髄外造血に伴う脾臓重量の絶対的および相対的な増加がみられた。

Plerixaforが患者の脾臓の大きさに与える影響については、臨床試験で特別には評価されていない。plerixafor+G-CSF併用による脾腫大の可能性は否定できない。G-CSFの投与後に脾破裂が発現した例は非常にまれであるため、MozobilとG-CSFの併用中に左上腹部痛と肩甲骨部痛または肩痛が報告された場合には、脾臓の状態を評価すること。

#### ナトリウム

Mozobilのナトリウム含有量は投与1回あたり1 mmol（23 mg）未満であり、「ナトリウムフリー」と言える。

### 4.5 薬物等との相互作用

相互作用試験は実施されていない。*In vitro*試験で、plerixaforはCYP P450酵素の代謝を受けず、またCYP P450酵素を阻害することも誘発することもなかった。*In vitro*試験で、plerixaforはP糖蛋白の基質としても阻害剤としても作用しなかった。

非ホジキンリンパ腫患者を対象にした臨床試験で、plerixafor+G-CSFの動員レジメンにリトキシマブを追加しても、患者の安全性やCD34+細胞の動員に影響はなかった。

#### 4.6 受（授）胎能、妊娠および授乳

##### 妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、投与期間中有効な避妊法を採らなければならない。

##### 妊娠

妊婦を対象にplerixaforの投与に関する十分なデータはない。

薬力学上の作用機序に基づく、妊娠中にplerixaforを投与すると先天奇形をきたすことが示唆される。動物試験で催奇形性が示されている（第5.3項参照）。当該女性の臨床状態からplerixaforの投与が必須とされない限り、妊娠中にMozobilを投与しないこと。

##### 授乳

Plerixaforがヒトの母乳へ排泄されるか否かは不明である。授乳を受ける乳児に対するリスクは否定できない。Mozobil投与中は授乳を中止すること。

##### 受（授）胎能

Plerixaforが男性および女性の受（授）胎能に与える影響は不明である（第5.3項参照）。

#### 4.7 運転能力および機械操作能力に及ぼす影響

Mozobilは運転能力及び機械操作能力に影響を及ぼす可能性がある。浮動性めまい、疲労、血管迷走神経性反応がみられた患者がいるため、運転や機械操作を行う際には注意するよう患者を指導する。

#### 4.8 副作用

##### 安全性プロファイルの要約

リンパ腫および多発性骨髄腫の患者におけるMozobil+G-CSF併用の安全性データは、第III

相プラセボ対照試験2試験（301例）および第II相非対照試験10試験（242例）から得られている。患者は多くの場合、plerixafor 1日0.24 mg/kgの用量で皮下投与を受けた。これらの試験では、plerixaforを1～7日間（中央値2日間）連日投与した。

非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫の患者を対象にした第III相試験2試験（AMD3100-3101試験およびAMD3100-3102試験）では、合計301例がMozobil+G-CSF群で、292例がプラセボ+G-CSF群で治療を受けた。G-CSF 10 µg/kgは、plerixaforまたはプラセボの投与の4日間前から毎朝連日投与し、アフェレーシス実施の朝にも投与した。造血幹細胞動員およびアフェレーシス実施中（移植準備のための化学療法/除去処置の前）に発現し、プラセボ+G-CSF群よりMozobil+G-CSF群の方で発現頻度が高く、Mozobilを投与した患者の1%以上に発現し、かつ関連性ありと報告された副作用を、表1に示す。

移植準備のための化学療法/除去処置から移植の12ヵ月後までの期間の副作用発現率には、治療群間に有意な差は認められなかった。

副作用一覧

副作用を各器官別大分類に分けて発現頻度別に一覧にする。発現頻度の定義は、非常に多い（1/10例以上）、多い（1/100例以上1/10例未満）、少ない（1/1,000例以上1/100例未満）、まれ（1/10,000例以上1/1,000例未満）、非常にまれ（1/10,000例未満）、不明（得られているデータからは推定不能）とする。

表1：第III相試験の動員およびアフェレーシス実施中に発現し、プラセボよりMozobilの方で発現頻度が高く、かつMozobilとの関連性があるとされた副作用

免疫系障害	
少ない	アレルギー反応*  アナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー反応（第 4.4 項参照）**
精神障害	
多い	不眠症
少ない	異常な夢、悪夢



神経系障害	
多い	浮動性めまい、頭痛
胃腸障害	
非常に多い	下痢、悪心
多い	嘔吐、腹痛、胃不快感、消化不良、腹部膨満、便秘、放屁、口の間覚鈍麻、口内乾燥
皮膚および皮下組織障害	
多い	多汗症、紅斑
筋骨格系および結合組織障害	
多い	関節痛、筋骨格痛
一般・全身障害および投与部位の状態	
非常に多い	注射／注入部位反応
多い	疲労、倦怠感

\*表中のアレルギ－反応の発現頻度は腫瘍試験（679例）で発現した副作用に基づくものである。事象は蕁麻疹（2例）、眼窩周囲腫脹（2例）、呼吸困難（1例）、低酸素症（1例）であり、複数の事象が発現した例もあった。これらの事象はMozobil投与後約30分以内に発現し、概ね軽度～中等度であった。

\*\* 市販後使用経験より

第Ⅲ相比較対照試験および非対照試験（造血幹細胞動員のためのMozobil単剤療法の第Ⅱ相試験を含む）でMozobilを投与したリンパ腫および多発性骨髄腫の患者から報告された副作用は類似していた。腫瘍患者でみられた副作用の発現率に、疾患、年齢または性別による有意な差は認められなかった。

#### 個々の副作用について

##### 心筋梗塞

臨床試験では、腫瘍患者679例中7例でplerixafor+G-CSFによる造血幹細胞動員後に心筋梗塞が発現した。すべての事象がMozobil最終投与の14日後以降に発現した。また、適用外使用プログラムでは女性腫瘍患者2例でplerixafor+G-CSFによる造血幹細胞動員後に心筋梗塞が発現した。このうち1事象はMozobil最終投与の4日後に発現した。9例中8例では時間的関連性がないこと、ならびに心筋梗塞が発現した患者のリスクプロファイルを考慮すると、G-CSFも併用していたこれらの患者で発現した心筋梗塞において、Mozobilが独立したリスクであるとは示唆されない。

#### 白血球増加症

第Ⅲ相試験でMozobilを投与した患者の7%およびプラセボを投与した患者の1%で、アフエレーシスの前日または当日に白血球数が $100 \times 10^9/L$ 以上になった。白血球停滞の合併症や臨床症状はみられなかった。

#### 血管迷走神経性反応

腫瘍患者および健康志願者を対象にしたMozobilの臨床試験で、plerixaforを0.24 mg/kg以下の用量で皮下投与した後に血管迷走神経性反応（起立性低血圧、失神）が発現した被験者は1%未満であった。これらの事象の大多数はMozobil投与から1時間以内に発現した。

#### 胃腸障害

腫瘍患者を対象にしたMozobilの臨床試験で、下痢、悪心、嘔吐、腹痛などの重度の胃腸事象の報告はまれであった。

#### 錯感覚

錯感覚は、疾患に複数の介入を行った後に自家移植を受けた腫瘍患者で頻繁にみられる。第Ⅲ相プラセボ対象試験での錯感覚の発現率は、plerixafor群およびプラセボ群で、それぞれ20.6%および21.2%であった。

#### 高齢患者

Plerixaforのプラセボ対照臨床試験2試験では、24%の患者が65歳以上であった。これらの高齢患者をより若年の患者と比較したところ、副作用の発現率に顕著な差は認められなかった。

#### 因果関係が否定できない副作用の報告

医薬品の承認を受けた後には、因果関係が否定できない副作用の報告が重要であり、医

薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能になる。因果関係が否定できない副作用を認めた場合、医療従事者は、付録Vの各国の報告制度（National Reporting System）に則って報告することが求められる。

## 4.9 過量投与

これまでに過量投与例の報告はない。推奨用量を超える用量（最大0.48 mg/kg）における限定的なデータによると、胃腸障害、血管迷走神経性反応、起立性低血圧、失神の発現頻度が高くなるおそれがある。

## 5. 薬理特性

### 5.1 薬力学的特性

薬剤クラス（Pharmacotherapeutic group）：その他の免疫刺激薬、ATCコード：L03AX16

#### 作用機序

PlerixaforはCXCケモカイン受容体4（CXCR4）の選択的可逆的遮断薬であるビスイクロム誘導体であり、CXCL12とも呼ばれる天然のリガンド（cognate ligand）であるストローマ細胞由来因子1 $\alpha$ （SDF-1 $\alpha$ ）の結合を阻害する。Plerixaforによる白血球増加症や血中造血前駆細胞数の増加は、この天然のリガンドのCXCR4への結合が阻害される結果生じると考えられており、このため全身の血中に成熟細胞や多能性細胞が認められるようになる。Plerixaforによって動員されたCD34+細胞が機能すると、生着可能となり、長期にわたる再増殖能が得られる。

#### 薬力学的作用

健康志願者にplerixaforを単剤投与した薬力学試験では、CD34+細胞の動員ピークは投与後6～9時間にみられた。患者を対象にした試験と同一の用量レジメンで健康志願者にplerixafor+G-CSFを併用投与した薬力学試験では、末梢血中CD34+細胞数の持続的な増加はplerixafor投与後の4～18時間にみられ、10～14時間が増加のピークであった。

#### 臨床上の有効性および安全性

第Ⅲ相ランダム化比較対象試験2試験では、非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫の患者を対象に、アフエレーシスに先立ち、Mozobil 0.24 mg/kgまたはプラセボを毎夕投与した。G-CSF 10  $\mu$ g/kgは、plerixaforまたはプラセボの初回投与の4日前から毎朝投与し、各アフエレーシス実施日の朝にも投与した。所定日数以内のkgあたりのCD34+細胞数の至適値（ $5 \times 10^6$ もしくは $6 \times 10^6$ /kg）または最小値（ $2 \times 10^6$ /kg）と生着成功から成る主要複合評価項目を

表2および表4に示す。kgあたりの至適CD34+細胞数に達した患者の割合をアフェレーシス実施日別に表3及び表5に示す。

**表2. AMD3100-3101試験：有効性の結果－非ホジキンリンパ腫患者におけるCD34+細胞動員**

有効性評価項目 <sup>b</sup>	Mozobil+G-CSF F (150 例)	プラセボ +G-CSF (148 例)	p 値 <sup>a</sup>
アフェレーシス実施期間中（最長 4 日間）に細胞数が $5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となり、かつ生着に成功した患者	86 (57.3%)	28 (18.9%)	<0.001
アフェレーシス実施期間中（最長 4 日間）に細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となり、かつ生着に成功した患者	126 (84.0%)	64 (43.2%)	< 0.001

<sup>a</sup> p値はPearsonのカイ二乗検定により算出

<sup>b</sup> アフェレーシス実施期間中（最長4日間）に細胞数が $5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった患者はプラセボ+G-CSF（29例、19.6%）よりMozobil+G-CSF（89例、59.3%）の方が統計学的に有意に多かった（ $p<0.001$ ）。アフェレーシス実施期間中（最長4日間）に細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった患者はプラセボ+G-CSF（70例、47.3%）よりMozobil+G-CSF（130例、86.7%）の方が統計学的に有意に多かった（ $p<0.001$ ）。

**表3. AMD3100-3101試験：CD34+細胞数が $5 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった非ホジキンリンパ腫患者の割合（アフェレーシス実施日別）**

実施日	Mozobil+G-CSF 群での割合 <sup>a</sup> (147 例 <sup>b</sup> )	プラセボ+G-CSF 群での割合 <sup>a</sup> (142 例 <sup>b</sup> )
1	27.9%	4.2%
2	49.1%	14.2%
3	57.7%	21.6%
4	65.6%	24.2%

<sup>a</sup> 割合はKaplan Meier法により算出

<sup>b</sup> 少なくとも1日アフエレーシスを受けたすべての患者を含める

表4. AMD3100-3102試験：有効性の結果－多発性骨髄腫患者におけるCD34+細胞動員

有効性評価項目 <sup>b</sup>	Mozobil+G-CSF F (148 例)	プラセボ +G-CSF (154 例)	p 値 <sup>a</sup>
アフエレーシス実施期間中（最長 2 日間） に細胞数が $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上となり、かつ生着 に成功した患者	104 (70.3%)	53 (34.4%)	<0.001

<sup>a</sup> p値はベースラインの血小板数で層別化したCochran-Mantel-Haenszel統計量を用いて算出

<sup>b</sup> アフエレーシス実施期間中（最長2日間）に細胞数が $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった患者はプラセボ+G-CSF（53例、34.4%）よりMozobil+G-CSF（106例、71.6%）の方が統計学的に有意に多かった（ $p<0.001$ ）。アフエレーシス実施期間中（最長4日間）に細胞数が $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった患者はプラセボ+G-CSF（79例、51.3%）よりMozobil+G-CSF（112例、75.7%）の方が統計的に有意に多かった（ $p<0.001$ ）。アフエレーシス実施期間中（最長4日間）に細胞数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった患者はプラセボ+G-CSF（136例、88.3%）よりMozobil+G-CSF（141例、95.3%）の方が統計学的に有意に多かった（ $p=0.031$ ）。

表5. AMD3100-3102試験 – CD34+細胞数が $6 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になった多発性骨髄腫患者の割合（アフエレーシス実施日別）

実施日	Mozobil+G-CSF 群での割合 <sup>a</sup> (144 例 <sup>b</sup> )	プラセボ+G-CSF 群での割合 <sup>a</sup> (150 例 <sup>b</sup> )
1	54.2%	17.3%
2	77.9%	35.3%
3	86.8%	48.9%
4	86.8%	55.9%

<sup>a</sup> 割合はKaplan Meier法により算出

<sup>b</sup> 少なくとも1日アフエレーシスを受けたすべての患者を含める

#### 救済治療を受けた患者

AMD3100-3101試験では、十分な数のCD34+細胞を動員できず移植を受けることができなかった62例（Mozobil+G-CSF群10例、プラセボ+G-CSF群52例）が、非盲検下でMozobil+G-CSFによる救済治療を受けた。このうち55%（62例中34例）でCD34+細胞動員数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になり生着に成功した。AMD3100-3102試験では、7例（すべてプラセボ+G-CSF群）が救済治療を受けた。このうち100%（7例中7例）でCD34+細胞動員数が $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上になり生着に成功した。

移植する造血幹細胞数は治験責任医師が決定し、採取した造血幹細胞のすべてが移植されなかったこともあった。第III相試験で移植を受けた患者での好中球生着までの期間の中央値（10～11日）、血小板生着までの期間の中央値（18～20日）、移植の12ヵ月後までの移植細胞の耐久性は、Mozobil群とプラセボ群とで同様であった。

非ホジキンリンパ腫、ホジキン病または多発性骨髄腫の患者を対象にした補足的な第II相試験（アフエレーシス実施前にplerixafor 0.24 mg/kgを夕方または朝に投与）の動員データおよび生着データは、第III相試験のこれらのデータと同様であった。

プラセボ対照試験で、初回アフエレーシスの前日から初回アフエレーシスの直前までの24時間の末梢血中CD34+細胞数（ $\mu\text{L}$ あたり）の増加率（倍率）を評価した（表6）。この24時間中、アフエレーシス実施の10～11時間前にplerixafor 0.24 mg/kgまたはプラセボの初回投与を行った。

表6. Mozobil投与後の末梢血中CD34+細胞数の増加率（倍率）

試験	Mozobil+G-CSF		プラセボ+G-CSF	
	中央値	平均（標準偏差）	中央値	平均（標準偏差）
AMD3100-3101	5.0	6.1 (5.4)	1.4	1.9 (1.5)
AMD3100-3102	4.8	6.4 (6.8)	1.7	2.4 (7.3)

## 小児集団

悪性疾患に対する化学療法による骨髄抑制に自家造血幹細胞移植を要する0～1歳児を対象にした試験の結果の欧州医薬品庁への提出義務は、Mozobilでは免除されている（小児への投与についての情報は第4.2項参照）。

悪性疾患に対する化学療法による骨髄抑制に自家造血幹細胞移植を要する1～18歳児を対象にした試験の結果の欧州医薬品庁への提出義務は、Mozobilでは保留されている（小児への投与についての情報は第4.2項参照）。

## 5.2 薬物動態の特性

リンパ腫および多発性骨髄腫の患者にG-CSF（10 µg/kg 1日1回連日4日間）による前治療に続けて臨床用量である0.24 mg/kgを投与したときのplerixaforの薬物動態を評価した。

### 吸収

Plerixaforは皮下注射後速やかに吸収され、約30～60分後（ $t_{\max}$ ）に最大濃度に達する。患者に4日間のG-CSFによる前治療に続けて0.24 mg/kgを皮下投与したときのplerixaforの最大血漿濃度（ $C_{\max}$ ）および全身曝露量（ $AUC_{0-24}$ ）は、それぞれ $887 \pm 217$  ng/mLおよび $4337 \pm 922$  ng·hr/mLであった。

### 分布

Plerixaforのヒト血漿蛋白結合率は中等度で最大58%である。ヒトにおけるplerixaforのみかけの分布容積は0.3 L/kgであり、これはplerixaforが主に血管外液腔（これに限定されない）に分布することを示すものである。

### 代謝

Plerixaforは、ヒト肝ミクロソームまたはヒト初代幹細胞を用いた*in vitro*で代謝されず、また主要な薬剤代謝酵素であるCYP450酵素（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5）に対する*in vitro*阻害作用も示さない。ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験で、plerixaforはCYP1A2、CYP2B6、CYP3A4の酵素を誘発しない。これらの知見から、plerixaforは、P450が寄与する薬物間相互作用に関与する可能性は低いことが示唆される。

### 排泄

Plerixaforは主に尿中に排泄される。腎機能が正常な健康志願者に用量0.24 mg/kgで投与したとき、投与24時間後までに投与量の約70%が未変化体で尿中に排泄された。血漿からの消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は3～5時間である。MDCKIIおよびMDCKII-MDR1の細胞モデルを用いた*in vitro*試験で、plerixaforはP糖蛋白の基質または阻害薬として作用しなかった。

## 特殊集団

### 腎機能障害

腎機能障害の程度が様々な被験者にplerixafor 0.24 mg/kgを単回投与したとき、クリアランスはクレアチニンクリアランス (CrCl) と正比例して小さくなった。PlerixaforのAUC<sub>0-24</sub>平均値は、腎機能障害が軽度 (CrCl 51～80 mL/分)、中等度 (CrCl 31～50 mL/分)、高度 (CrCl 30 mL/分以下) の被験者で、それぞれ5410、6780、6990 ng·hr/mLであり、腎機能が正常 (5070 ng·hr/mL) な健康被験者でみられた曝露量より大きかった。C<sub>max</sub>は腎機能障害の影響を受けなかった。

### 性別

母集団薬物動態解析で、plerixaforの薬物動態は性別の影響を受けないことが示された。

### 高齢者

母集団薬物動態解析で、plerixaforの薬物動態は年齢の影響を受けないことが示された。

## 小児集団

小児患者での薬物動態データは少ない。

## 5.3 非臨床安全性データ

ラットおよびマウスを用いた単回皮下投与試験の結果から、plerixaforは一過性だが高度の神経筋作用 (非協調運動)、鎮静様作用 (自発行動の低下)、呼吸困難、腹臥位/側臥位、筋痙攣を誘発することがあることが示された。これらに加え、動物を用いた複数の反復投与試験で共通してみられたplerixaforの作用には、ラットおよびイヌにおける血中白血球数増加、尿中カルシウム排泄量増加および尿中マグネシウム排泄量増加、ラットにおける脾臓重量のわずかな増加、イヌにおける下痢および頻脈などがあった。ラットやイヌで肝臓および脾臓に髄外造血を示す組織病理所見がみられた。ヒトにおける臨床曝露量と同等かまたはわずかに大きい全身曝露量で、これらの所見のうち1所見以上が認められることは珍しい。



一般的な*in vitro*受容体活性スクリーニング試験では、ヒトにおける最大全身曝露量より数倍高い濃度（5 µg/mL）で、中枢神経系や末梢神経系のシナプス前神経終末に主に存在する多様な受容体（N型カルシウムチャネル、カリウムSK<sub>CA</sub>チャネル、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体、ムスカリン性アセチルコリンM<sub>1</sub>受容体およびM<sub>2</sub>受容体、アドレナリンα<sub>1B</sub>受容体およびα<sub>2C</sub>受容体、ニューロペプチドY/Y<sub>1</sub>受容体、ポリアミンが関与するNMDA型グルタミン酸受容体）に、plerixaforは中等度～高い結合親和性を有することが示された。これらの所見の臨床上の重大性は不明である。

ラットにplerixaforを静脈内投与した安全性薬理試験では、ヒトにおける臨床曝露量をわずかに上回る全身用量で、呼吸器系および心臓への抑制作用が示された。一方、皮下投与では、より高い全身曝露量を除き、呼吸器系および心血管系への影響はみられなかった。

SDF-1αおよびCXCR4は、胚-胎児発達に大きく関わっている。Plerixaforは、ラットおよびウサギで吸収の増加、胎児体重の減少、骨格発達の遅滞、胎児異常の増加をきたすことが示されている。また、動物モデルのデータから、SDF-1αおよびCXCR4は胎児の造血、血管新生および小脳発達も調節することが示唆されている。ラットやウサギに投与した催奇形作用の無毒性量での全身曝露量は、患者に治療用量を投与したときにみられる全身曝露量と同等かより小さかった。薬力学上の作用機序を考慮すると、催奇形性を有する可能性がある。

ラットを用いた分布試験では、雄に単回投与または7日間連日反復投与した2週間後、および雌に7日間連日反復投与した2週間後に、生殖器（精巣、卵巣、子宮）で放射線標識したplerixafor濃度が検出された。組織からの排出速度は緩徐であった。非臨床試験では、plerixaforが雄の授胎能、雌の受胎能、出生後の発達に与える潜在的な影響の評価は行われていない。

Plerixaforの癌原性試験は実施されていない。十分な遺伝毒性試験バッテリーを実施したところ、plerixaforに遺伝毒性は認められなかった。

非ホジキンリンパ腫、神経膠芽腫、髄芽腫、急性リンパ芽球性白血病の*in vivo*モデルに間欠投与したとき、plerixaforは腫瘍の増殖を抑制した。Plerixaforを28日間持続投与したとき、非ホジキンリンパ腫の増殖の亢進が認められた。ヒトではplerixaforの予定投与期間は短いため、この作用に伴う潜在的なリスクは低いと考えられる。

## 6. 製剤の詳細

### 6.1 添加物一覧

塩化ナトリウム

濃塩酸（pH調整剤）

水酸化ナトリウム（pH調整剤）

注射用水

## 6.2 配合禁忌

適合性試験を実施していないため、本薬は他の医薬製品と混合してはならない。

## 6.3 有効期間

### バイアル開封前

3年間。

### バイアル開封後

微生物学的見地から、開封後は直ちに本薬を使用すること。直ちに使用しない場合、使用中の保管期間や保管条件については使用者の責任となる。

## 6.4 保管に関する特別な注意

本薬を特別な保管条件下で保管する必要はない。

## 6.5 容器の性質および含量

透明な第1種（Type I）ガラス製の2 mLバイアルであり、クロロブチル/ブチルゴム製の栓にアルミニウム製の封を貼付し、さらにプラスチック製のフリップオフキャップを被せている。バイアル1本に液剤1.2 mLが充填されている。

1箱はバイアル1本入りである。

## 6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の本薬や廃棄物は地域の要件に従い廃棄する。

## 7. 市販承認取得者

Genzyme Europe B.V.社、オランダ、Naarden、Gooimeer 10, NL-1411 DD

## 8. 市販承認番号

EU/1/09/537/001

**9. 初回承認日または承認更新日**

初回承認日：2009年7月31日

最新の承認更新日：2014年7月31日

**10. 本文の改訂日**

本薬に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> から入手可能である。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use MOZOBIL safely and effectively. See full prescribing information for MOZOBIL.

**MOZOBIL (plerixafor) Injection, for subcutaneous use**

**Initial U.S. Approval: 2008**

### -----RECENT MAJOR CHANGES-----

Dosage and Administration (2.1, 2.3)

08/2015

### -----INDICATIONS AND USAGE-----

Mozobil, a hematopoietic stem cell mobilizer, is indicated in combination with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) to mobilize hematopoietic stem cells (HSCs) to the peripheral blood for collection and subsequent autologous transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. (1)

### -----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

- Initiate Mozobil treatment after the patient has received G-CSF once daily for 4 days. (2.1)
- Repeat Mozobil dose up to 4 consecutive days. (2.1)
- Dose based on patient weight
  - ≤ 83 kg: 20 mg dose or select dose based on 0.24 mg/kg actual body weight. (2.1)
  - > 83 kg: select dose based on 0.24 mg/kg actual body weight. (2.1)
- Administer by subcutaneous injection approximately 11 hours prior to initiation of apheresis. (2.1)
- Renal impairment: If creatinine clearance is ≤ 50 mL/min, decrease dose by one-third to 0.16 mg/kg. (2.3)

### -----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

- Single-use vial containing 1.2 mL of a 20 mg/mL solution. (3)

### -----CONTRAINDICATIONS-----

- History of hypersensitivity to Mozobil. (4)

### -----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Anaphylactic shock and Serious Hypersensitivity Reactions have occurred. Monitor patients during and after completion of Mozobil administration. (5.1)
- Tumor Cell Mobilization in Leukemia Patients: Mozobil may mobilize leukemic cells and should not be used in leukemia patients. (5.2)
- Hematologic Effects: Increased circulating leukocytes and decreased platelet counts have been observed. Monitor blood cell counts and platelet counts during Mozobil use. (5.3)
- Potential for Tumor Cell Mobilization: Tumor cells may be released from marrow during HSC mobilization with Mozobil and G-CSF. Effect of reinfusion of tumor cells is unknown. (5.4)
- Potential for Splenic Rupture: Evaluate patients who report left upper abdominal and/or scapular or shoulder pain. (5.5)
- Embryo-fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise women not to become pregnant when taking Mozobil. (5.6, 8.1)

### -----ADVERSE REACTIONS-----

Most common adverse reactions (≥ 10%): diarrhea, nausea, fatigue, injection site reactions, headache, arthralgia, dizziness, and vomiting. (6)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genzyme Corporation at 1-877-4MOZOBIL or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION**

**Revised: 08/2015**

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage and Administration

2.2 Recommended Concomitant Medications

2.3 Dosing in Renal Impairment

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylactic shock and Hypersensitivity reactions

5.2 Tumor Cell Mobilization in Leukemia Patients

5.3 Hematologic Effects

5.4 Potential for Tumor Cell Mobilization

5.5 Splenic Enlargement and Potential for Rupture

5.6 Embryo-fetal Toxicity

### 6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trial Experience

6.2 Post-marketing Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

### 10 OVERDOSAGE

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

### 14 CLINICAL STUDIES

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

Mozobil<sup>®</sup> (plerixafor injection) is indicated in combination with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) to mobilize hematopoietic stem cells (HSCs) to the peripheral blood for collection and subsequent autologous transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and multiple myeloma (MM).

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Recommended Dosage and Administration

Vials should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration and should not be used if there is particulate matter or if the solution is discolored.

Begin treatment with Mozobil after the patient has received G-CSF once daily for four days. [see *Dosage and Administration* (2.2)] Administer Mozobil approximately 11 hours prior to initiation of each apheresis for up to 4 consecutive days.

The recommended dose of Mozobil by subcutaneous injection is based on body weight:

- 20 mg fixed dose or 0.24 mg/kg of body weight for patients weighing  $\leq 83$  kg. [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]
- 0.24 mg/kg of body weight for patients weighing  $>83$  kg.

Use the patient's actual body weight to calculate the volume of Mozobil to be administered. Each vial delivers 1.2 mL of 20 mg/mL solution, and the volume to be administered to patients should be calculated from the following equation:

$$0.012 \times \text{patient's actual body weight (in kg)} = \text{volume to be administered (in mL)}$$

In clinical studies, Mozobil dose has been calculated based on actual body weight in patients up to 175% of ideal body weight. Mozobil dose and treatment of patients weighing more than 175% of ideal body weight have not been investigated.

Based on increasing exposure with increasing body weight, the Mozobil dose should not exceed 40 mg/day. [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]

#### 2.2 Recommended Concomitant Medications

Administer daily morning doses of G-CSF 10 micrograms/kg for 4 days prior to the first evening dose of Mozobil and on each day prior to apheresis. [see *Clinical Studies* (14)]

#### 2.3 Dosing in Renal Impairment

In patients with moderate and severe renal impairment (estimated creatinine clearance ( $CL_{CR}$ )  $\leq 50$  mL/min), reduce the dose of Mozobil by one-third based on body weight category as shown in Table 1. If  $CL_{CR}$  is  $\leq 50$  mL/min the dose should not exceed 27 mg/day, as the mg/kg-based dosage results in increased plerixafor exposure with increasing body weight. [see *Clinical Pharmacology* (12.3)] Similar systemic exposure is predicted if the dose is reduced by one-third

in patients with moderate and severe renal impairment compared with subjects with normal renal function. [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]

**Table 1: Recommended Dosage of Mozobil in Patients with Renal Impairment**

Estimated Creatinine Clearance (mL/min)	Dose	
	Body Weight ≤ 83 kg	Body Weight > 83 kg and < 160 kg
> 50	20 mg or 0.24 mg/kg once daily	0.24 mg/kg once daily (not to exceed 40 mg/day)
≤ 50	13 mg or 0.16 mg/kg once daily	0.16 mg/kg once daily (not to exceed 27 mg/day)

The following (Cockcroft-Gault) formula may be used to estimate CL<sub>CR</sub>:

Males:

$$\text{Creatinine clearance (mL/min)} = \frac{\text{weight (kg)} \times (140 - \text{age in years})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

Females:

$$\text{Creatinine clearance (mL/min)} = 0.85 \times \text{value calculated for males}$$

There is insufficient information to make dosage recommendations in patients on hemodialysis.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use vial containing 1.2 mL of a 20 mg/mL solution.

### 4 CONTRAINDICATIONS

History of hypersensitivity to Mozobil [see *Warnings and Precautions* (5.1)]. Anaphylactic shock has occurred with use of Mozobil.

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Anaphylactic shock and Hypersensitivity reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic-type reactions, some of which have been life-threatening with clinically significant hypotension and shock have occurred in patients receiving Mozobil [see *Adverse Reactions* (6.2)]. Observe patients for signs and symptoms of hypersensitivity during and after Mozobil administration for at least 30 minutes and until clinically stable following completion of each administration. Only administer Mozobil when personnel and therapies are immediately available for the treatment of anaphylaxis and other hypersensitivity reactions.

In clinical studies, mild or moderate allergic reactions occurred within approximately 30 minutes after Mozobil administration in less than 1% of patients [see *Adverse Reactions* (6.1)].

#### 5.2 Tumor Cell Mobilization in Leukemia Patients

For the purpose of HSC mobilization, Mozobil may cause mobilization of leukemic cells and subsequent contamination of the apheresis product. Therefore, Mozobil is not intended for HSC mobilization and harvest in patients with leukemia.

### **5.3 Hematologic Effects**

#### ***Leukocytosis***

Administration of Mozobil in conjunction with G-CSF increases circulating leukocytes as well as HSC populations. Monitor white blood cell counts during Mozobil use. *[see Adverse Reactions (6.1)]*

#### ***Thrombocytopenia***

Thrombocytopenia has been observed in patients receiving Mozobil. Monitor platelet counts in all patients who receive Mozobil and then undergo apheresis.

### **5.4 Potential for Tumor Cell Mobilization**

When Mozobil is used in combination with G-CSF for HSC mobilization, tumor cells may be released from the marrow and subsequently collected in the leukapheresis product. The effect of potential reinfusion of tumor cells has not been well-studied.

### **5.5 Splenic Enlargement and Potential for Rupture**

Higher absolute and relative spleen weights associated with extramedullary hematopoiesis were observed following prolonged (2 to 4 weeks) daily plerixafor SC administration in rats at doses approximately 4-fold higher than the recommended human dose based on body surface area. The effect of Mozobil on spleen size in patients was not specifically evaluated in clinical studies. Evaluate individuals receiving Mozobil in combination with G-CSF who report left upper abdominal pain and/or scapular or shoulder pain for splenic integrity.

### **5.6 Embryo-fetal Toxicity**

Mozobil may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Plerixafor is teratogenic in animals. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using Mozobil. Advise women of childbearing potential to avoid becoming pregnant while receiving treatment with Mozobil. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. *[see Use In Specific Populations (8.1)]*

## **6 ADVERSE REACTIONS**

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Anaphylactic shock and hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Potential for tumor cell mobilization in leukemia patients *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Increased circulating leukocytes and decreased platelet counts *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Potential for tumor cell mobilization *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Potential for splenic enlargement *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

## 6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The most common adverse reactions ( $\geq 10\%$ ) reported in patients who received Mozobil in conjunction with G-CSF regardless of causality and more frequent with Mozobil than placebo during HSC mobilization and apheresis were diarrhea, nausea, fatigue, injection site reactions, headache, arthralgia, dizziness, and vomiting.

Safety data for Mozobil in combination with G-CSF were obtained from two randomized placebo-controlled studies (301 patients) and 10 uncontrolled studies (242 patients). Patients were primarily treated with Mozobil at daily doses of 0.24 mg/kg SC. Median exposure to Mozobil in these studies was 2 days (range 1 to 7 days).

In the two randomized studies in patients with NHL and MM, a total of 301 patients were treated in the Mozobil and G-CSF group and 292 patients were treated in the placebo and G-CSF group. Patients received daily morning doses of G-CSF 10 micrograms/kg for 4 days prior to the first dose of Mozobil 0.24 mg/kg SC or placebo and on each morning prior to apheresis. The adverse reactions that occurred in  $\geq 5\%$  of the patients who received Mozobil regardless of causality and were more frequent with Mozobil than placebo during HSC mobilization and apheresis are shown in Table 2.

**Table 2: Adverse Reactions in  $\geq 5\%$  of Non-Hodgkin's Lymphoma and Multiple Myeloma Patients Receiving Mozobil® and More Frequent than Placebo During HSC Mobilization and Apheresis**

	Percent of Patients (%)					
	Mozobil® and G-CSF (n = 301)			Placebo and G-CSF (n = 292)		
	All Grades <sup>a</sup>	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
<b>Gastrointestinal disorders</b>						
Diarrhea	37	< 1	0	17	0	0
Nausea	34	1	0	22	0	0
Vomiting	10	< 1	0	6	0	0
Flatulence	7	0	0	3	0	0
<b>General disorders and administration site conditions</b>						
Injection site reactions	34	0	0	10	0	0
Fatigue	27	0	0	25	0	0
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>						
Arthralgia	13	0	0	12	0	0
<b>Nervous system disorders</b>						
Headache	22	< 1	0	21	1	0
Dizziness	11	0	0	6	0	0
<b>Psychiatric disorders</b>						



Insomnia	7	0	0	5	0	0
----------	---	---	---	---	---	---

<sup>a</sup>Grades based on criteria from the World Health Organization (WHO)

In the randomized studies, 34% of patients with NHL or MM had mild to moderate injection site reactions at the site of subcutaneous administration of Mozobil. These included erythema, hematoma, hemorrhage, induration, inflammation, irritation, pain, paresthesia, pruritus, rash, swelling, and urticaria.

Mild to moderate allergic reactions were observed in less than 1% of patients within approximately 30 min after Mozobil administration, including one or more of the following: urticaria (n = 2), periorbital swelling (n = 2), dyspnea (n = 1) or hypoxia (n = 1). Symptoms generally responded to treatments (e.g., antihistamines, corticosteroids, hydration or supplemental oxygen) or resolved spontaneously.

Vasovagal reactions, orthostatic hypotension, and/or syncope can occur following subcutaneous injections. In Mozobil oncology and healthy volunteer clinical studies, less than 1% of subjects experienced vasovagal reactions following subcutaneous administration of Mozobil doses  $\leq 0.24$  mg/kg. The majority of these events occurred within 1 hour of Mozobil administration. Because of the potential for these reactions, appropriate precautions should be taken.

Other adverse reactions in the randomized studies that occurred in < 5% of patients but were reported as related to Mozobil during HSC mobilization and apheresis included abdominal pain, hyperhidrosis, abdominal distention, dry mouth, erythema, stomach discomfort, malaise, hypoesthesia oral, constipation, dyspepsia, and musculoskeletal pain.

Hyperleukocytosis: In clinical trials, white blood cell counts of 100,000/mcL or greater were observed, on the day prior to or any day of apheresis, in 7% of patients receiving Mozobil and in 1% of patients receiving placebo. No complications or clinical symptoms of leukostasis were observed.

## 6.2 Post-marketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been reported from post-marketing experience with Mozobil. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

*Immune System Disorders:* Anaphylactic reactions, including anaphylactic shock

*Psychiatric disorders:* Abnormal dreams and nightmares

## 7 DRUG INTERACTIONS

Based on *in vitro* data, plerixafor is not a substrate, inhibitor or inducer of human cytochrome P450 isozymes. Plerixafor is not likely to be implicated in *in vivo* drug-drug interactions involving cytochrome P450s. At concentrations similar to what are seen clinically, plerixafor did not act as a substrate or inhibitor of P-glycoprotein in an *in vitro* study. [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### ***Pregnancy Category D***

##### *Risk Summary*

Mozobil may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Plerixafor is teratogenic in animals.

##### *Animal Data*

Plerixafor administered to pregnant rats induced embryo-fetal toxicities including fetal death, increased resorptions and post-implantation loss, decreased fetal weights, anophthalmia, shortened digits, cardiac interventricular septal defect, ringed aorta, globular heart, hydrocephaly, dilatation of olfactory ventricles, and retarded skeletal development. Embryo-fetal toxicities occurred mainly at a dose of 90 mg/m<sup>2</sup> (approximately 10 times the recommended human dose of 0.24 mg/kg when compared on a mg/m<sup>2</sup> basis or 10 times the AUC in subjects with normal renal function who received a single dose of 0.24 mg/kg).

### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether plerixafor is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Mozobil, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

### 8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Mozobil in pediatric patients have not been established in controlled clinical studies.

### 8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in controlled clinical studies of Mozobil, 24% were 65 and over, while 0.8% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Since plerixafor is mainly excreted by the kidney, no dose modifications are necessary in elderly individuals with normal renal function. In general, care should be taken in dose selection for elderly patients due to the greater frequency of decreased renal function with advanced age. Dosage adjustment in elderly patients with  $CL_{CR} \leq 50$  mL/min is recommended. [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.3)]

### 8.6 Renal Impairment

In patients with moderate and severe renal impairment ( $CL_{CR} \leq 50$  mL/min), reduce the dose of Mozobil by one-third to 0.16 mg/kg. [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.3)]

## 10 OVERDOSAGE

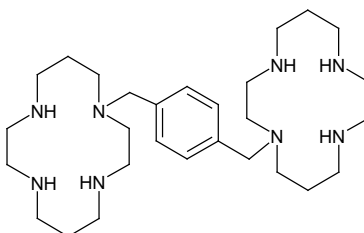
Based on limited data at doses above the recommended dose of 0.24 mg/kg SC, the frequency of gastrointestinal disorders, vasovagal reactions, orthostatic hypotension, and/or syncope may be higher.

## 11 DESCRIPTION

Mozobil (plerixafor injection) is a sterile, preservative-free, clear, colorless to pale yellow, isotonic solution for subcutaneous injection. Each mL of the sterile solution contains 20 mg of plerixafor. Each single-use vial is filled to deliver 1.2 mL of the sterile solution that contains 24 mg of plerixafor and 5.9 mg of sodium chloride in Water for Injection adjusted to a pH of 6.0 to 7.5 with hydrochloric acid and with sodium hydroxide, if required.

Plerixafor is a hematopoietic stem cell mobilizer with a chemical name 1, 1'-[1,4-phenylenebis (methylene)]-bis-1,4,8,11- tetraazacyclotetradecane. It has the molecular formula  $C_{28}H_{54}N_8$ . The molecular weight of plerixafor is 502.79 g/mol. The structural formula is provided in Figure 1.

**Figure 1: Structural Formula**



Plerixafor is a white to off-white crystalline solid. It is hygroscopic. Plerixafor has a typical melting point of 131.5 °C. The partition coefficient of plerixafor between 1-octanol and pH 7 aqueous buffer is < 0.1.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Plerixafor is an inhibitor of the CXCR4 chemokine receptor and blocks binding of its cognate ligand, stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ). SDF-1 $\alpha$  and CXCR4 are recognized to play a role in the trafficking and homing of human hematopoietic stem cells (HSCs) to the marrow compartment. Once in the marrow, stem cell CXCR4 can act to help anchor these cells to the marrow matrix, either directly via SDF-1 $\alpha$  or through the induction of other adhesion molecules. Treatment with plerixafor resulted in leukocytosis and elevations in circulating hematopoietic progenitor cells in mice, dogs and humans. CD34+ cells mobilized by plerixafor were capable of engraftment with long-term repopulating capacity up to one year in canine transplantation models.

### 12.2 Pharmacodynamics

Data on the fold increase in peripheral blood CD34+ cell count (cells/mcL) by apheresis day were evaluated in two placebo-controlled clinical studies in patients with NHL and MM (Study 1 and Study 2, respectively). The fold increase in CD34+ cell count (cells/mcL) over the 24-hour

period starting from the day prior to the first apheresis and ending the next morning just before the first apheresis is summarized in Table 3. During this 24-hour period, a single dose of Mozobil or placebo was administered 10 to 11 hours prior to apheresis.

**Table 3: Fold Increase in Peripheral Blood CD34+ Cell Count Following Pretreatment with G-CSF and Administration of Plerixafor**

Study	Mozobil® and G-CSF		Placebo and G-CSF	
	Median	Mean (SD)	Median	Mean (SD)
Study 1	5.0	6.1 (5.4)	1.4	1.9 (1.5)
Study 2	4.8	6.4 (6.8)	1.7	2.4 (7.3)

In pharmacodynamic studies of Mozobil in healthy volunteers, peak mobilization of CD34+ cells was observed between 6 and 9 hours after administration. In pharmacodynamic studies of Mozobil in conjunction with G-CSF in healthy volunteers, a sustained elevation in the peripheral blood CD34+ count was observed from 4 to 18 hours after plerixafor administration with a peak CD34+ count between 10 and 14 hours.

#### *QT/QTc Prolongation*

There is no indication of a QT/QTc prolonging effect of Mozobil in single doses up to 0.40 mg/kg. In a randomized, double-blind, crossover study, 48 healthy subjects were administered a single subcutaneous dose of plerixafor (0.24 mg/kg and 0.40 mg/kg) and placebo. Peak concentrations for 0.40 mg/kg Mozobil were approximately 1.8-fold higher than the peak concentrations following the 0.24 mg/kg single subcutaneous dose.

### **12.3 Pharmacokinetics**

The single-dose pharmacokinetics of plerixafor 0.24 mg/kg were evaluated in patients with NHL and MM following pre-treatment with G-CSF (10 micrograms/kg once daily for 4 consecutive days). Plerixafor exhibits linear kinetics between the 0.04 mg/kg to 0.24 mg/kg dose range. The pharmacokinetics of plerixafor were similar across clinical studies in healthy subjects who received plerixafor alone and NHL and MM patients who received plerixafor in combination with G-CSF.

A population pharmacokinetic analysis incorporated plerixafor data from 63 subjects (NHL patients, MM patients, subjects with varying degrees of renal impairment, and healthy subjects) who received a single SC dose (0.04 mg/kg to 0.24 mg/kg) of plerixafor. A two-compartment disposition model with first order absorption and elimination was found to adequately describe the plerixafor concentration-time profile. Significant relationships between clearance and creatinine clearance ( $CL_{CR}$ ), as well as between central volume of distribution and body weight were observed. The distribution half-life ( $t_{1/2\alpha}$ ) was estimated to be 0.3 hours and the terminal population half-life ( $t_{1/2\beta}$ ) was 5.3 hours in patients with normal renal function.

The population pharmacokinetic analysis showed that the mg/kg-based dosage results in an increased plerixafor exposure ( $AUC_{0-24h}$ ) with increasing body weight. In order to compare the pharmacokinetics and pharmacodynamics of plerixafor following 0.24 mg/kg-based and fixed (20 mg) doses, a follow-up trial was conducted in patients with NHL (N=61) who were treated with 0.24 mg/kg or 20 mg of plerixafor. The trial was conducted in patients weighing 70 kg or

less. The fixed 20 mg dose showed 1.43-fold higher exposure ( $AUC_{0-10h}$ ) than the 0.24 mg/kg dose (Table 4). The fixed 20 mg dose also showed numerically higher response rate (5.2% [60.0% vs 54.8%] based on the local lab data and 11.7% [63.3% vs 51.6%] based on the central lab data) in attaining the target of  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cells/kg than the mg/kg-based dose. However, the median time to reach  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cells/kg was 3 days for both treatment groups, and the safety profile between the groups was similar. Based on these results, further analysis was conducted by FDA reviewers and a body weight of 83 kg was selected as an appropriate cut-off point to transition patients from fixed to weight based dosing.

**Table 4. Systemic Exposure ( $AUC_{0-10h}$ ) comparisons of fixed and weight based regimens**

Regimen	Geometric Mean AUC
Fixed 20 mg (n=30)	3991.2
0.24 mg/kg (n=31)	2792.7
Ratio (90% CI)	1.43 (1.32,1.54)

There is limited experience with the 0.24 mg/kg dose of plerixafor in patients weighing above 160 kg. Therefore the dose should not exceed that of a 160 kg patient (i.e., 40 mg/day if  $CL_{CR}$  is  $> 50$  mL/min and 27 mg/day if  $CL_{CR}$  is  $\leq 50$  mL/min). [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.3)]

### **Absorption**

Peak plasma concentrations occurred at approximately 30 - 60 minutes after a SC dose.

### **Distribution**

Plerixafor is bound to human plasma proteins up to 58%. The apparent volume of distribution of plerixafor in humans is 0.3 L/kg demonstrating that plerixafor is largely confined to, but not limited to, the extravascular fluid space.

### **Metabolism**

The metabolism of plerixafor was evaluated with *in vitro* assays. Plerixafor is not metabolized as shown in assays using human liver microsomes or human primary hepatocytes and does not exhibit inhibitory activity *in vitro* towards the major drug metabolizing cytochrome P450 enzymes (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4/5). In *in vitro* studies with human hepatocytes, plerixafor does not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4 enzymes. These findings suggest that plerixafor has a low potential for involvement in cytochrome P450-dependent drug-drug interactions.

### **Elimination**

The major route of elimination of plerixafor is urinary. Following a 0.24 mg/kg dose in healthy volunteers with normal renal function, approximately 70% of the dose was excreted in the urine as the parent drug during the first 24 hours following administration. In studies with healthy subjects and patients, the terminal half-life in plasma ranges between 3 and 5 hours. At concentrations similar to what are seen clinically, plerixafor did not act as a substrate or inhibitor of P-glycoprotein in an *in vitro* study with MDCKII and MDCKII-MDR1 cell models.

### **Renal Impairment**

Following a single 0.24 mg/kg SC dose, plerixafor clearance was reduced in subjects with varying degrees of renal impairment and was positively correlated with  $CL_{CR}$ . The mean  $AUC_{0-24h}$  of plerixafor in subjects with mild ( $CL_{CR}$  51-80 mL/min), moderate ( $CL_{CR}$  31-50 mL/min), and severe ( $CL_{CR}$  < 31 mL/min) renal impairment was 7%, 32%, and 39% higher than healthy subjects with normal renal function, respectively. Renal impairment had no effect on  $C_{max}$ . A population pharmacokinetic analysis indicated an increased exposure ( $AUC_{0-24h}$ ) in patients with moderate and severe renal impairment compared to patients with  $CL_{CR}$  > 50 mL/min. These results support a dose reduction of one-third in patients with moderate to severe renal impairment ( $CL_{CR} \leq 50$  mL/min) in order to match the exposure in patients with normal renal function. The population pharmacokinetic analysis showed that the mg/kg-based dosage results in an increased plerixafor exposure ( $AUC_{0-24h}$ ) with increasing body weight; therefore if  $CL_{CR}$  is  $\leq 50$  mL/min the dose should not exceed 27 mg/day. [see Dosage and Administration (2.3)]

Since plerixafor is primarily eliminated by the kidneys, coadministration of plerixafor with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase serum concentrations of plerixafor or the coadministered drug. The effects of coadministration of plerixafor with other drugs that are renally eliminated or are known to affect renal function have not been evaluated.

#### **Race**

Clinical data show similar plerixafor pharmacokinetics for Caucasians and African-Americans, and the effect of other racial/ethnic groups has not been studied.

#### **Gender**

Clinical data show no effect of gender on plerixafor pharmacokinetics.

#### **Age**

Clinical data show no effect of age on plerixafor pharmacokinetics.

### **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

#### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Carcinogenicity studies with plerixafor have not been conducted.

Plerixafor was not genotoxic in an *in vitro* bacterial mutation assay (Ames test in *Salmonella*), an *in vitro* chromosomal aberration test using V79 Chinese hamster cells, or an *in vivo* bone marrow micronucleus test in rats after subcutaneous doses up to 25 mg/kg (150 mg/m<sup>2</sup>).

The effect of plerixafor on human fertility is unknown. The effect of plerixafor on male or female fertility was not studied in designated reproductive toxicology studies. The staging of spermatogenesis measured in a 28-day repeated dose toxicity study in rats revealed no abnormalities considered to be related to plerixafor. No histopathological evidence of toxicity to male or female reproductive organs was observed in 28-day repeated dose toxicity studies.

### **14 CLINICAL STUDIES**

The efficacy and safety of Mozobil in conjunction with G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and multiple myeloma (MM) were evaluated in two placebo-controlled studies (Studies 1

and 2). Patients were randomized to receive either Mozobil 0.24 mg/kg or placebo on each evening prior to apheresis. Patients received daily morning doses of G-CSF 10 micrograms/kg for 4 days prior to the first dose of Mozobil or placebo and on each morning prior to apheresis. Two hundred and ninety-eight (298) NHL patients were included in the primary efficacy analyses for Study 1. The mean age was 55 years (range 29-75) and 58 years (range 22-75) in the Mozobil and placebo groups, respectively, and 93% of subjects were Caucasian. In study 2, 302 patients with MM were included in the primary efficacy analyses. The mean age (58 years) and age range (28-75) were similar in the Mozobil and placebo groups, and 81% of subjects were Caucasian.

In Study 1, 59% of NHL patients who were mobilized with Mozobil and G-CSF collected  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cells/kg from the peripheral blood in four or fewer apheresis sessions, compared with 20% of patients who were mobilized with placebo and G-CSF ( $p < 0.001$ ). Other CD34+ cell mobilization outcomes showed similar findings (Table 5).

**Table 5: Study 1 Efficacy Results - CD34+ Cell Mobilization in NHL Patients**

Efficacy Endpoint	Mozobil® and G-CSF (n = 150)	Placebo and G-CSF (n = 148)	p-value <sup>a</sup>
Patients achieving $\geq 5 \times 10^6$ cells/kg in $\leq 4$ apheresis days	89 (59%)	29 (20%)	< 0.001
Patients achieving $\geq 2 \times 10^6$ cells/kg in $\leq 4$ apheresis days	130 (87%)	70 (47%)	< 0.001

<sup>a</sup>p-value calculated using Pearson's Chi-Squared test

The median number of days to reach  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cells/kg was 3 days for the Mozobil group and not evaluable for the placebo group. Table 6 presents the proportion of patients who achieved  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cells/kg by apheresis day.

**Table 6: Study 1 Efficacy Results – Proportion of Patients Who Achieved  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cells/kg by Apheresis Day in NHL Patients**

Days	Proportion <sup>a</sup> in Mozobil® and G-CSF (n=147 <sup>b</sup> )	Proportion <sup>a</sup> in Placebo and G-CSF (n=142 <sup>b</sup> )
<b>1</b>	27.9%	4.2%
<b>2</b>	49.1%	14.2%
<b>3</b>	57.7%	21.6%
<b>4</b>	65.6%	24.2%

<sup>a</sup>Percents determined by Kaplan Meier method

<sup>b</sup>n includes all patients who received at least one day of apheresis

In Study 2, 72% of MM patients who were mobilized with Mozobil and G-CSF collected  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ cells/kg from the peripheral blood in two or fewer apheresis sessions, compared with 34% of patients who were mobilized with placebo and G-CSF ( $p < 0.001$ ). Other CD34+ cell mobilization outcomes showed similar findings (Table 7).

**Table 7: Study 2 Efficacy Results – CD34+ Cell Mobilization in Multiple Myeloma Patients**

<b>Efficacy Endpoint</b>	<b>Mozobil® and G-CSF (n = 148)</b>	<b>Placebo and G-CSF (n = 154)</b>	<b>p-value<sup>a</sup></b>
Patients achieving $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg in $\leq 2$ apheresis days	106 (72%)	53 (34%)	< 0.001
Patients achieving $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg in $\leq 4$ apheresis days	112 (76%)	79 (51%)	< 0.001
Patients achieving $\geq 2 \times 10^6$ cells/kg in $\leq 4$ apheresis days	141 (95%)	136 (88%)	0.028

<sup>a</sup>p-value calculated using Pearson's Chi-Squared test

The median number of days to reach  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ cells/kg was 1 day for the Mozobil group and 4 days for the placebo group. Table 8 presents the proportion of patients who achieved  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ cells/kg by apheresis day.

**Table 8: Study 2 – Proportion of Patients Who Achieved  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ cells/kg by Apheresis Day in MM Patients**

<b>Days</b>	<b>Proportion<sup>a</sup> in Mozobil® and G-CSF (n=144<sup>b</sup>)</b>	<b>Proportion<sup>a</sup> in Placebo and G-CSF (n=150<sup>b</sup>)</b>
<b>1</b>	54.2%	17.3%
<b>2</b>	77.9%	35.3%
<b>3</b>	86.8%	48.9%
<b>4</b>	86.8%	55.9%

<sup>a</sup>Percents determined by Kaplan Meier method

<sup>b</sup>n includes all patients who received at least one day of apheresis

Multiple factors can influence time to engraftment and graft durability following stem cell transplantation. For transplanted patients in the Phase 3 studies, time to neutrophil and platelet engraftment and graft durability were similar across the treatment groups.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each single-use vial is filled to deliver 1.2 mL of 20 mg/mL solution containing 24 mg of plerixafor.

NDC Number: 0024-5862-01

- Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F). [see USP Controlled Room temperature]
- Each vial of Mozobil is intended for single use only. Any unused drug remaining after injection must be discarded.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION



Advise patients of the potential for anaphylactic reactions, including signs and symptoms such as urticaria, periorbital swelling, dyspnea, or hypoxia during and following Mozobil injection and to report these symptoms immediately to a health care professional [*see Adverse Reactions (6.1), (6.2)*].

Advise patients to inform a health care professional immediately if symptoms of vasovagal reactions such as orthostatic hypotension or syncope occur during or shortly after their Mozobil injection. [*see Adverse Reactions (6.1)*]

Advise patients who experience itching, rash, or reaction at the site of injection to notify a health care professional, as these symptoms have been treated with over-the-counter medications during clinical trials. [*see Adverse Reactions (6.1)*]

Advise patients that Mozobil may cause gastrointestinal disorders, including diarrhea, nausea, vomiting, flatulence, and abdominal pain. Patients should be told how to manage specific gastrointestinal disorders and to inform their health care professional if severe events occur following Mozobil injection. [*see Adverse Reactions (6.1)*]

Advise female patients with reproductive potential to use effective contraceptive methods during Mozobil use. [*see Warnings and Precautions (5. 6) and Use In Specific Populations (8.1)*]

Manufactured by: Patheon UK Ltd., Swindon, UK

Manufactured for: Genzyme Corporation, 500 Kendall Street, Cambridge, MA 02142 USA

©2015 Genzyme Corporation. All rights reserved.

Mozobil is a registered trademark of Genzyme Corporation.

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mozobil 20 mg/ml solution for injection

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One ml of solution contains 20 mg plerixafor.

Each vial contains 24 mg plerixafor in 1.2 ml solution.

Excipients with known effect:

Each ml contains approximately 5 mg (0.2 mmol) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless to pale yellow solution, with a pH of 6.0-7.5 and an osmolality of 260 - 320 mOsm/kg.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Mozobil is indicated in combination with granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) to enhance mobilisation of haematopoietic stem cells to the peripheral blood for collection and subsequent autologous transplantation in adult patients with lymphoma and multiple myeloma whose cells mobilise poorly (see section 4.2).

### 4.2 Posology and method of administration

Mozobil therapy should be initiated and supervised by a physician experienced in oncology and/or haematology. The mobilisation and apheresis procedures should be performed in collaboration with an oncology-haematology centre with acceptable experience in this field and where the monitoring of haematopoietic progenitor cells can be correctly performed.

Age over 60 and/ or prior myelosuppressive chemotherapy and/or extensive prior chemotherapy and/or a peak circulating stem cell count of less than 20 stem cells/microliter, have been identified as predictors of poor mobilization.

#### Posology

The recommended dose of plerixafor is 0.24 mg/kg body weight/day. It should be administered by subcutaneous injection 6 to 11 hours prior to initiation of each apheresis following 4 day pre-treatment with G-CSF. In clinical trials, Mozobil has been commonly used for 2 to 4 (and up to 7) consecutive days.

The weight used to calculate the dose of plerixafor should be obtained within 1 week before the first dose of plerixafor. In clinical studies, the dose of plerixafor has been calculated based on body weight in patients up to 175% of ideal body weight. Plerixafor dose and treatment of patients weighing more than 175% of ideal body weight have not been investigated. Ideal body weight can be determined using the following equations:

$$\begin{array}{ll} \text{male (kg):} & 50 + 2.3 \times ((\text{Height (cm)} \times 0.394) - 60); \\ \text{female (kg):} & 45.5 + 2.3 \times ((\text{Height (cm)} \times 0.394) - 60). \end{array}$$

Based on increasing exposure with increasing body weight, the plerixafor dose should not exceed 40 mg/day.

#### Recommended concomitant medicinal products

In pivotal clinical studies supporting the use of Mozobil, all patients received daily morning doses of 10 µg/kg G-CSF for 4 consecutive days prior to the first dose of plerixafor and on each morning prior to apheresis.

#### Special populations

##### Renal impairment

Patients with creatinine clearance 20-50 ml/min should have their dose of plerixafor reduced by one-third to 0.16 mg/kg/day (see section 5.2). Clinical data with this dose adjustment are limited. There is insufficient clinical experience to make alternative posology recommendations for patients with a creatinine clearance <20 ml/min, as well as to make posology recommendations for patients on haemodialysis.

Based on increasing exposure with increasing body weight the dose should not exceed 27 mg/day if the creatinine clearance is lower than 50 ml/min.

##### Paediatric population

The experience in paediatric patients is limited. The safety and efficacy of Mozobil in children less than 18 years have not yet been established.

##### Elderly patients (> 65 years old)

No dose modifications are necessary in elderly patients with normal renal function. Dose adjustment in elderly patients with creatinine clearance ≤ 50 ml/min is recommended (see Renal impairment above). In general, care should be taken in dose selection for elderly patients due to the greater frequency of decreased renal function with advanced age.

#### Method of administration

Mozobil is for subcutaneous injection. Each vial is intended for single use only.

Vials should be inspected visually prior to administration and not used if there is particulate matter or discolouration. Since Mozobil is supplied as a sterile, preservative-free formulation, aseptic technique should be followed when transferring the contents of the vial to a suitable syringe for subcutaneous administration (see section 6.3).

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Potential for tumour cell mobilisation in patients with lymphoma and multiple myeloma

The effect of potential re-infusion of tumour cells has not been adequately studied.

When Mozobil is used in conjunction with G-CSF for haematopoietic stem cell mobilisation in patients with lymphoma or multiple myeloma, tumour cells may be released from the marrow and subsequently collected in the leukapheresis product. The clinical relevance of the theoretical risk of tumour cell mobilisation is not fully elucidated. In clinical studies of patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma, mobilisation of tumour cells has not been observed with plerixafor.

#### Tumour cell mobilisation in leukaemia patients

In a compassionate use programme, Mozobil and G-CSF have been administered to patients with acute myelogenous leukaemia and plasma cell leukaemia. In some instances, these patients experienced an increase in the number of circulating leukaemia cells. For the purpose of

haematopoietic stem cell mobilisation, plerixafor may cause mobilisation of leukaemic cells and subsequent contamination of the apheresis product. Therefore, plerixafor is not recommended for haematopoietic stem cell mobilisation and harvest in patients with leukaemia.

#### Haematological effects

##### *Hyperleukocytosis*

Administration of Mozobil in conjunction with G-CSF increases circulating leukocytes as well as haematopoietic stem cell populations. White blood cell counts should be monitored during Mozobil therapy. Clinical judgment should be exercised when administering Mozobil to patients with peripheral blood neutrophil counts above  $50 \times 10^9/L$ .

##### *Thrombocytopenia*

Thrombocytopenia is a known complication of apheresis and has been observed in patients receiving Mozobil. Platelet counts should be monitored in all patients receiving Mozobil and undergoing apheresis.

#### Allergic reactions

Mozobil has been uncommonly associated with potential systemic reactions related to subcutaneous injection such as urticaria, periorbital swelling, dyspnoea, or hypoxia (see section 4.8). Symptoms responded to treatments (e.g., antihistamines, corticosteroids, hydration or supplemental oxygen) or resolved spontaneously. Cases of anaphylactic reactions, including anaphylactic shock, have been reported from world-wide post-marketing experience. Appropriate precautions should be taken because of the potential for these reactions.

#### Vasovagal reactions

Vasovagal reactions, orthostatic hypotension, and/or syncope can occur following subcutaneous injections (see section 4.8). Appropriate precautions should be taken because of the potential for these reactions.

#### Splenomegaly

In preclinical studies, higher absolute and relative spleen weights associated with extramedullary haematopoiesis were observed following prolonged (2 to 4 weeks) daily plerixafor subcutaneous administration in rats at doses approximately 4 fold higher than the recommended human dose.

The effect of plerixafor on spleen size in patients has not been specifically evaluated in clinical studies. The possibility that plerixafor in conjunction with G-CSF can cause splenic enlargement cannot be excluded. Due to the very rare occurrence of splenic rupture following G-CSF administration, individuals receiving Mozobil in conjunction with G-CSF who report left upper abdominal pain and/or scapular or shoulder pain should be evaluated for splenic integrity.

#### Sodium

Mozobil contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium- free'.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interaction studies have been performed. *In vitro* tests showed that plerixafor was not metabolised by P450 CYP enzymes, did not inhibit or induce P450 CYP enzymes. Plerixafor did not act as a substrate or inhibitor of P-glycoprotein in an *in vitro* study.

In clinical studies of patients with Non-Hodgkin's lymphoma, the addition of rituximab to a mobilisation regimen of plerixafor and G-CSF did not impact patient safety or CD34+ cell yield.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment.

### Pregnancy

There are no adequate data on the use of plerixafor in pregnant women.

Based on the pharmacodynamic mechanism of action, plerixafor is suggested to cause congenital malformations when administered during pregnancy. Studies in animals have shown teratogenicity (see section 5.3). Mozobil should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with plerixafor.

### Breast-feeding

It is unknown whether plerixafor is excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Mozobil.

### Fertility

The effects of plerixafor on male and female fertility are not known (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Mozobil may influence the ability to drive and use machines. Some patients have experienced dizziness, fatigue or vasovagal reactions; therefore caution is advised when driving or operating machines.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

Safety data for Mozobil in conjunction with G-CSF in oncology patients with lymphoma and multiple myeloma were obtained from 2 placebo-controlled Phase III studies (301 patients) and 10 uncontrolled Phase II studies (242 patients). Patients were primarily treated with daily doses of 0.24 mg/kg plerixafor by subcutaneous injection. The exposure to plerixafor in these studies ranged from 1 to 7 consecutive days (median = 2 days).

In the two Phase III studies in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients (AMD3100-3101 and AMD3100-3102, respectively), a total of 301 patients were treated in the Mozobil and G-CSF group and 292 patients were treated in the placebo and G-CSF group. Patients received daily morning doses of G-CSF 10 µg/kg for 4 days prior to the first dose of plerixafor or placebo and on each morning prior to apheresis. Adverse reactions that occurred more frequently with Mozobil and G-CSF than placebo and G-CSF and were reported as related in  $\geq 1\%$  of the patients who received Mozobil, during haematopoietic stem cell mobilisation and apheresis and prior to chemotherapy/ablative treatment in preparation for transplantation are shown in Table 1.

From chemotherapy/ablative treatment in preparation of transplantation through 12 months post-transplantation, no significant differences in the incidence of adverse reactions were observed across treatment groups.

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed by System Organ Class and frequency. Frequencies are defined according to the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 1. Adverse reactions occurring more frequently with Mozobil than placebo and considered related to Mozobil during mobilisation and apheresis in phase III studies**

<b>Immune system disorders</b>	
Uncommon	Allergic reaction* Anaphylactic reactions, including anaphylactic shock (see section 4.4) **
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Insomnia
Uncommon	Abnormal dreams, nightmares
<b>Nervous system disorders</b>	
Common	Dizziness, headache
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very common	Diarrhoea, nausea
Common	Vomiting, abdominal pain, stomach discomfort, dyspepsia, abdominal distention, constipation, flatulence, hypoaesthesia oral, dry mouth
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Common	Hyperhidrosis, erythema
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Common	Arthralgia, musculoskeletal pain
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Very common	Injection and infusion site reactions
Common	Fatigue, malaise

\* The frequency of allergic reactions presented is based on adverse reactions that occurred in the oncology studies (679 patients). Events included one or more of the following: urticaria (n = 2), periorbital swelling (n = 2), dyspnoea (n = 1) or hypoxia (n = 1). These events were generally mild or moderate and occurred within approximately 30 min after Mozobil administration.

\*\* From post-marketing experience

The adverse reactions reported in patients with lymphoma and multiple myeloma who received Mozobil in the controlled Phase III studies and uncontrolled studies, including a Phase II study of Mozobil as monotherapy for haematopoietic stem cell mobilisation, are similar. No significant differences in the incidence of adverse reactions were observed for oncology patients by disease, age, or gender.

#### Description of selected adverse reactions

##### *Myocardial infarction*

In clinical studies, 7 of 679 oncology patients experienced myocardial infarctions after haematopoietic stem cell mobilisation with plerixafor and G-CSF. All events occurred at least 14 days after last Mozobil administration. Additionally, two female oncology patients in the compassionate use programme experienced myocardial infarction following haematopoietic stem cell mobilisation with plerixafor and G-CSF. One of these events occurred 4 days after last Mozobil administration. Lack of

temporal relationship in 8 of 9 patients coupled with the risk profile of patients with myocardial infarction does not suggest Mozobil confers an independent risk for myocardial infarction in patients who also receive G-CSF.

#### *Hyperleukocytosis*

White blood cell counts of  $100 \times 10^9/L$  or greater were observed, on the day prior to or any day of apheresis, in 7% patients receiving Mozobil and in 1% patients receiving placebo in the Phase III studies. No complications or clinical symptoms of leukostasis were observed.

#### *Vasovagal reactions*

In Mozobil oncology and healthy volunteer clinical studies, less than 1% of subjects experienced vasovagal reactions (orthostatic hypotension and/or syncope) following subcutaneous administration of plerixafor doses  $\leq 0.24$  mg/kg. The majority of these events occurred within 1 hour of Mozobil administration.

#### *Gastrointestinal disorders*

In Mozobil clinical studies of oncology patients, there have been rare reports of severe gastrointestinal events, including diarrhoea, nausea, vomiting, and abdominal pain.

#### *Paraesthesia*

Paraesthesia is commonly observed in oncology patients undergoing autologous transplantation following multiple disease interventions. In the placebo-controlled Phase III studies, the incidence of paraesthesia was 20.6% and 21.2% in the plerixafor and placebo groups, respectively.

#### *Elderly patients*

In the two placebo-controlled clinical studies of plerixafor, 24% of patients were  $\geq 65$  years old. No notable differences in the incidence of adverse reactions were observed in these elderly patients when compared with younger ones.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

## **4.9 Overdose**

No case of overdose has been reported. Based on limited data at doses above the recommended dose and up to 0.48 mg/kg the frequency of gastrointestinal disorders, vasovagal reactions, orthostatic hypotension, and/or syncope may be higher.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other immunostimulants; ATC code: L03AX16

#### Mechanism of action

Plerixafor is a bicyclam derivative, a selective reversible antagonist of the CXCR4 chemokine receptor and blocks binding of its cognate ligand, stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), also known as CXCL12. Plerixafor-induced leukocytosis and elevations in circulating haematopoietic progenitor cell levels are thought to result from a disruption of CXCR4 binding to its cognate ligand, resulting in the appearance of both mature and pluripotent cells in the systemic circulation. CD34+ cells mobilised by plerixafor are functional and capable of engraftment with long-term repopulating capacity.



### Pharmacodynamic effects

In pharmacodynamic studies in healthy volunteers of plerixafor alone, peak mobilisation of CD34+ cells was observed from 6 to 9 hours after administration. In pharmacodynamic studies in healthy volunteers of plerixafor in conjunction with G-CSF administered at identical dose regimen to that in studies in patients, a sustained elevation in the peripheral blood CD34+ count was observed from 4 to 18 hours after plerixafor administration with peak response between 10 and 14 hours.

### Clinical efficacy and safety

In two Phase III randomised-controlled studies patients with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma received Mozobil 0.24 mg/kg or placebo on each evening prior to apheresis. Patients received daily morning doses of G-CSF 10 µg/kg for 4 days prior to the first dose of plerixafor or placebo and on each morning prior to apheresis. Optimal (5 or 6 x 10<sup>6</sup> cells/kg) and minimal (2 x 10<sup>6</sup> cells/kg) numbers of CD34+ cells/kg within a given number of days, as well as the primary composite endpoints which incorporated successful engraftment are presented in Tables 2 and 4; the proportion of patients reaching optimal numbers of CD34+ cells/kg by apheresis day are presented in Tables 3 and 5.

**Table 2. Study AMD3100-3101 efficacy results - CD34+ cell mobilisation in non-Hodgkin's lymphoma patients**

Efficacy endpoint <sup>b</sup>	Mozobil and G-CSF (n = 150)	Placebo and G-CSF (n = 148)	p-value <sup>a</sup>
Patients achieving $\geq 5 \times 10^6$ cells/kg in $\leq 4$ apheresis days and successful engraftment	86 (57.3%)	28 (18.9%)	<0.001
Patients achieving $\geq 2 \times 10^6$ cells/kg in $\leq 4$ apheresis days and successful engraftment	126 (84.0%)	64 (43.2%)	< 0.001

<sup>a</sup> p-value calculated using Pearson's Chi-Squared test

<sup>b</sup> Statistically significantly more patients achieved  $\geq 5 \times 10^6$  cells/kg in  $\leq 4$  apheresis days with Mozobil and G-CSF (n=89; 59.3%) than with placebo and G-CSF (n=29; 19.6%), p<0.001; statistically significantly more patients achieved  $\geq 2 \times 10^6$  cells/kg in  $\leq 4$  apheresis days with Mozobil and G-CSF (n=130; 86.7%) than with placebo and G-CSF (n=70; 47.3%), p<0.001.

**Table 3. Study AMD3100-3101 – Proportion of patients who achieved  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+ cells/kg by apheresis day in non-Hodgkin's lymphoma patients**

Days	Proportion <sup>a</sup> in Mozobil and G-CSF (n=147 <sup>b</sup> )	Proportion <sup>a</sup> in Placebo and G-CSF (n=142 <sup>b</sup> )
1	27.9%	4.2%
2	49.1%	14.2%
3	57.7%	21.6%
4	65.6%	24.2%

<sup>a</sup> Percents determined by Kaplan Meier method

<sup>b</sup> n includes all patients who received at least one day of apheresis

**Table 4. Study AMD3100-3102 efficacy results – CD34+ cell mobilisation in multiple myeloma patients**

Efficacy endpoint <sup>b</sup>	Mozobil and G-CSF (n = 148)	Placebo and G-CSF (n = 154)	p-value <sup>a</sup>
Patients achieving $\geq 6 \times 10^6$ cells/kg in $\leq 2$ apheresis days and successful engraftment	104 (70.3%)	53 (34.4%)	<0.001

<sup>a</sup> p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel statistic blocked by baseline platelet count

<sup>b</sup> Statistically significantly more patients achieved  $\geq 6 \times 10^6$  cells/kg in  $\leq 2$  apheresis days with Mozobil and G-CSF (n=106; 71.6%) than with placebo and G-CSF (n=53; 34.4%), p<0.001; statistically significantly more patients achieved

$\geq 6 \times 10^6$  cells/kg in  $\leq 4$  apheresis days with Mozobil and G-CSF (n=112; 75.7%) than with placebo and G-CSF (n=79; 51.3%),  $p < 0.001$ ; statistically significantly more patients achieved  $\geq 2 \times 10^6$  cells/kg in  $\leq 4$  apheresis days with Mozobil and G-CSF (n=141; 95.3%) than with placebo and G-CSF (n=136; 88.3%),  $p = 0.031$ .

**Table 5. Study AMD3100-3102 – Proportion of patients who achieved  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ cells/kg by apheresis day in multiple myeloma patients**

Days	Proportion <sup>a</sup> in Mozobil and G-CSF (n=144 <sup>b</sup> )	Proportion <sup>a</sup> in Placebo and G-CSF (n=150 <sup>b</sup> )
1	54.2%	17.3%
2	77.9%	35.3%
3	86.8%	48.9%
4	86.8%	55.9%

<sup>a</sup>Percents determined by Kaplan Meier method

<sup>b</sup>n includes all patients who received at least one day of apheresis

#### *Rescue patients*

In study AMD3100-3101, 62 patients (10 in the Mozobil + G-CSF group and 52 in the placebo + G-CSF group), who could not mobilise sufficient numbers of CD34+ cells and thus could not proceed to transplantation, entered into an open-label Rescue procedure with Mozobil and G-CSF. Of these patients, 55 % (34 out of 62) mobilised  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ cells and had successful engraftment. In study AMD3100-3102, 7 patients (all from the placebo + G-CSF group) entered the Rescue procedure. Of these patients, 100% (7 out of 7) mobilised  $\geq 2 \times 10^6$ /kg CD34+ cells and had successful engraftment.

The dose of haematopoietic stem cells used for each transplant was determined by the investigator and all haematopoietic stem cells that were collected were not necessarily transplanted. For transplanted patients in the Phase III studies, median time to neutrophil engraftment (10-11 days), median time to platelet engraftment (18-20 days) and graft durability up to 12 months post-transplantation were similar across the Mozobil and placebo groups.

Mobilisation and engraftment data from supportive Phase II studies (plerixafor 0.24 mg/kg dosed on the evening or morning prior to apheresis) in patients with non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, or multiple myeloma were similar to those data for the Phase III studies.

In the placebo-controlled studies, fold increase in peripheral blood CD34+ cell count (cells/ $\mu$ l) over the 24-hour period from the day prior to the first apheresis to just before the first apheresis was evaluated (Table 6). During that 24-hour period, the first dose of plerixafor 0.24 mg/kg or placebo was administered 10-11 hours prior to apheresis.

**Table 6. Fold increase in peripheral blood CD34+ cell count following Mozobil administration**

Study	Mozobil and G-CSF		Placebo and G-CSF	
	Median	Mean (SD)	Median	Mean (SD)
AMD3100-3101	5.0	6.1 (5.4)	1.4	1.9 (1.5)
AMD3100-3102	4.8	6.4 (6.8)	1.7	2.4 (7.3)

### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Mozobil in children aged 0 to 1 year in myelosuppression caused by chemotherapy to treat malignant disorders, which requires an autologous haematopoietic stem cell transplant (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Mozobil in children aged 1 to 18 years in myelosuppression caused by chemotherapy to treat malignant disorders, which requires an autologous haematopoietic stem cell transplant (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetics of plerixafor have been evaluated in lymphoma and multiple myeloma patients at the clinical dose level of 0.24 mg/kg following pre-treatment with G-CSF (10 µg/kg once daily for 4 consecutive days).

### Absorption

Plerixafor is rapidly absorbed following subcutaneous injection, reaching peak concentrations in approximately 30-60 minutes ( $t_{max}$ ). Following subcutaneous administration of a 0.24 mg/kg dose to patients after receiving 4-days of G-CSF pre-treatment, the maximal plasma concentration ( $C_{max}$ ) and systemic exposure ( $AUC_{0-24}$ ) of plerixafor were  $887 \pm 217$  ng/ml and  $4337 \pm 922$  ng·hr/ml, respectively.

### Distribution

Plerixafor is moderately bound to human plasma proteins up to 58%. The apparent volume of distribution of plerixafor in humans is 0.3 l/kg demonstrating that plerixafor is largely confined to, but not limited to, the extravascular fluid space.

### Biotransformation

Plerixafor is not metabolised *in vitro* using human liver microsomes or human primary hepatocytes and does not exhibit inhibitory activity *in vitro* towards the major drug-metabolising CYP450 enzymes (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4/5). In *in vitro* studies with human hepatocytes, plerixafor does not induce CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 enzymes. These findings suggest that plerixafor has a low potential for involvement in P450-dependent drug-drug interactions.

### Elimination

The major route of elimination of plerixafor is urinary. Following a 0.24 mg/kg dose in healthy volunteers with normal renal function, approximately 70% of the dose was excreted unchanged in urine during the first 24 hours following administration. The elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) in plasma is 3-5 hours. Plerixafor did not act as a substrate or inhibitor of P-glycoprotein in an *in vitro* study with MDCKII and MDCKII-MDR1 cell models.

### Special populations

#### *Renal impairment*

Following a single dose of 0.24 mg/kg plerixafor, clearance was reduced in subjects with varying degrees of renal impairment and was positively correlated with creatinine clearance (CrCl). Mean values of  $AUC_{0-24}$  of plerixafor in subjects with mild (CrCl 51-80 ml/min), moderate (CrCl 31-50 ml/min) and severe ( $CrCl \leq 30$  ml/min) renal impairment were 5410, 6780, and 6990 ng·hr/ml, respectively, which were higher than the exposure observed in healthy subjects with normal renal function (5070 ng·hr/ml). Renal impairment had no effect on  $C_{max}$ .

#### *Gender*

A population pharmacokinetic analysis showed no effect of gender on pharmacokinetics of plerixafor.

#### *Elderly*

A population pharmacokinetic analysis showed no effect of age on pharmacokinetics of plerixafor.

### *Paediatric population*

There are limited pharmacokinetic data in paediatric patients.

## **5.3 Preclinical safety data**

The results from single dose subcutaneous studies in rats and mice showed plerixafor can induce transient but severe neuromuscular effects (uncoordinated movement), sedative-like effects (hypoactivity), dyspnoea, ventral or lateral recumbency, and/or muscle spasms. Additional effects of plerixafor consistently noted in repeated dose animal studies included increased levels of circulating white blood cells and increased urinary excretion of calcium and magnesium in rats and dogs, slightly higher spleen weights in rats, and diarrhoea and tachycardia in dogs. Histopathology findings of extramedullary haematopoiesis were observed in the liver and spleen of rats and/or dogs. One or more of these findings were usually observed at systemic exposures in the same order of magnitude or slightly higher than the human clinical exposure.

An *in vitro* general receptor activity screen showed that plerixafor, at a concentration (5 µg/ml) several fold higher than the maximum human systemic level, has moderate or strong binding affinity for a number of different receptors predominantly located on pre-synaptic nerve endings in the central nervous system (CNS) and/or the peripheral nervous system (PNS) (N-type calcium channel, potassium channel SK<sub>CA</sub>, histamine H<sub>3</sub>, acetylcholine muscarinic M<sub>1</sub> and M<sub>2</sub>, adrenergic α<sub>1B</sub> and α<sub>2C</sub>, neuropeptide Y/Y<sub>1</sub> and glutamate NMDA polyamine receptors). The clinical relevance of these findings is not known.

Safety pharmacology studies with intravenously administered plerixafor in rats showed respiratory and cardiac depressant effects at systemic exposure slightly above the human clinical exposure, whilst subcutaneous administration elicited respiratory and cardiovascular effects only at higher systemic levels.

SDF-1α and CXCR4 play major roles in embryo-foetal development. Plerixafor has been shown to cause increased resorptions, decreased foetal weights, retarded skeletal development and increased foetal abnormalities in rats and rabbits. Data from animal models also suggest modulation of foetal haematopoiesis, vascularisation, and cerebellar development by SDF-1α and CXCR4. Systemic exposure at No Observed Adverse Effect Level for teratogenic effects in rats and rabbits was of the same magnitude or lower as found at therapeutic doses in patients. This teratogenic potential is likely due to its pharmacodynamic mechanism of action.

In rat distribution studies concentrations of radiolabelled plerixafor was detected in reproductive organs (testes, ovaria, uterus) two weeks after single or 7 daily repeated doses in males and after 7 daily repeated doses in females. The elimination rate from tissues was slow.

The potential effects of plerixafor on male and female fertility and post-natal development have not been evaluated in non-clinical studies.

Carcinogenicity studies with plerixafor have not been conducted. Plerixafor was not genotoxic in an adequate battery of genotoxicity tests.

Plerixafor inhibited tumour growth in *in vivo* models of non-Hodgkin's lymphoma, glioblastoma, medulloblastoma, and acute lymphoblastic leukaemia when dosed intermittently. An increase of non-Hodgkin's lymphoma growth was noted after a continuous administration of plerixafor for 28 days. The potential risk associated with this effect is expected to be low for the intended short term duration of dosing plerixafor in humans.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Sodium chloride

Hydrochloric acid, concentrated (pH adjustment)

Sodium hydroxide (pH adjustment)  
Water for injections

## **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

## **6.3 Shelf life**

Unopened vial  
3 years.

### After opening

From a microbiological point of view the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

## **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.

## **6.5 Nature and contents of container**

Clear type I glass 2 ml vial with a chlorobutyl/butyl rubber stopper and aluminium seal with a plastic flip-off cap. Each vial contains 1.2 ml solution.

Pack size of 1 vial.

## **6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, The Netherlands.

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

EU/1/09/537/001

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 31 July 2009

Date of latest renewal: 31 July 2014

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

## **A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill, Suffolk  
CB9 8PU  
United Kingdom

## **B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

## **C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

### **• Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

## **D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

**ANNEX III**

**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**



## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Mozobil 20 mg/ml solution for injection  
Plerixafor

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE**

Each ml contains 20 mg plerixafor.  
Each vial contains 24 mg plerixafor in 1.2 ml solution.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: sodium chloride, hydrochloric acid (concentrated) and sodium hydroxide for pH adjustment and water for injections. See leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Solution for injection  
1 vial  
24 mg/1.2 ml

**5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Subcutaneous use.  
For single use only.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

<b>10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE</b>
--

Any unused solution should be discarded.

<b>11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER</b>
---

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
NL-1411 DD Naarden  
The Netherlands

<b>12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER</b>
---

EU/1/09/537/001

<b>13. BATCH NUMBER</b>
-------------------------

Batch

<b>14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY</b>
--

Medicinal product subject to medical prescription.

<b>15. INSTRUCTIONS ON USE</b>
--------------------------------

<b>16. INFORMATION IN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Justification for not including Braille accepted.

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS****VIAL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

Mozobil 20 mg/ml solution for injection  
Plerixafor  
Subcutaneous use

**2. METHOD OF ADMINISTRATION****3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Batch

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT**

24 mg/1.2 ml

**6. OTHER**

## **B. PACKAGE LEAFLET**

## **Package leaflet: Information for the user**

### **Mozobil 20 mg/ml solution for injection** plerixafor

**Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### **What is in this leaflet**

1. What Mozobil is and what it is used for
2. What you need to know before you use Mozobil
3. How to use Mozobil
4. Possible side effects
5. How to store Mozobil
6. Contents of the pack and other information

#### **1. What Mozobil is and what it is used for**

Mozobil contains the active substance plerixafor which blocks a protein on the surface of blood stem cells. This protein “ties” blood stem cells to the bone marrow. Plerixafor improves the release of stem cells into the blood stream (mobilisation). The stem cells can then be collected by a machine that separates blood constituents (apheresis machine), and subsequently frozen and stored until your transplant.

If mobilisation is poor, Mozobil is used to help collect blood stem cells from the patient, for collection, storage and reintroduction (transplantation), who has lymphoma (a cancer of the white blood cells) or multiple myeloma (a cancer that affects plasma cells in the bone marrow).

#### **2. What you need to know before you use Mozobil**

##### **Do not use Mozobil**

- if you are allergic to plerixafor or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

##### **Warnings and precautions**

Talk to your doctor before using Mozobil.

Tell your doctor:

- if you have or have had any heart problems.
- if you have kidney problems. Your doctor may adjust the dose.
- if you have high white blood cell counts.
- if you have low platelet counts.
- if you have a history of feeling faint or lightheaded on standing or sitting or have fainted before upon injections.
- if you are under 18 years of age. The effects of Mozobil on children and adolescents have not been studied.

Your doctor may perform **regular blood tests** to monitor your blood cell count.

It is not recommended to use Mozobil for stem cell mobilisation if you have leukaemia (a cancer of the blood or bone marrow).

#### **Other medicines and Mozobil**

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

#### **Pregnancy and breast-feeding**

You should not use Mozobil if you are pregnant, since there is no experience with Mozobil in pregnant women. It is important to tell your doctor if you are, think you may be or are planning to become pregnant. It is recommended to use contraception if you are of child-bearing age.

You should not breast-feed if you are using Mozobil, since it is not known if Mozobil is excreted in human milk.

#### **Driving and using machines**

Mozobil may cause dizziness and fatigue. Therefore, you should avoid driving if you feel dizzy, tired or unwell.

#### **Mozobil contains sodium**

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

### **3. How to use Mozobil**

Your medicine will be injected by a doctor or a nurse.

#### **You will first receive G-CSF, then you will be given Mozobil**

Mobilisation will be started by first giving you another medicine called G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). G-CSF will help Mozobil to work properly in your body. If you want to know more about G-CSF ask your doctor and read the corresponding package leaflet.

#### **How much Mozobil is given?**

The recommended dose is 0.24 mg/kg body weight/day. Your dose will depend on your body weight, which should be measured the week before you receive your first dose. If you have moderate or severe kidney problems, your doctor will reduce the dose.

#### **How is Mozobil given?**

Mozobil is given by subcutaneous injection (under your skin).

#### **When is Mozobil given for the first time?**

You will receive your first dose 6 to 11 hours before apheresis (collection of your blood stem cells).

#### **How long will Mozobil be given?**

Treatment lasts 2 to 4 consecutive days (in some cases up to 7 days), until enough stem cells have been collected for your transplant. In a few cases, enough stem cells may not be collected, and the collection attempt will be stopped.

### **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

#### **Please tell your doctor immediately if**

- shortly after receiving Mozobil, you experience rash, swelling around the eyes, shortness of breath or lack of oxygen, feeling lightheaded on standing or sitting, feeling faint or fainting

- you have pain in the upper left abdomen (belly) or your left shoulder

**Very common side effects** (may affect more than 1 in 10 people)

- diarrhoea, nausea (feeling sick), injection site redness or irritation

**Common side effects** (may affect up to 1 in 10 people)

- headache
- dizziness, feeling tired or unwell
- difficulty in sleeping
- flatulence, constipation, indigestion, vomiting
- stomach symptoms such as pain, swelling or discomfort
- dry mouth, numbness around the mouth
- sweating, generalised redness of the skin, joint pains, pains in muscles and bones

**Uncommon side effects** (may affect up to 1 in 100 people)

- allergic reactions such as skin rash, swelling around the eyes, shortness of breath
- anaphylactic reactions, including anaphylactic shock
- abnormal dreams, nightmares

Rarely, gastrointestinal side effects may be severe (diarrhoea, vomiting, stomach pain and nausea).

**Heart attacks**

In clinical trials, patients with risk factors for a heart attack uncommonly suffered heart attacks after being given Mozobil and G-CSF. Please inform your doctor immediately if you experience chest discomfort.

**Pins and needles and numbness**

Pins and needles and numbness are common in patients being treated for cancers. About one in five patients suffered from these feelings. However, these effects do not seem to occur more frequently when you use Mozobil.

You may also have an increase in white blood cells count (leucocytosis), in your blood tests.

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

**5. How to store Mozobil**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial.

This medicine does not require any special storage conditions.

After opening the vial, Mozobil should be used immediately.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. The pharmacist will throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.



## **6. Contents of the pack and other information**

### **What Mozobil contains**

- The active substance is plerixafor. Each ml solution for injection contains 20 mg plerixafor. Each vial contains 24 mg plerixafor in 1.2 ml solution.
- The other ingredients are sodium chloride, hydrochloric acid (concentrated) and sodium hydroxide for pH adjustment and water for injections.

### **What Mozobil looks like and contents of the pack**

Mozobil is supplied as a clear colourless or pale yellow solution for injection in a glass vial with a non-latex rubber stopper. Each vial contains 1.2 ml solution.

Each pack contains 1 vial.

### **Marketing Authorisation Holder**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, The Netherlands.

### **Manufacturer**

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, United Kingdom.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 9705300

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα/Κύπρος**

sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 4035 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Genzyme Srl  
Tel: +39 059 349 811

**Lietuva**

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**Magyarország**

sanofi-aventis Zrt  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda..  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**This leaflet was last approved in.**

**Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Part 1 PRODUCT DESCRIPTION****Part 1.1 Name of Medicinal Product<sup>1</sup>****Part 1.1.1 Proprietary name**

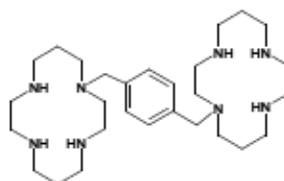
Mozobil

**Part 1.1.2 Generic or official name**

plerixafor

**Part 1.1.3 Chemical name**

1, 1'-[1,4-phenylenebis (methylene)]-bis-1,4,8,11- tetraazacyclotetradecane

**Part 1.2 Structural Formula<sup>2</sup>**





サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

## 1.7 同種同効品一覧

---

---

Total number of pages: 2

## 1.7 同種同効品一覧 plerixafor

Plerixafor は低分子のピシ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ストローマ細胞由来因子-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) の結合を阻害するファースト・イン・クラスの薬剤である。効能又は効果は「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」であり、現時点で承認されている同種同効品は存在しない。したがって同種同効品一覧は作成していない。



サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

## 1.8 添付文書案

---

最新の添付文書を参照してください。



# 1. 添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示
XXX、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 モゾビル皮下注 24 mg

**Mozobil**  
プレリキサホル製剤

日本標準商品分類番号

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2008 年 12 月

### 【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	モゾビル皮下注 24mg	
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	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/mm<sup>3</sup> 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」の発現頻度は非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄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

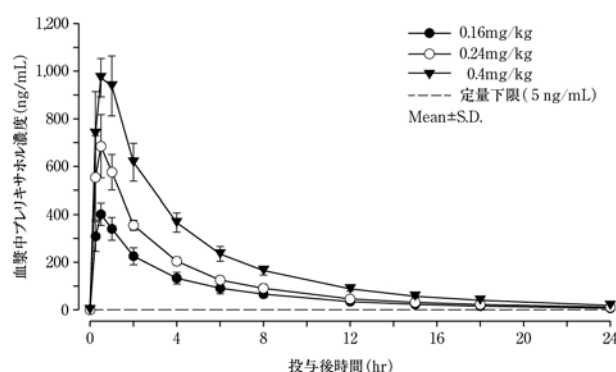
海外の製造販売後において、本剤とG-CSF製剤を投与した急性骨髄性白血病患者及び多発性骨髄腫患者で、循環血中の腫瘍細胞の増加が認められたとの報告がある。

## 【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<sup>注1)</sup>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<sub>max</sub> 及び AUC）は、0.16～0.4mg/kg でば用量に比例して増加した<sup>1)</sup>。

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 <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	t <sub>1/2z</sub> (hr)
0.16	401 ± 46.9	0.50 (0.50-0.50)	1,740 ± 276	5.56 ± 1.30
0.24	685 ± 132	0.50 (0.50-0.50)	2,690 ± 319	5.94 ± 0.777
0.4	1,020 ± 92.1	0.50 (0.25-1.00)	4,600 ± 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<sup>注2)</sup>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）<sup>2)</sup>。

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（1～10μg/mL）のヒト血漿タンパク結合率は 37.0～58.0%であった<sup>3)</sup>。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<sup>注1)</sup>を単回皮下投与したときの平均分布容積（V<sub>Z</sub>/F）は、38.0～40.3L であった<sup>1)</sup>。

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<sup>4)</sup>

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）<sup>5)</sup>

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）<sup>5)</sup>

腎機能障害患者（軽度 [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<sub>0-24hr</sub> 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 <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng•hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (mL/hr)
対照（健康被験者）	980 ± 196	0.559 (0.50-1.02)	5,070 ± 979	4.87 ± 0.562	4,380 ± 821
軽度	739 ± 76.1	0.500 (0.50-1.00)	5,410 ± 1,070	7.80 ± 2.15	3,500 ± 1,690
中等度	936 ± 280	0.500 (0.25-1.00)	6,780 ± 1,660	12.1 ± 2.06	2,420 ± 1,110
重度	861 ± 193	0.750 (0.50-1.00)	6,990 ± 1,010	15.8 ± 5.79	1,820 ± 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<sup>6)</sup>

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 400µg/m<sup>2</sup>）+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 日以内に 6×10<sup>6</sup>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<sup>6</sup>cells/kg 以上）に到達した患者の割合及び 6×10<sup>6</sup>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=7	G-CSF 製剤 単独群 N=7
2 日以内に 6×10 <sup>6</sup> cells/kg 以上	5 (71.4%)	0
4 日以内に 2×10 <sup>6</sup> cells/kg 以上	7 (100%)	6 (85.7%)
6×10 <sup>6</sup> cells/kg 到達までの日数	2.0 <sup>a</sup>	NC <sup>b</sup>

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<sup>7)</sup>

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 10µg/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 日以内に 6×10<sup>6</sup>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<sup>6</sup>cells/kg 以上）に到達した患者の割合及び 6×10<sup>6</sup>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=148	G-CSF 製剤 +プラセボ群 N=154	P 値
2 日以内に 6×10 <sup>6</sup> cells/kg 以上	106 (71.6%)	53 (34.4%)	<0.001 <sup>a</sup>
4 日以内に 2×10 <sup>6</sup> cells/kg 以上	141 (95.3%)	136 (88.3%)	0.031 <sup>a</sup>
6×10 <sup>6</sup> cells/kg 到達までの日数	1.0 <sup>b</sup> 2.539 <sup>c</sup>	4.0 <sup>b</sup>	— <0.001 <sup>d</sup>

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<sup>8)</sup>

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 400µg/m<sup>2</sup>）+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 日以内に 5×10<sup>6</sup>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<sup>6</sup>cells/kg 以上）に到達した患者の割合及び 5×10<sup>6</sup>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=16	G-CSF 製剤 単独群 N=16
4 日以内に 5×10 <sup>6</sup> cells/kg 以上	9 (56.3%)	1 (6.3%)
4 日以内に 2×10 <sup>6</sup> cells/kg 以上	15 (93.8%)	5 (31.3%)
5×10 <sup>6</sup> cells/kg 到達までの日数	3.5 <sup>a</sup>	NC <sup>b</sup>

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<sup>9)</sup>

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 10µg/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<sup>6</sup>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  $2 \times 10^6$  cells/kg 以上）に到達した患者の割合及び  $5 \times 10^6$  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 $5 \times 10^6$ cells/kg 以上	89 (59.3%)	29 (19.6%)	<0.001 <sup>a</sup>
4 日以内 $2 \times 10^6$ cells/kg 以上	130 (86.7%)	70 (47.3%)	<0.001 <sup>b</sup>
5×10 <sup>6</sup> cells/kg 到達 までの日数	3.0 <sup>c</sup>	NC <sup>d</sup>	—
	3.643 <sup>e</sup>		<0.001 <sup>f</sup>

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<sup>10)</sup>。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<sup>11,12)</sup>。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<sup>12)</sup>。

### 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<sup>13)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

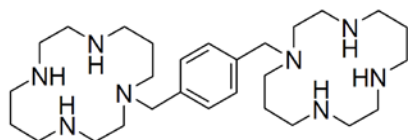
一般名：プレリキサホル (Plerixafor)

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

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>

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）

## 【包装】

1 バイアル

## 【主要文献】

- 社内資料：日本人健康成人における薬物動態
- 社内資料：外国人患者における蓄積性
- 社内資料：血漿タンパク結合に関する検討
- 社内資料：代謝に関する検討（*in vitro*）
- 社内資料：外国人腎機能障害患者における薬物動態
- 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（多発性骨髄腫）
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫）
- 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫）
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（非ホジキンリンパ腫）
- Fricker, S.P., et al. : Biochem. Pharmacol., 72(5), 588, 2006
- Broxmeyer, H.E., et al. : J. Exp. Med., 201(8), 1307, 2005
- Burroughs, L., et al. : Blood, 106(12), 4002, 2005
- Fricker, S.P. : Transfus. Med. Hemother., 40(4), 237, 2013

## 【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

## 2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

### 2.1 「効能又は効果」（案）

多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植のための G-CSF 製剤 との併用による造血幹細胞の末梢血中への動員促進

#### [設定根拠]

上記のとおり、多発性骨髄腫患者の試験を中心に多発性骨髄腫に対する効能又は効果を適応症として申請をしたが、申請後に非ホジキンリンパ腫患者の試験成績も評価可能となったため、設定根拠には非ホジキンリンパ腫患者も含めた記載に改めた。

本剤（plerixafor）の「効能又は効果」は、主として、外国人多発性骨髄腫（MM）患者及び非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象に plerixafor と G-CSF 併用時の有効性及び安全性を検討した第3相、プラセボ対照比較試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）並びに日本人 MM 患者及び NHL 患者を対象に plerixafor と G-CSF 併用時の有効性及び安全性を検討した第2相、ランダム化、オープンラベル、並行群間（2群）比較試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）の成績に基づいて設定した。

#### 有効性（造血幹細胞の末梢血中への動員促進効果）

- 外国人 MM 患者を対象とした AMD3100-3102 試験より
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、自家移植に必要な目標 CD34 陽性細胞数（ $6 \times 10^6$  cells/kg）並びに移植に最小限必要な CD34 陽性細胞数（ $2 \times 10^6$  cells/kg）を動員できた MM 患者の割合を有意に増加した（[Module 2.5.4.4.1]）。
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、自家移植に必要な目標 CD34 陽性細胞数の採取に要するアフエレーシスの回数を有意に減少した（[Module 2.5.4.4.2]）。
  - さらに、G-CSF と plerixafor の併用による動員法は、G-CSF 単独による動員法と比較して、末梢血中 CD34 陽性細胞数を平均で3倍以上増加させた（[Module 2.5.4.4.3]）。
  - 多核白血球（PMN）及び血小板（PLT）の生着並びに定着までに要する時間については、G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と同様であった（[Module 2.5.4.5.1]）。
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、動員失敗あるいは移植に必要な最小の CD34 陽性細胞を採取するためのレスキュー療法に移行した患者は少なかった（G-CSF 単独群で7名に対して、G-CSF と plerixafor の併用群ではいなかった）。なお、G-CSF 単

独群でレスキュー療法に移行した7名のうち、7名全員で移植が実施され、7名中4名はタ  
ンデム移植であった ([Module 2.5.4.6.2])。

- 日本人 MM 患者を対象とした ACT13710 試験より
  - 日本人 MM 患者においても、G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、目標 CD34 陽性細胞数 ( $6 \times 10^6$  cells/kg) 並びに移植可能な最小 CD34 陽性細胞数 ( $2 \times 10^6$  cells/kg) を達成した患者の割合が高かった ([Module 2.5.4.4.1])。
  - CD34 陽性細胞数  $6 \times 10^6$  cells/kg 以上採取に要したアフエレーシスの日数は、G-CSF と plerixafor の併用では 2.0 日 (中央値) であったが、G-CSF 単独では  $6 \times 10^6$  cells/kg 以上採取できた患者はいなかった ([Module 2.5.4.4.2])。
  - 4 日目から 5 日目までの末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数 (中央値) についても G+plerixafor 群 (5.01 倍) が G 単独群 (1.95 倍) に比べて大きかった ([Module 2.5.4.4.3])。
- 外国人 NHL 患者を対象とした AMD3100-3101 試験より
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、自家移植に必要な目標 CD34 陽性細胞数 ( $5 \times 10^6$  cells/kg) 並びに移植に最小限必要な CD34 陽性細胞数 ( $2 \times 10^6$  cells/kg) を動員できた NHL 患者の割合を有意に増加した ([Module 2.5.4.4.1])。
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、自家移植に必要な目標 CD34 陽性細胞数の採取に要するアフエレーシスの回数を有意に減少した ([Module 2.5.4.4.2])。
  - さらに、G-CSF と plerixafor の併用による動員法は、G-CSF 単独による動員法と比較して、末梢血中 CD34 陽性細胞数を平均で 3 倍以上増加させた ([Module 2.5.4.4.3])。
  - PMN 及び PLT の生着並びに定着までに要する時間については、G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と同様であった ([Module 2.5.4.5.1])。
  - G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、動員失敗あるいは移植に必要な最小の CD34 陽性細胞を採取するためのレスキュー療法に移行した患者は少なかった (G-CSF 単独群で 52 名に対して、G-CSF と plerixafor の併用群では 10 名。なお、G-CSF 単独群でレスキュー療法に移行した 52 名のうち、37 名 (59.7%) で移植に最小限必要な CD34 陽性細胞数 ( $2 \times 10^6$  cells/kg) を動員できた。内訳は G-CSF と plerixafor の併用群で 4 名 (40.0%)、G-CSF 単独群で 33 名 (63.5%) であった ([Module 2.5.4.6.2])。
- 日本人 NHL 患者を対象とした ACT12781 試験より
  - 日本人 NHL 患者においても、G-CSF と plerixafor の併用は、G-CSF 単独と比較して、目標 CD34 陽性細胞数 ( $5 \times 10^6$  cells/kg) 並びに移植可能な最小 CD34 陽性細胞数 ( $2 \times 10^6$  cells/kg) を達成した患者の割合が高かった ([Module 2.5.4.4.1])。



- CD34 陽性細胞数  $5 \times 10^6$  cells/kg 以上採取に要したアフエレーシスの日数は、G-CSF と plerixafor の併用では 3.5 日（中央値）であったが、G-CSF 単独ではアフエレーシス 4 日以内に  $5 \times 10^6$  cells/kg 以上採取できた患者は 1 名であった（[Module 2.5.4.4.2]）。
- 4 日目から 5 日目までの末梢血 CD34 陽性細胞数の増加倍数（中央値）についても G + plerixafor 群（7.95 倍）が G 単独群（2.06 倍）に比べて大きかった（[Module 2.5.4.4.3]）。

MM 患者及び NHL 患者における海外試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）及び国内試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）から、G-CSF と plerixafor の併用は G-CSF 単独と比較して、主要評価項目である目標 CD34 陽性細胞数（MM 患者： $6 \times 10^6$  cells/kg、NHL 患者： $5 \times 10^6$  cells/kg）を達成した患者の割合が高いことが確認された。また、その他の有効性評価項目の結果から、日本人 MM 患者及び NHL 患者と外国人 MM 患者及び NHL 患者の間に臨床的に意味のある明らかな相違はなかった（[Module 2.5.4.4]）。

## 安全性

- 外国人 MM 患者を対象とした AMD3100-3102 試験より
  - G-CSF + plerixafor の有害事象のプロファイルは、胃腸に対する影響（主に下痢及び悪心）並びに注射部位の局所反応の発現割合が G-CSF + plerixafor を投与された患者で高かったことを除き、G-CSF + placebo と同様であった（[Module 2.5.5.3.2]）。有害事象の重症度は大部分軽度又は中等度であった（[Module 2.5.5.3.1]）。
  - 本試験で、試験治療との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。G + plerixafor 投与後に報告された死亡数及び重篤な有害事象の発現割合は、G-CSF + placebo 投与と同様であった。両投与群で、重篤な有害事象の大多数は大量化学療法開始後に発現し、死亡の多くは移植後であった（[Module 2.5.5.3.1]）。
  - 臨床検査値及びバイタルサインに対する影響は、G-CSF + plerixafor 及び G-CSF + placebo で同様であった。安全性に関する臨床検査パラメータの変化（白血球数増加及び血小板数減少）が最終アフエレーシス 24 時間後に G-CSF + plerixafor 群及び G-CSF + placebo 群の両投与群で認められたが、それぞれ plerixafor と G-CSF の作用機序及び幹細胞移植の採取方法に関連した変化であった（[Module 2.5.5.5]）。
- 日本人 MM 患者を対象とした ACT13710 試験より
  - G-CSF + plerixafor 群で多く発現した頭痛及び下痢は、plerixafor に対する薬物反応であることが知られている。背部痛は、G-CSF 単独群より G-CSF + plerixafor 群の方が多く発現したが、plerixafor 投与前の G-CSF 投与時に発現した事象であった（[Module 2.5.5.3.2]）。

- 治験治療下で発現した重篤な有害事象はG単独群で1名に認められたが、G-CSF+plerixafor群では認められなかった。Plerixaforの投与中止に至ったAE及び死亡は報告されなかった（[Module 2.5.5.3.1]）。
- 本治験で認められたplerixaforの安全性プロファイルは、本剤ですでに知られていることと矛盾しなかった。日本人患者において安全性に関する特別な懸念は特定されなかった。
- 安全性成績から、日本人と外国人のMM患者の安全性プロファイルについて臨床的に意味のある明らかな相違はないことが示された。
- 外国人 NHL 患者を対象とした AMD3100-3101 試験より
  - G+plerixaforの有害事象のプロファイルは、胃腸に対する影響（主に下痢及び悪心）並びに注射部位の局所反応の発現割合がG+plerixaforを投与された患者で高かったことを除き、G+placeboと同様であった（[Module 2.5.5.3.2]）。有害事象の重症度は大部分軽度又は中等度であった（[Module 2.5.5.3.1]）。
  - 本治験で、治験治療との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は少数であった。G+plerixafor投与後に報告された死亡数及び重篤な有害事象の発現割合は、G+placebo投与と同様であった。両投与群で、重篤な有害事象の大多数は大量化学療法開始後に発現し、死亡の多くは移植後であった（[Module 2.5.5.3.1]）。
  - 臨床検査値及びバイタルサインに対する影響は、G+plerixafor及びG+placeboで同様であった。安全性に関する臨床検査パラメータの変化（白血球数増加及び血小板数減少）が最終アフエレーシス24時間後にG+plerixafor群及びG+placebo群の両投与群で認められたが、それぞれplerixaforとG-CSFの作用機序及び幹細胞移植の採取方法に関連した変化であった（[Module 2.5.5.5]）。
- 日本人 NHL 患者を対象とした ACT12781 試験より
  - G+plerixafor群で多く発現した頭痛、下痢、悪心、関節痛及び血小板減少は、plerixaforに対する薬物反応であることが知られている。背部痛の発現割合は両群間で同様であった。これら背部痛のうち、1名はG-CSF及びplerixafor投与中に発現したため、治験治療との因果関係ありとされたが、残りの背部痛はG-CSFによる動員中に発現しており、plerixaforとの因果関係は否定された（[Module 2.5.5.3.2]）。
  - 治験治療下で発現した重篤な有害事象はG単独群で1名に認められたが、G+plerixafor群では認められなかった。Plerixaforの投与中止に至ったAE及び死亡は報告されなかった（[Module 2.5.5.3.1]）。
  - 本治験で認められたplerixaforの安全性プロファイルは、本剤ですでに知られていることと矛盾しなかった。日本人患者において安全性に関する特別な懸念は特定されなかった。



## 1.8 添付文書案 plerixafor

- 安全性成績から、日本人と外国人の NHL 患者の安全性プロファイルについて臨床的に意味のある明らかな相違はないことが示された。

以上のことから、plerixafor は自家幹細胞移植を受ける日本人 MM 患者及び NHL 患者において、外国人 MM 患者及び NHL 患者と同様に自家幹細胞移植に使用する造血幹細胞の末梢血への動員を促進することが臨床試験で確認された。また、安全性においても、自家骨髄幹細胞移植を受ける MM 患者及び NHL 患者において、本剤の良好で好ましい安全性プロファイルが示され、本剤投与による有害事象及びリスクは、推奨した用法及び用量のもとでは全体的に穏和で管理可能であった。

審査の過程で、「効能又は効果」及び「効能又は効果に関連する使用上の注意」の記載は以下のとおりとなった。

「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。

---

## 2.2 「用法及び用量」 (案)

通常、成人にはプレリキサホル 0.24mg/kg を 1 日 1 回、連日皮下投与する。

本剤の投与は、G-CSF 製剤を連日投与した後、G-CSF 製剤との併用において末梢血幹細胞採取終了時まで連日投与する。なお、本剤の投与期間は最大 4 日間とする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 国内外の臨床試験において、本剤の投与期間は概ね 2～4 日間であった。（「臨床成績」の項参照）
- (2) 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 6～12 時間前に行う（臨床試験では G-CSF 製剤は連日午前中に投与していた）。なお、併用する G-CSF 製剤の用法については該当する製品の添付文書を熟読すること。
- (3) 体重の増加に伴い、本剤の曝露量も増加するが、本剤の用量は 40mg/日を超えないこと。[臨床試験では患者の実体重に基づき本剤の用量を算出した。臨床試験では 40mg/日（体重約 167kg に相当）を超える用量は検討していない。]
- (4) 腎障害のある患者での用量調節

中等度～高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CLcr）50 mL/分以下）のある患者では、本剤の用量を 3 分の 1 減量して 0.16 mg/kg とする。体重の増加に伴い本剤の曝露量も増加するが、CLcr が 50 mL/分以下の患者では用量が 27 mg/日を超えないこと。[【薬物動態】の項参照]

[設定根拠]

2.1 項に記載したとおり、多発性骨髄腫患者の試験を中心に多発性骨髄腫に対する効能又は効果を適応症として申請をしたが、申請後に非ホジキンリンパ腫患者の試験成績も評価可能となったため、設定根拠には非ホジキンリンパ腫患者も含めた記載に改めた。

### 1.1.1 「用法及び用量」

本剤（plerixafor）の「用法及び用量」は、以下に示す外国人及び日本人健康被験者並びに患者を対象とした臨床試験の成績に基づいて設定した。

#### 臨床開発計画に用いる本剤の用量の選択

以下に示す、第 1 相試験及び一つの第 2 相試験から得られた安全性及び有効性（PD）成績に基づいて、その後の臨床開発計画に用いる本剤の用量として 240 µg/kg が選択された。加えて、MM 患者と NHL 患者では移植及び生着の必要な末梢 CD34 陽性細胞数の動員目標値が異なることも考慮して 240 µg/kg が選択された。

- 健康被験者において、plerixafor の作用（CD34 陽性細胞の動員）は、160 µg/kg に比べて 240 µg/kg で高くかつ遅れたピーク反応を示した（AMD3100-1002 試験）（[Module 2.5.3.3.1]）。

- 健康被験者において、plerixafor を G-CSF と併用した場合、CD34 陽性細胞のピーク時の平均値及び増加倍数は、160 µg/kg と 240 µg/kg で同程度であり、G-CSF 単独に比べて高かった（AMD3100-1003 試験）（[Module 2.5.3.3.2]）。
- MM 及び NHL 患者において、plerixafor を G-CSF と併用した場合、アフエレーシス時の CD34 陽性細胞採取量の増加倍数は、160 µg/kg に比べて 240 µg/kg のほうが高かった（AMD3100-2101 試験）（[Module 2.5.3.3.2]）。
- plerixafor 単独あるいは plerixafor を G-CSF と併用した場合の安全性プロファイルは 160 µg/kg と 240 µg/kg では類似していた（AMD3100-1002、AMD3100-1003 及び AMD3100-1004 試験）。また、健康被験者では有害事象の重症度において 240 µg/kg と 320 µg/kg で用量関連性がみられた（AMD3100-1005 試験）（[Module 2.5.4.7.2]）。

### **海外第3相試験（AMD3100-3102 試験）における本剤の用法及び用量**

外国人 MM 患者及び NHL 患者を対象とした海外第3相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）において、G-CSF を4日間導入後に、G-CSF 併用下 plerixafor 240 µg/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（最大4日間）した結果、この用法で既存の G-CSF 単独に比べて、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することが確認された（「効能又は効果」設定根拠参照）。

### **日本人 MM 患者及び NHL 患者に対する用法及び用量の妥当性**

日本人 MM 患者及び NHL 患者に対する G-CSF 併用における plerixafor 240 µg/kg の妥当性は、日本人健康被験者、MM 患者及び NHL 患者を対象に実施した国内試験（MOZ24211/POP12425 試験、ACT13710 試験及び ACT12781 試験）から得られた PK、PD、有効性及び安全性成績から確認された。

MOZ24211/POP12425 試験では、日本人健康被験者に対して3用量の plerixafor（160、240 及び 400 µg/kg）が G-CSF を併用せずに投与された、その結果、日本人健康被験者における plerixafor の曝露量は外国人健康被験者に比べて低い傾向が認められたが、PD 成績は、外国人健康被験者及び外国人患者の成績とよく一致していた（[Module 2.5.3.2.3]及び[Module 2.5.3.3.1]）。

ACT13710 試験では、海外 AMD3100-3102 試験と同様の plerixafor、G-CSF 並びにアフエレーシスのスケジュールにおいて、日本人 MM 患者を対象に plerixafor 240 µg/kg と G-CSF 併用時の有効性及び安全性を評価するために実施された。その結果、以下に示すように有効性及び安全性プロファイルについて日本人と外国人の間で明らかな臨床的に意味のある相違は示されなかった。

- 治療の成功（アフエレーシス2日以内に CD34 陽性細胞数  $6 \times 10^6$  cells/kg 以上の動員）した患者の割合は G-CSF 単独群に比べて G-CSF + plerixafor 群が高かった。
- 安全性成績は良好な忍容性を示し、海外において確立している plerixafor と G-CSF 併用時の安全性プロファイルから予測される範囲内であった。

- PK データから、健康被験者と MM 患者で血漿中濃度はよく類似していた。

ACT12781 試験は、海外 AMD3100-3101 試験と同様の plerixafor、G-CSF 並びにアフエレーシスのスケジュールにおいて、日本人 NHL 患者を対象に plerixafor 240 µg/kg と G-CSF 併用時の有効性及び安全性を評価するために実施された。その結果、以下に示すように有効性及び安全性プロファイルについて日本人と外国人の間で明らかな臨床的に意味のある相違は示されなかった。

- 治療の成功（アフエレーシス 4 日以内に CD34 陽性細胞数  $5 \times 10^6$  cells/kg 以上の動員）した患者の割合は G-CSF 単独群に比べて G-CSF + plerixafor 群が高かった。
- 安全性成績は良好な忍容性を示し、海外において確立している plerixafor と G-CSF 併用時の安全性プロファイルから予測される範囲内であった。
- PK データから、健康被験者と NHL 患者で血漿中濃度はよく類似していた。

### 1.1.2 「用法及び用量に関連する使用上の注意」

#### (1) 本剤の投与期間

MM 患者を対象とした海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験）及び国内第 2 相試験（ACT13710 試験）において目標とする CD34 陽性細胞数（ $6 \times 10^6$  cells/kg 以上）に到達するまでの日数（中央値）は、それぞれ AMD3100-3102 試験で 1.0 日（1.00 to 2.00）、ACT13710 試験では 2.0 日（NC to NC）であり、多くの患者で 2 日以内であった[Module 2.5.4.4.2]。NHL 患者を対象とした海外第 3 相試験（AMD3100-3101 試験）及び国内第 2 相試験（ACT12781 試験）において目標とする CD34 陽性細胞数（ $5 \times 10^6$  cells/kg 以上）に到達するまでの日数（中央値）は、それぞれ AMD3100-3101 試験で 3.0 日（2.00 to 4.00）、ACT12781 試験では 3.5 日（3.00 to NC）であり、多くの患者で 3 日～4 日以内であった[Module 2.5.4.4.2]。以上より本剤の投与期間を概ね 2～4 日間であった旨記載した。

#### (2) 本剤並びに G-CSF 製剤の使用法

本剤投与前までの G-CSF 使用日数については、海外試験（AMD3100-2101 試験）において 3 日間と 4 日間の使用経験があるものの（[Module 2.5.4.7.7.2]）、3 日間使用した患者数が限定されることから、G-CSF 4 日間導入後に plerixafor 240 µg/kg+G-CSF を使用する用法が第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）で選択された。その結果、この用法で既存の G-CSF 単独に比べて、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することが確認されていること、並びに国内第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）においても、AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験と同様の G-CSF 4 日間導入で実施されていることから設定した。

なお、G-CSF の投与はいずれの臨床試験においても午前中である。

アフエレーシス実施と本剤の投与時期については、以下に示す根拠に基づいてアフエレーシス実施 6～12 時間前とした（[Module 2.5.4.7.8]）。

- AMD3100-1002 試験及び AMD3100-1003 試験の PD データに基づき、CCDS に記載されている plerixafor の投与スケジュールは各アフエレーシスの 6～11 時間前である。
- AMD3100-1003 試験のデータから plerixafor と G-CSF の併用投与時、動員のピークは投与後 10～14 時間であるものの、投与後 4～18 時間にわたって末梢血 CD34 陽性細胞数が持続的に増加していた。
- 海外の第 2 相試験（AMD3100-2101 試験）では、G-CSF 導入期間として 3 日間又は 4 日間連続投与され、続いてアフエレーシス実施と同じ日のアフエレーシス 6 時間前に plerixafor と G-CSF が投与された。
- 海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）では、G-CSF による動員 4 日目の夜（午後 10 時、アフエレーシス前 10～11 時間）に plerixafor 又はプラセボが投与され、5 日目の朝に G-CSF がアフエレーシス 60 分前に投与された。
- 国内第 2 相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）では、海外第 3 相試験（AMD3100-3102 試験及び AMD3100-3101 試験）と比較するため、AMD3100-3102 試験及び ACT12781 試験とほぼ同様の投与スケジュールで実施されたが、plerixafor と G-CSF の投与時間の規定は国内試験の方がやや広く、G-CSF による動員 4 日目の夜（翌日のアフエレーシス 9～12 時間前）に plerixafor が投与され、翌日 5 日目の朝（アフエレーシス 45～75 分前）に G-CSF が投与された。
- 実際の医療現場において、より幅広い投与時間を設定することは患者だけではなく医療機関にとっても利便性が増す。例えば、6 時間前は夕方のアフエレーシス実施に便利であり、12 時間前の設定は翌日朝のアフエレーシス実施の際、深夜の投与を避けることが可能である。

### **(3) 最大投与量**

臨床試験では患者の実体重に基づき本剤の用量を算出したが、国内外の臨床試験において 40 mg/日（体重約 167kg に相当）を超える用量は使用されていないことから設定した。なお、次項に示す CL<sub>CR</sub> が 50 mL/分以下の腎機能障害患者では 27 mg/日に相当する。

### **(4) 腎障害のある患者での用量調節**

Plerixafor 240 µg/kg を単回皮下投与したとき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 AMD3100-1101 試験の結果、PPK 解析では、シミュレートした plerixafor の PK (C<sub>max</sub> 及び AUC) の結果から中等度腎機能障害患者（CL<sub>CR</sub>：31～50 mL/min）では、160 µg/kg に減量すると腎機能正常患者（CL<sub>CR</sub>：>90 mL/min）に plerixafor 240 µg/kg を投与したときと同程度の全身曝露量が得られることが推定されたことに基づいて設定した（[Module 2.5.3.2.5]）。

審査の過程で、「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する使用上の注意」の記載は以下のとおりとなった。

1.8 添付文書案  
plerixafor

「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）50 mL/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〕
-

### 3. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

#### 【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]

#### [設定根拠]

1. 本剤の CCSI（Company Core Safety Information：企業中核安全性情報）に基づき設定した。
2. 本剤の動物実験（ラット及びウサギ）において催奇形性が認められていることから設定した。

#### 【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]

#### [設定根拠]

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る。中等度以上の腎機能障害のある患者に投与する際は減量を考慮するなど、慎重に投与する必要があることから設定した。

#### 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  $50,000/\text{mm}^3$  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。

[設定根拠]

- (1) 本剤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、本剤の適用の必要性について適切に判断された患者に対して使用される必要があるため設定した。
- (2) 本剤の CCSI に基づき設定した。本剤と G-CSF 製剤の併用投与により白血球数が増加するが、著しい増加による安全性への影響は確認されていないため、本剤投与中は白血球数のモニタリングを行い、検査値の推移に留意し適切な対応を行うよう設定した。
- (3) 本剤の CCSI に基づき、また、血小板減少は末梢血幹細胞採取の合併症として知られていることから設定した。
- (4) 本剤の CCSI に基づき、海外のがん患者における臨床試験で本剤投与後約 30 分以内に軽度～中等度のアレルギー反応（蕁麻疹、眼窩周囲腫脹、呼吸困難、低酸素症等を含む）がまれに報告されており、また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ため設定した。

### 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」の発現頻度は非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄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で認められた副作用は「頻度不明」とした。



[設定根拠]

国内外で実施した臨床試験の結果に基づき記載した。

(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。

[設定根拠]

- 1) ショック、アナフィラキシー等重篤なアレルギー反応は国内外の臨床試験では認められなかったが、海外市販後の発現状況を踏まえ、本剤の CCSI に基づき設定した。
- 2) 動物実験（ラット）においてプレリキサホルをヒトにおける推奨用量より約 4 倍高い用量で長期間（2～4 週間）連日皮下投与したとき、髄外造血に伴う脾臓の絶対あるいは相対重量の増加がみられたこと、また国内外の臨床試験では認められなかったが、海外市販後の発現状況を踏まえ、設定した。

(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		

[設定根拠]

本剤の CCSI に基づき設定した。

## 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。

[設定根拠]

海外第Ⅲ相試験の部分集団解析の結果、65 歳以上の高齢者の安全性プロファイルは、全体と比べて差がなかったが、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が多いことから設定した。

## 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。〕

[設定根拠]

(1) ラット及びウサギにおいて、本剤は吸収胚増加、胎児体重の減少、骨格発達遅延及び胎児異常の増加を引き起こすことが示されており、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、CCSI も参考に設定した。

(2) 本剤の CCSI に基づき設定した。

## 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。〕

[設定根拠]

小児における使用経験がないことから設定した。

## 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。

### [設定根拠]

本剤の過量投与に関する情報はないことから設定した。

## 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。

### [設定根拠]

- (1) 本剤のCCSIに基づき、バイアル製剤における一般的な注意事項を記載した。
- (2) 本剤のCCSIに基づき記載した。
- (3) 本剤は皮下注射用製剤であることから記載した。

## 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。

### [設定根拠]

本剤のCCSIに基づき設定した。



サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

## 1.9 一般的名称に係る文書

---

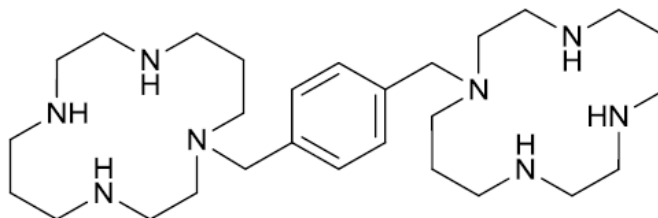
---

Total number of pages: 2

## 1 JAN

医薬品名称専門協議において以下のように決定され、平成 27 年 10 月 5 日付薬生審査発 1005 第 1 号により通知された。

JAN:	(日本名)	プレリキサホル
	(英名)	Plerixafor
化学名:	(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)
	(英名)	1,1'-(1,4-Phenylenebismethylene)bis(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane)
構造式	:	



## 2 INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 20, No. 1, 2006 (r-INN list 55) に以下の名称で掲載された。

INN: plerixafor

薬生審査発 1005 第 1 号  
平成 27 年 10 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

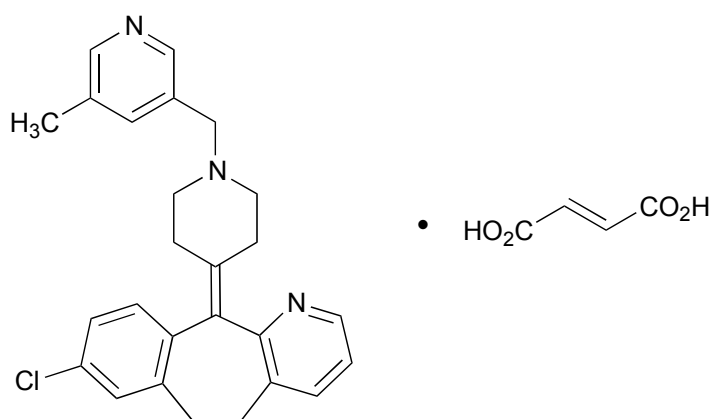
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 26-2-B1

JAN(日本名): ルパタジンフマル酸塩

JAN(英名): Rupatadine Fumarate



$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

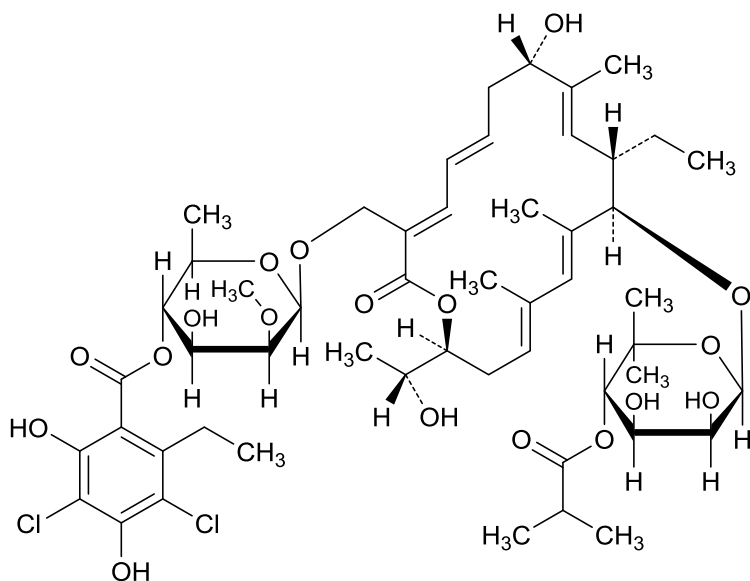
8-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-{1-[(5-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イリデン}-5*H*-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン 一フマル酸塩

8-Chloro-6,11-dihydro-11-{1-[(5-methylpyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-ylidene}-  
5*H*benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine monofumarate

登録番号 26-2-B3

JAN（日本名）：フィダキソマイシン

JAN（英名）：Fidaxomicin



C<sub>52</sub>H<sub>74</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>18</sub>

(3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-3-({[6-デオキシ-4-*O*-(3,5-ジクロロ-2-エチル-4,6-ジヒドロキシベンゾイル)-2-*O*-メチル-β-D-マンノピラノシル]オキシ}メチル)-12-{{[6-デオキシ-5-*C*-メチル-4-*O*-(2-メチルプロパノイル)-β-D-*lyxo*-ヘキソピラノシル]オキシ}-11-エチル-8-ヒドロキシ-18-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-9,13,15-トリメチルオキサシクロオクタデカ-3,5,9,13,15-ペンタエン-2-オン

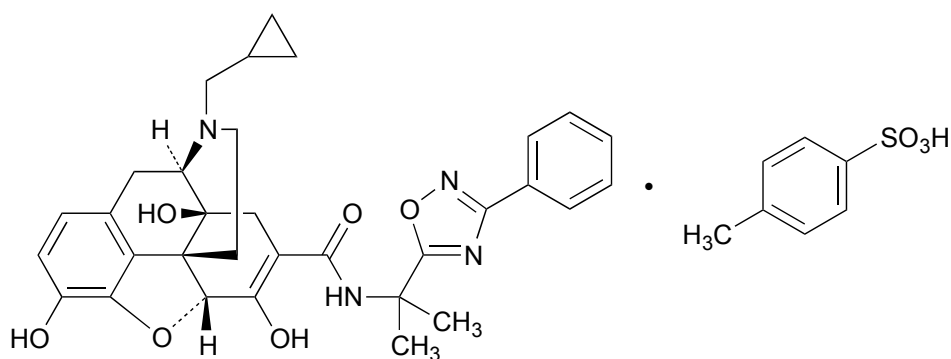
(3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-3-({[6-Deoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-*O*-methyl-β-D-mannopyranosyl]oxy}methyl)-12-{{[6-deoxy-5-*C*-methyl-4-*O*-(2-methylpropanoyl)-β-D-*lyxo*-hexopyranosyl]oxy}-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one



登録番号 26-2-B4

JAN（日本名）：ナルデメジントシル酸塩

JAN（英 名）：Naldemedine Tosilate



$C_{32}H_{34}N_4O_6 \cdot C_7H_8O_3S$

(5*R*)-17-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-3,6,14-トリヒドロキシ-*N*-

[2-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル]モルヒナン-7-カルボキサミド 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

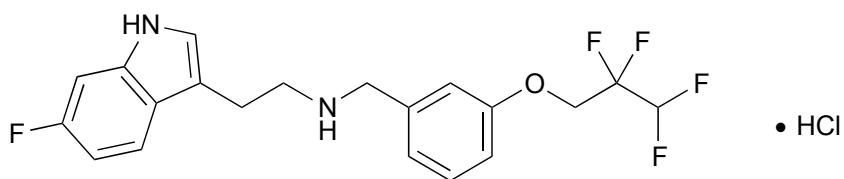
(5*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5-epoxy-3,6,14-trihydroxy-*N*-[2-(3-phenyl-

1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

登録番号 26-3-B5

JAN（日本名）：イダロピルジン塩酸塩

JAN（英 名）：Idalopirdine Hydrochloride



$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

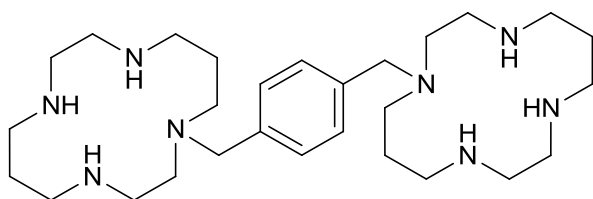
2-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-{[3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル]メチル}エタンアミン 一塩酸塩

2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-*N*-{[3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)phenyl]methyl}ethanamine monohydrochloride

登録番号 26-4-B3

JAN（日本名）：プレリキサホル

JAN（英 名）：Plerixafor



$C_{28}H_{54}N_8$

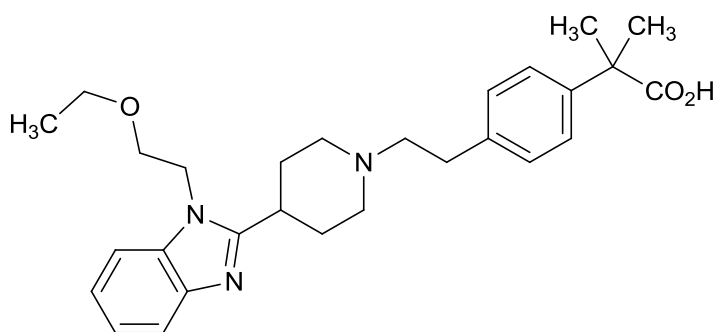
1,1'-(1,4-フェニレンビスメチレン)ビス(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン)

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

登録番号 26-4-B5

JAN（日本名）：ビラスチン

JAN（英 名）：Bilastine



C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

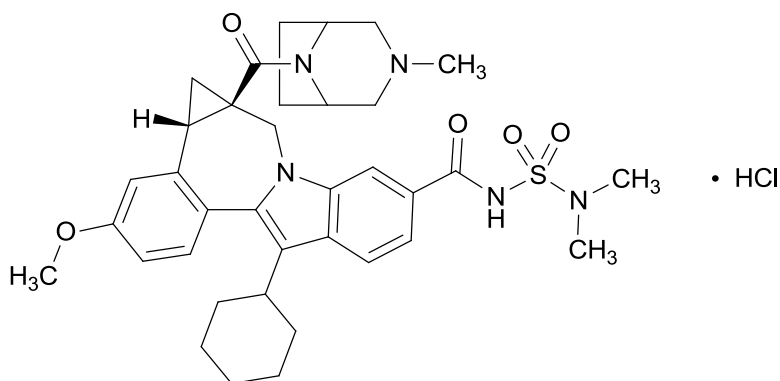
2-[4-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)フェニル]-2-メチルプロパン酸

2-[4-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl]-2-methylpropanoic acid

登録番号 26-5-B9

JAN（日本名）：ベクラブビル塩酸塩

JAN（英 名）：Beclabuvir Hydrochloride



$C_{36}H_{45}N_5O_5S \cdot HCl$

(4b*S*,5a*R*)-12-シクロヘキシル-*N*-(ジメチルスファモイル)-3-メトキシ-5a-[(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)カルボニル]-4b,5,5a,6-テトラヒドロシクロプロパ[*d*]インドロ[2,1-*a*][2]ベンズアゼピン-9-カルボキサミド 一塩酸塩

(4b*S*,5a*R*)-12-Cyclohexyl-*N*-(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5a-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4b,5,5a,6-tetrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-9-carboxamide monohydrochloride

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

---

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 55

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 55

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 55

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

<b>Latin</b> , English, French, Spanish: <i>Recommended INN</i>	<i>Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula</i>
<i>DCI Recommandée</i>	<i>Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée</i>
<i>DCI Recomendada</i>	<i>Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada</i>

**apixabanum**

apixaban

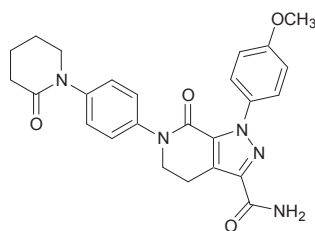
1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

apixaban

1-(4-méthoxyphényl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopipéridin-1-yl)phényl]-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

apixabán

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>**apratatatum**

apratatstat

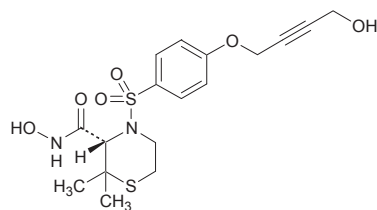
(2S)-N-hydroxy-4-({4-[(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)oxy]phenyl}sulfonyl)-2,2-dimethylthiomorpholine-3-carboxamide

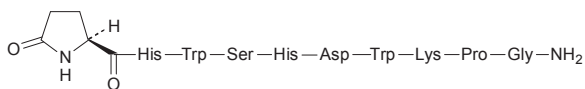
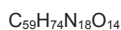
apratatstat

(2S)-N-hydroxy-4-[{4-[(4-hydroxybut-2-ynyl)oxy]phényl}sulfonyl]-2,2-diméthylthiomorpholine-3-carboxamide

apratatstat

(2S)-N-hidroxi-4-({4-[(4-hidroxibut-2-in-1-il)oxi]fenil}sulfonyl)-2,2-dimetiltiomorfolina-3-carboxamida

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

**plerixaforum**

plerixafor

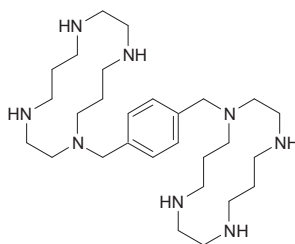
1,1'-(1,4-phenylenebismethylene)bis(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane)

plérixafor

1,1'-(1,4-phénylènebisméthylène)bis(1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane)

plerixafor

1,1'-(1,4-fenilenobismetileno)bis(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecano)

**plitidepsinum**

plitidepsin

3,6-anhydro(*N*-{(2*S*,4*S*)-4-[(3*S*,4*R*,5*S*)-3-hydroxy-4-[[*N*-(2-oxopropanoyl)-*L*-prolyl-*N*-methyl-*D*-leucyl-*L*-threonyl]amino]-5-methylheptanoyloxy]-2,5-dimethyl-3-oxohexanoyl]-*L*-leucyl-*L*-prolyl-*N*,*O*-dimethyl-*L*-tyrosine)

plitidepsine

(-)-(3*S*,6*R*,7*S*,10*R*,11*S*,15*S*,17*S*,20*S*,25*aS*)-11-hydroxy-3-(4-méthoxybenzyl)-2,6,17-triméthyl-15-(1-méthyléthyl)-7-[[[(2*R*)-4-méthyl-2-[méthyl[[[(2*S*)-1-(2-oxopropanoyl)pyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]pentanoyl]amino]-10-[(1*S*)-1-méthylpropyl]-20-(2-méthylpropyl)tétradécahydro-15*H*-pyrrolo[2,1-*f*]=[1,15,4,7,10,20]dioxatétrazacyclotricosine-1,4,8,13,16,18,21(17*H*)-heptone

plitidepsina

3,6-anhidro(*N*-{(2*S*,4*S*)-4-[(3*S*,4*R*,5*S*)-3-hidroxi-4-[[*N*-(2-oxopropanoil)-*L*-proilil-*N*-metil-*D*-leucil-*L*-treonil]amino]-5-metilheptanoiloxi]-2,5-dimetil-3-oxohexanoil]-*L*-leucil-*L*-proilil-*N*,*O*-dimetil-*L*-tirosina)





サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24 mg

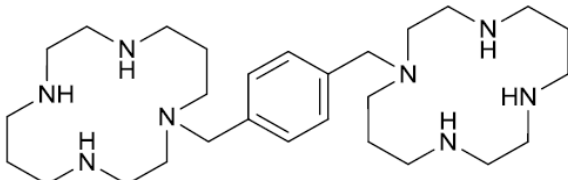
## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

---

---

Total number of pages: 4

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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)					
構造式						
効能・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・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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	モゾビル皮下注 24 mg（1 製剤（1.2 mL）中にプレリキサホル 24 mg 含有）					
毒性	急性毒性試験：					
	動物種		投与経路		LD <sub>50</sub> 又は概略の致死量(mg/kg)	
	マウス		皮下		LD <sub>50</sub> ：16.3	
			静脈内		LD <sub>50</sub> ：5.2	
	ラット		皮下		LD <sub>50</sub> ：> 50	
			皮下		概略の致死量：40	
			静脈内		LD <sub>50</sub> ：5.2	
	ブタ		皮下		概略の致死量：12	
	亜急性毒性試験：					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4 週間	皮下	0, 0.6, 1.9, 7.6	1.9	腹臥位、攣縮、ラッセル音、尿中 Mg 増加、注射部位の刺激性変化	

	ラット	4 週間	皮下	0, 11.4, 15.2	<11.4	死亡、腹臥位、努力性呼吸、過興奮性、攣縮、体重増加量減少、摂餌量減少、血清 Mg 減少、尿中 Ca 及び Mg 増加、胸腺のリンパ組織萎縮、注射部位の刺激性変化、骨塩量と骨密度低下
		4 週間	皮下	0, 0.6, 1.2, 4, 24 (0, 0.3, 0.6, 2, 12 BID)	24 (12 BID)	毒性学的意義のある変化なし
	イヌ	4 週間	皮下	0, 0.25, 1, 4	0.25	胃腸障害、体重増加量減少、摂餌量減少、頻脈、注射部位の刺激性変化
		4 週間	皮下	0, 0.3, 1.5, 8 (0, 0.15, 0.75, 4 BID)	8 (4 BID)	毒性学的意義のある変化なし
BID: 1 日 2 回投与						
慢性毒性試験：なし						
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。					
	(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。						
<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。						
(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相試験で、本剤と G-CSF 製剤を併用						

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
plerixafor

	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。
会社	サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

モゾビル皮下注24mg

1.12 添付資料一覧

---

## 第3部の添付資料

## 3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（プレリキサホル、XXXXXXXXXX社）

## 3.2.S.1 一般情報

## 3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Nomenclature	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-2	Structure	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	General Properties	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.S.2 製造

## 3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-4	Manufacturer(s)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Description of Manufacturing Process and Process Controls	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-6	Control of Materials	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-7	Controls of Critical Steps and Intermediates	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-8	Process Validation and/or Evaluation	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-9	Manufacturing Process Development	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
plerixafor

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-10	Elucidation of Structure and Other Characteristics		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-11	Impurities		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-12	List of corrigenda/3.2.S.3.2 Impurities		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-13	Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-14	Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-15	MET/AN/0510 Determination of the clarity and colour of a 50mg/mL solution of AMD3100 in methanol		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-16	MET/AN/0562 Determination of the water content of AMD3100 API using the heated Karl Fischer apparatus		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-17	MET/AN/0564 Heavy metals determination of AMD3100 (by limit test)		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-18	MET/AN/0604 Identification of AMD3100 by Infra-red spectrometry		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-19	MET/CR/0966 Determination of the %w/w assay, %w/w impurities and %area impurities of AMD3100 by HPLC		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-20	MET/CR/0967 Determination of the content (%w/w oab) in AMD3100 by HPLC		-	-	社内資料	評価資料

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

3.2.S-21	MET/CR/1013 Determination of the [REDACTED] content (ppm) in [REDACTED] and AMD3100 (API) by HPLC	[REDACTED]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-22	MET/CR/1025 Organic volatile Impurities (ppm) in AMD3100 by GC- HS	[REDACTED]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-23	Certificate of analysis- Plerixafor [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のパリデーション

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料／ 参考資料
3.2.S-24	Validation of Analytical Procedures	[REDACTED]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-25	REP/MV/0154 Validation of MET/CR/0966 -An HPLC method for the determination of the %w/w assay, %w/w impurities and %area impurities of AMD3100	[REDACTED]	20[REDACTED]02/27	[REDACTED]	社内資料	評価資料
3.2.S-26	REP/MV/0160 Method Validation Report for the determination of the [REDACTED] content (% w/w) in AMD3100 by HPLC (MET/CR/0967 rev 001)	[REDACTED]	20[REDACTED]03/02	[REDACTED]	社内資料	評価資料
3.2.S-27	REP/MV/0166 Method Validation Report for the determination of [REDACTED] content in AMD3100 by HPLC (MET/CR/1013 rev 002)	[REDACTED]	20[REDACTED]03/11	[REDACTED]	社内資料	評価資料
3.2.S-28	REP/MV/0294 Revalidation of MET/CR/1013 revision 006 – Determination of the [REDACTED] content (ppm) in AMD3100 by HPLC	[REDACTED]	20[REDACTED]04/04	[REDACTED]	社内資料	評価資料
3.2.S-29	REP/MV/0174 Method Validation Report for MET/CR/1025 rev001 - Residual Solvents (ppm) in AMD3100 by GC-HS	[REDACTED]	20[REDACTED]03/09	[REDACTED]	社内資料	評価資料



## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

3.2.S-30	REP/MV/0496 Method validation report for MET/CR/1025 revision 006-Determination of the residual solvent content in Plerixafor by GC-HS		2018/08/18		社内資料	評価資料
3.2.S-31	REP/MV/0245 Qualification of MET/AN/0510 - Determination of the colour of a 50mg/mL solution of AMD3100 in methanol		2018/06/22		社内資料	評価資料

### 3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料／ 参考資料
3.2.S-32	Batch Analysis		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料／ 参考資料
3.2.S-33	Justification of Specification		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-34	AOM0039 Calculation of Provisional Regulatory Specification for		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-35	AOM0040 Calculation of Provisional Regulatory Specification for		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-36	AOM0042 Calculation of Provisional Regulatory Specification for		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料／ 参考資料
3.2.S-37	Reference Standards or Materials		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料／ 参考資料
3.2.S-38	Container Closure System		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.S.7 安定性

#### 3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料／ 参考資料
3.2.S-39	Stability Summary and Conclusion		-	-	社内資料	評価資料

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

### 3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-40	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-41	Stability Data		19年10月～20年7月		社内資料	評価資料

## 3.2.P 製剤（モゾビル皮下注24mg、注射剤）

### 3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-1	Description and Composition of the Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.2 製剤開発の経緯

#### 3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-2	Components of Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-3	Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-4	Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-5	Manufacturing process development: Genzyme, Ridgefield		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-6	Variation to the marketing authorization 1, Type II grouping variation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-7	Variation to the marketing authorization 2, Type II grouping variation		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
------	----	---------	--------	--------	--------	-----------

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

3.2.P-8	Container Closure System: Genzyme, Ridgefield		-	-	社内資料	評価資料
---------	--	--	---	---	------	------

### 3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-9	Microbiological Attributes: Genzyme, Ridgefield		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-10	Compatibility		-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.P.3 製造

### 3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-11	Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-12	Batch Formula of Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-13	Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-14	Control of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-15	Process Validation: Genzyme, Ridgefield		2006/06/26	Genzyme Ridgefield, NJ	社内資料	評価資料
3.2.P-16	Efficacy of Terminal Sterilization		2006/06/01	Genzyme Ridgefield, NJ	社内資料	評価資料

## 3.2.P.4 添加剤の管理

### 3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-17	Excipients: Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-18	Excipients: Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-19	Excipients: Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-20	Excipients: Justification of Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-21	Excipients: Excipients of Human or Animal Origin		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-22	Excipients: Novel Excipients		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-23	Drug Product: Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-24	Drug Product: Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-25	USAC1133 Identity, Percent Label Claim & Impurities in Mozobil		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-26	USAC1106 Mozobil Identification Using FT-IR		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
------	----	---------	--------	--------	--------	-----------

# 1.12 添付資料一覧

plerixafor

3.2.P-27	Drug Product: Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-28	DR AMD-3100-024-01 Method Validation Report for MTD-AN-0008 Version 1.0 Plerixafor Drug Product Assay, Impurity, and Identification Method		2015/11	AnorMED Inc.	社内資料	評価資料

## 3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-29	Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-30	Drug Product Batch Analysis: Genzyme, Ridgefield		2006/12	Genzyme Ridgefield NJ	社内資料	評価資料
3.2.P-31	AN-04038 Analytical Report: Comparing Assay and Purity Analysis of AMD3100 Between Methods RD128, AM023.V1 and AM033.V1		2012/17	AnorMED Inc.	社内資料	評価資料

## 3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-32	Characterisation of Impurities		-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-33	Justification of Specification(s)		-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-34	Reference Standards or Materials		-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-35	Container Closure System of the Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

## 3.2.P.8 安定性

### 3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
------	----	---------	--------	--------	--------	-----------

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

3.2.P-36	Stability Summary and Conclusion		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-37	Stability Summary and Conclusions: Ridgefield		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-38	Post-approval Stability Protocol and Commitment		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-39	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment: Genzyme, Ridgefield		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-40	Stability Data		2011年6月 ～2012年1月		社内資料	評価資料
3.2.P-41	Stability Data: Genzyme, Ridgefield		2011/06/01	Genzyme Ridgefield NJ	社内資料	評価資料

## 3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備  
該当資料なし

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価  
該当資料なし

3.2.A.3 添加剤  
該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料  
該当資料なし

3.3 参考文献  
該当資料なし

## 第4部の添付資料

### 4.2 試験報告書

#### 4.2.1 薬理試験

##### 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	AOM0051: Cross Screening AMD3100 for CCR4 and CCR7.		2014/4/30 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	AOM0052: Inhibition of LTB4 Ligand Binding to the Receptor by AMD3100.		2014/4/30 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	AOM0053: Inhibition of SDF-1 Ligand Binding to CXCR4 by AMD3100.		2012/12/23 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	AOM0054: Inhibition of SDF-1 Stimulated Calcium Flux by AMD3100.		2014/4/30 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	AOM0055: Inhibition of SDF-1 Stimulated Chemotaxis by AMD3100.		2014/4/30 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	AOM0056: Inhibition of SDF-1 Stimulated GTPys Binding by AMD-3100.		2014/4/30 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	AOM0057: The Effects of AMD3100 on IP10 Stimulated Calcium Flux.		2014/4/30 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	AOM0058: The Effects of AMD3100 on MCP-1 Stimulated Calcium Flux.		2014/4/30 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-9	AOM0059: AMD3100 Has No Significant Effect on CCR5 Mediated Calcium Flux.		2014/4/30 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	AOM0064: The Effects of AMD3100 on MIP-1α Stimulated Calcium Flux.		2013/3/18 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	AOM0075: Investigation of the Cross-Reactivity of AMD3100 with CXCR7.		2019/9/28 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	参考資料

# 1.12 添付資料一覧

plerixafor

4.2.1.1-12	AOM0070: Structural Analogues of AMD3100 Mobilize Progenitor Cells from Bone Marrow in vivo According to their Ability to Inhibit CXCL12 Binding to CXCR4 in vitro.		2014/26 (Report issued date)	(UK)	社内資料	参考資料
4.2.1.1-13	AOM0033: Hematological Effects of AMD11070 in Mice.		2013/14 (Report issued date)	(US)	社内資料	参考資料
4.2.1.1-14	AOM0045: AMD3100 for Hematopoietic Stem Cell Mobilization in a Canine Autologous Transplantation Model.		2019/9 (Report issued date)	(US)	社内資料	参考資料
4.2.1.1-15	AOM0049: AMD3100 Antagonism of CXCR4 Expressed on Cultured Canine PBMCs.		2011/1 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-16	AOM0046: AMD3100 for Hematopoietic Stem Cell Mobilization in a Canine Allogeneic Transplantation Model: Follow-up Report.		2014/18 (Report issued date)	(US)	社内資料	参考資料

## 4.2.1.2 副次の薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.2-1	AOM0048: AMD3100, a CXCR4 Antagonist, Augments Mobilization and Incorporation of Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells into Sites of Myocardial Neovascularization.		2019/22 (Report issued date)	(US)	社内資料	参考資料
4.2.1.2-2	AOM0072: AMD 3100 Administration in a Porcine Model of Myocardial Ischemia Reperfusion Injury.		2012/15 (Report issued date)	(US)	社内資料	参考資料
4.2.1.2-3	GT-249-EF-1: AMD3100 Rapidly Mobilized Stem Cells after Myocardial Infarction in Nonhuman Primates but Does Not Improve Left Ventricular Remodeling or Function.		2012/7 (Report issued date)	(US)	社内資料	参考資料



# 1.12 添付資料一覧

plerixafor

4.2.1.2-4	AOM0047: Direct Injection of AMD3100 Improves Blood Flow to the Diabetic Mouse Hindlimb after Induction of Hindlimb Ischemia.		2012/12/17 (Report issued date)	(Canada)	社内資料	参考資料
-----------	---	--	------------------------------------	----------	------	------

## 4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.3-1	107-031: Receptor Affinities (Binding) of		1999/9/30 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-2	AOM0071: Affinity of 282-791 (SID 791) for 5-HT Receptor Binding Sites.		1999/1/10 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-3	1009304-2NOV2000: Receptor Binding (Adrenergic, GABA).		2000/10/16-2000/11/2	(Taiwan)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-4	POT-M-92-10: The Effects of 282-791 in the Primary Observation Test in Mice.		1999/9/24 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-5	POT-R-94-5: The Investigation of Potential CNS Effects of Subcutaneously Administered SID 791 Using the Rat Primary Observation Test.		1999/8/31 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-6	GT-249-TX-1: Effects of Plerixafor in the Irwin Test in Rats.		2000/4/13-2000/8/8	(UK)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-7	GT-249-TX-2: Effects of Plerixafor on Respiration Rate and Tidal Volume in Conscious Rats.		2000/4/13-2000/8/8	(UK)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-8	051128-BOP: Effects of AMD3100 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells.		2000/4/5-2000/10/6	(US)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-9	1009304-14DEC2000: Angiotensin Converting Enzyme (ACE) and Neutral Endopeptidase Enzyme Assays.		2000/11/20-2000/12/14	(Taiwan)	社内資料	参考資料

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

4.2.1.3-10	1009304-15DEC20███ Neuropeptide Y Receptor Functional Assays (agonist and antagonist activity).	███	20███11/20- 20███12/15	███ (Taiwan)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-11	107-028: Cardiovascular Effects of ███ SID 791 (282-791) in Anaesthetized Rats after Intravenous and Subcutaneous Administration.	███	19███1/18 (Report issued date)	███ (Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-12	███93226: A Pilot Cardiovascular Profile Study Following a Single Intravenous Infusion of AMD3100 Free Base in the Conscious Restrained Beagle Dog.	███	20███10/23- 20███10/22	███ (Canada)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-13	███93227: A Cardiovascular Profile Study Following an Intravenous Infusion of AMD3100 Free Base in the Conscious Unrestrained Beagle Dog.	███	20███12/3- 20███2/19	███ (Canada)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-14	9608-0228-01: Dilatation of Rat Aortic Smooth Muscle Cells, Possible Implication of Free Calcium.	███	19███2/22 (Report issued date)	███ (Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-15	107-029: Effect of ███ 282-791 on Different Endocrine Parameters in Male Rats.	███	19███9/2 (Report issued date)	███ (Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-16	AA81111-01DEC20███ Radioligand Binding, Cellular and Tissue Assays.	███	20███12/17- 20███12/30	███ (Taiwan)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-17	AA80066-30DEC20███ General Receptor Radioligand Binding and Enzyme Assays. Selected Receptor	███	20███11/13- 20███11/28	███ (Taiwan)	社内資料	参考資料
4.2.1.3-18	GT-249-TX-6: Effects of Plerixafor on Calcium Channels Expressed in Mammalian Cells.	███	20███1/29- 20███2/6	███ (US)	社内資料	参考資料

# 1.12 添付資料一覧

plerixafor

## 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

## 4.2.2 薬物動態試験

### 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	993593/MRG: Validation of a high performance liquid chromatographic method using electrochemical detection for the determination of AMD3100 in rat plasma.		Jul-20 (Report issued date) (Revised: Apr-20)	(US)	社内資料	参考資料
4.2.2.1-2	282-791: SID 791: Liquid chromatography-reverse isotope dilution method (LC-RID) for the determination of [ <sup>14</sup> C] SID 791 in biological samples.		May-19 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.2.1-3	993596/NGM: Validation of a high performance liquid chromatographic method using electrochemical detection for the determination of AMD3100 in dog plasma.		Jul-20 (Report issued date) (Addendum: Jan-20)	(Canada)	社内資料	参考資料

### 4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	AOM0069: Pharmacokinetics of AMD3100 following a single 5 mg/kg subcutaneous injection in mice.		Jul-20 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	参考資料
4.2.2.2-2	3167/DrCH: 282-791: Absorption, distribution, metabolism and excretion following single 20 mg/kg subcutaneous doses of [ <sup>14</sup> C] 282-791-ch in rat.		Apr-19 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.2.2-3	9608.0258: SID 791: Absorption and disposition in rats following single and multiple subcutaneous doses of [ <sup>14</sup> C] SID 791 ch.		May-19 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	参考資料

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

4.2.2.2-4	9608.026: ■■■ 282-791: Absorption, distribution, metabolism and excretion following single 20 mg/kg oral and 2 mg/kg intravenous doses of [ <sup>14</sup> C]■■■ 282-791-ch in rat.	■■■	Nov-19 (Report issued date)	■■■ (Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.2.2-5	AOM0073: Noncompartmental pharmacokinetic analysis of plasma concentration versus time data for AMD3100 and radioactivity in rats from Sandoz studies 3167/DrCh, 9608.0258, and 9608.026.	■■■	Jul-20 (Report issued date)	AnorMED Inc.社(Canada)	社内資料	参考資料
4.2.2.2-6	9608.0256: ■■■ SID 791: Absorption and disposition in dogs following single subcutaneous and intravenous doses of [ <sup>14</sup> C]■■■ SID 791-ch.	■■■	May-19 (Report issued date)	■■■ (Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.2.2-7	AOM0074: Noncompartmental pharmacokinetic analysis of plasma concentration versus time data for AMD3100 and radioactivity in dogs from Sandoz study 9608.0256.	■■■	Jul-20 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	参考資料

## 4.2.2.3 分布

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.3-1	9608.0251: ■■■ SID 791 (■■■ 282-791): Whole-body autoradiography in rats following single and multiple subcutaneous doses of [ <sup>14</sup> C]■■■ SID 791 ch.	■■■	Oct-19 (Report issued date)	■■■ (Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.2.3-2	■■■ 7686-108 CMS 81280A: Pharmacokinetics, excretion, mass balance, and quantitative whole-body autoradiography following subcutaneous administration of <sup>14</sup> C-AMD3100 to rats.	■■■	Aug-20 (Report issued date)	■■■ (US)	社内資料	参考資料

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

4.2.2.3-3	AOM0036: Interspecies protein binding of AMD3100 using ultrafiltration analysis.		Sep-20 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	参考資料
4.2.2.3-4	GT-249-PK-4: Determination of red blood cell partitioning of plerixafor in rat, dog and human whole blood.		Jun-20 (Report issued date)	Genzyme (US)	社内資料	参考資料

### 4.2.2.4 代謝

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.4-1	GT-249-PK-1: In vitro metabolic stability of plerixafor in rat, dog and human liver microsomes.		Dec-20 (Report issued date)	Genzyme (US)	社内資料	参考資料
4.2.2.4-2	AOM0038: In vitro interspecies metabolism profile of AMD3100.		Oct-20 (Report issued date)	AnorMED (Canada)	社内資料	参考資料
4.2.2.4-3	GT-249-PK-2: In vitro metabolic stability of plerixafor in rat, dog and human hepatocytes.		Feb-20 (Report issued date)	Genzyme (US)	社内資料	参考資料
4.2.2.4-4	GT-249-PK-3: Stability of plerixafor in human, dog and rat whole blood.		Dec-20 (Report issued date)	Genzyme (US)	社内資料	参考資料
4.2.2.4-5	GT-249-PK-5: Metabolite profile of plerixafor in plasma and urine following subcutaneous administration to rats.		Mar-20 (Report issued date)	Genzyme (US)	社内資料	参考資料

### 4.2.2.5 排泄

該当資料なし

### 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

### 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

## 4.2.3 毒性試験

### 4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
------	----	---------	--------	--------	--------	-----------

1.12 添付資料一覧  
plerixafor

4.2.3.1-1	380586: SID 791: Acute Subcutaneous Toxicity Study in Mice		19/1/10 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	評価資料
4.2.3.1-2	380564: SID 791: Acute Intravenous Toxicity Study in Mice		19/1/10 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	評価資料
4.2.3.1-3	380575: SID 791: Acute Subcutaneous Toxicity Study in Rats		19/1/10 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	評価資料
4.2.3.1-4	379787: SID 791: Acute Intravenous Toxicity Study in Rats		19/1/10 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	評価資料
4.2.3.1-5	0835RA69.008: Hematology Study in Rats Administered a Single Subcutaneous Dose		20/10/4-20/7/17	(USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.1-6	GT-249-TX-3: Correlation of plasma electrolyte changes and clinical signs following a single subcutaneous administration of plerixafor in rats		20/5/15-20/11/7	(France)	社内資料	評価資料
4.2.3.1-7	AOM0032: AMD3100: A Single and Repeated-Dose Range Finding Study in Male Yorkshire Pigs		20/2/25 (Report issued date)	(USA)	社内資料	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	GT-249-TX-4: Study of Metal Homeostasis upon Daily Dosing with SID 791		不明	(Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	189DFR-tox: SID 791 (282-791) A 2-Week Subcutaneous Dose-Range-Finding Study In Rats		19/12/16 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	189DFR-tk: SID 791 (282-791) A 2-Week Subcutaneous Dose-Range-Finding Study In Rats - Toxicokinetic Report		19/4/12 (Report issued date)(4.2.3.2-2の一部として実施)	(Switzerland)	社内資料	参考資料

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

4.2.3.2-4	428R-tox: ■■■ SID 791: A 4-Week Subcutaneous Toxicity Study In Rats	■■■	19■■/4/6-19■■/7/2	■■■ (Switzerland)	社内資料	参考資料 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.2-5	428R-tk: ■■■ SID 791: A 4-Week Subcutaneous Toxicity Study In Rats-Toxicokinetics Report	■■■	19■■/9/21 (Report issued date) (4.2.3.2-4の一部として実施)	■■■ (Switzerland)	社内資料	参考資料 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.2-6	432R: ■■■ SID 791: An Additional 4- Week Subcutaneous Toxicity Study In Rats	■■■	19■■/5/25-19■■/8/30	■■■ (Switzerland)	社内資料	参考資料 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.2-7	189DFD-tox: ■■■ SID 791: A 2-Week Subcutaneous Dose-Range-Finding Study in Dogs	■■■	19■■/12/16 (Report issued date)	■■■ (Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-8	189DFD-tk: ■■■ SID 791: A 2-Week Subcutaneous Dose-Range-Finding Study in Dogs - Toxicokinetics Report	■■■	19■■/4/18 (Report issued date) (4.2.3.2-7の一部として実施)	■■■ (Switzerland)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-9	■■■/SPM030/0883: ■■■ SID 791: Dose Range-Finding Study by Subcutaneous Administration to Beagle Dogs	■■■	19■■/9/30 (Report issued date)	■■■ (England)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-10	■■■/SPM028/0891-tox: ■■■ SID 791: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Beagle Dogs for 4 Weeks followed by a 2 Week Reversibility Period	■■■	19■■/4/22-19■■/7/24	■■■ (England)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-11	■■■/SPM028/0891-tk: ■■■ SID 791: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Beagle Dogs for 4 Weeks followed by a 2 Week Reversibility Period - Supplement: Toxicokinetic Report	■■■	19■■/4/25 (Report issued date) (4.2.3.2-10の一部として実施)	■■■ (Switzerland)	社内資料	参考資料 (GLP試験だが資料保管場所不明)

# 1.12 添付資料一覧

plerixafor

4.2.3.2-12	89342: A Range Finding Subcutaneous Injection (Twice Daily) Toxicity Study of AMD-3100 Free Base in the Albino Rat		2011/14-2014/17	(Canada)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-13	1663: AMD 3100: A 14-Day Dosing Schedule Dependency (Once Vs. Twice Daily) Study in Female Sprague-Dawley Rats		2016/7 (Report issued date)	(Canada)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-14	89289: A 28-Day Twice Daily Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMD-3100 Free Base in the Albino Rat with a 14-Day Recovery Period		2011/31-2017/27	(Canada)	社内資料	評価資料
4.2.3.2-15	89349: A Range-Finding Subcutaneous Injection (Twice Daily) Toxicity Study of AMD-3100 Free-Base in the Beagle Dog		2012/19 (Report issued date)	(Canada)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-16	89290: A 28-Day Twice Daily Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMD-3100 Free Base in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery		2012/16-2014/4	(Canada)	社内資料	評価資料

## 4.2.3.3 遺伝毒性試験

### 4.2.3.3.1 In Vitro 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.3.1-1	Mut.Bakt.15/1: SID 791: Mutagenicity Test Using Salmonella Typhimurium		1913/23-1910/5	(Switzerland)	社内資料	参考資料 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.3.1-2	Z48: SID 791: Chromosomal Aberration Test with V79 Chinese Hamster Cells		1913/25-1911/7	(Switzerland)	社内資料	参考資料 (GLP試験だが資料保管場所不明)

### 4.2.3.3.2 In Vivo 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.3.2-1	960379: AMD3100 Free Base Rat Micronucleus Test		2019/22-2011/13	(Canada)	社内資料	評価資料



## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

### 4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし

#### 4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

#### 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

#### 4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

### 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

#### 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	FER0501: Investigative Subcutaneous Fertility and Embryofetal Development Toxicity Study in Female Rats with GZ316455		2011/12/6-2012/6/28	(USA)	社内資料	評価資料

#### 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	900518: AMD3100: A Subcutaneous Injection Range-Finding Teratology Study in the Rat		2011/9/28-2012/3/2	(Canada)	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-2	900519: AMD3100: A Subcutaneous Injection Teratology Study in the Rat		2011/11/26-2012/11/15	(Canada)	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-3	6045K: SID 791: A Subcutaneous Embryo-Fetal Development Dose Range Finding Study in Rabbits with Toxicokinetics and Placental Transfer		1997-1998/5	(Switzerland)	社内資料	参考資料

#### 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

#### 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

### 4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
------	----	---------	--------	--------	--------	-----------

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

4.2.3.6-1	89679: A COMPARATIVE INTRACUTANEOUS (INTRADERMAL) IRRITATION STUDY WITH TWO FORMULATIONS OF AMD 3100 IN THE NEW ZEALAND WHITE RABBIT		2011/8-2015/8	(Canada)	社内資料	参考資料
-----------	--	--	---------------	----------	------	------

### 4.2.3.7 その他の毒性試験

#### 4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

#### 4.2.3.7.2 免疫毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.2-1	107-025: Effect of 282-791 on in vivo antibody formation (rat)		1993/3/25 (Report issued date)	(Switzerland)	社内資料	参考資料

#### 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

#### 4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

#### 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

#### 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

#### 4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	60101: In Vitro Evaluation of the Influence of AMD-3100 on Human Whole Blood Hemolysis		1995/5/27-1999/9/15	(Canada)	社内資料	評価資料

## 4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Aiuti A et al. The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34+ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34+ progenitors to peripheral blood. J Exp Med. 1997;185:111-20.
4.3-2	Amgen Inc. Neupogen (filgrastim) Prescribing Information. 2015.
4.3-3	Anagnostopoulos A et al. Outcomes of autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma who received dexamethasone-based nonmyelosuppressive induction therapy. Bone Marrow Transplant. 2004;33:623-8.

1.12 添付資料一覧  
plerixafor

4.3-4	Arslan O et al. Mobilization of peripheral blood stem cells. Transfusion and Apheresis Science. 2007;37:179-85.
4.3-5	Balabanian K et al. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. J Biol Chem. 2005;280:35760-6.
4.3-6	Balkwill F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4. Semin Cancer Biol. 2004;14:171-9.
4.3-7	Bertolini F et al. CXCR4 neutralization, a novel therapeutic approach for non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Res. 2002;62:3106-12.
4.3-8	Bertolini F et al. Hematopoietic progenitor cell collection and neoplastic cell contamination in breast cancer patients receiving chemotherapy plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) or G-CSF alone for mobilization. Ann Oncol. 1998;9:913-6.
4.3-9	Bhatia M et al. Purification of primitive human hematopoietic cells capable of repopulating immune-deficient mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94:5320-5.
4.3-10	Bleul CC et al. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. Nature. 1996;382:829-33.
4.3-11	Boehm S et al. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. Pharmacol Rev. 2002;54:43-99.
4.3-12	Bond CT et al. Small-conductance calcium-activated potassium channels. Ann NY Acad Sci. 1999;868:370-8.
4.3-13	Bradstock KF et al. Effects of the chemokine stromal cell-derived factor-1 on the migration and localization of precursor-B acute lymphoblastic leukemia cells within bone marrow stromal layers. Leukemia. 2000;14:882-8.
4.3-14	Bridger GJ et al. Synthesis and structure-activity relationships of phenylenebis(methylene)-linked bis-tetraazamacrocycles that inhibit HIV replication. Effects of macrocyclic ring size and substituents on the aromatic linker. J Med Chem. 1995;38:366-78.
4.3-15	Broxmeyer HE et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. J Exp Med. 2005;201:1307-18.
4.3-16	Buckley CD et al. Persistent induction of the chemokine receptor CXCR4 by TGF-beta 1 on synovial T cells contributes to their accumulation within the rheumatoid synovium. J Immunol. 2000;165:3423-9.
4.3-17	Burger JA et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express functional CXCR4 chemokine receptors that mediate spontaneous migration beneath bone marrow stromal cells. Blood. 1999;94:3658-67.
4.3-18	Burns JM et al. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. J Exp Med. 2006;203:2201-13.
4.3-19	Burroughs L et al. Durable engraftment of AMD3100-mobilized autologous and allogeneic peripheral-blood mononuclear cells in a canine transplantation model. Blood. 2005;106:4002-8.
4.3-20	Capoccia BJ et al. G-CSF and AMD3100 mobilize monocytes into the blood that stimulate angiogenesis in vivo through a paracrine mechanism. Blood. 2006;108:2438-45.
4.3-21	Catterall WA et al. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. Pharmacol Rev. 2005;57:411-25.

1.12 添付資料一覧  
plerixafor

4.3-22	Celanire S et al. Histamine H3 receptor antagonists reach out for the clinic. Drug Discovery Today. 2005;10:1613-27.
4.3-23	Chen J et al. Mobilization as a preparative regimen for hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2006;107:3764-71.
4.3-24	Cottler-Fox MH et al. Stem cell mobilization. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003;419-37.
4.3-25	Crosby WH. Hematopoiesis in the human spleen. Arch Intern Med. 1983;143:1321-2.
4.3-26	Dar A et al. Mutual, reciprocal SDF-1/CXCR4 interactions between hematopoietic and bone marrow stromal cells regulate human stem cell migration and development in NOD/SCID chimeric mice. Exper Hematol. 2006;34:967-75.
4.3-27	de Bont ES et al. Mobilized human CD34+ hematopoietic stem cells enhance tumor growth in a nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mouse model of human non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Res. 2001;61:7654-9.
4.3-28	De Clercq E et al. Highly potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus by the bicyclam derivative JM3100. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:668-74.
4.3-29	De Klerck B et al. Pro-inflammatory properties of stromal cell-derived factor-1 (CXCL12) in collagen-induced arthritis. Arthritis Res Ther. 2005;7:R1208-20.
4.3-30	DeGeorge JJ et al. Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs. Cancer Chemother Pharmacol. 1998;41:173-85.
4.3-31	Dick JE et al. Assay of human stem cells by repopulation of NOD/SCID mice. Stem Cells. 1997;15(Suppl 1):199-207.
4.3-32	Dixon D et al. Incidence of nonneoplastic lesions in historical control male and female Fischer-344 rats from 90-day toxicity studies. Toxicol Pathol. 1995;23:338-48.
4.3-33	Donzella GA et al. AMD3100, a small molecule inhibitor of HIV-1 entry via the CXCR4 co-receptor. Nat Med. 1998;4:72-7.
4.3-34	Dürig J et al. Differential expression of chemokine receptors in B cell malignancies. Leukemia. 2001;15:752-6.
4.3-35	Elmslie KS. Neurotransmitter modulation of neuronal calcium channels. J Bioenerg Biomembr. 2003;35:477-89.
4.3-36	Esbenshade TA et al. Histamine H3 receptor antagonists: preclinical promise for treating obesity and cognitive disorders. Molec Intervent. 2006;6:77-88.
4.3-37	Faber ES et al. Calcium-activated potassium channels: multiple contributions to neuronal function. Neuroscientist. 2003;9:181-94.
4.3-38	Faber ES et al. Functions of SK channels in central neurons. Clin Exper Pharmacol Physiol. 2007;34:1077-83.
4.3-39	Fricker SP et al. Characterization of the molecular pharmacology of AMD3100: a specific antagonist of the G-protein coupled chemokine receptor, CXCR4. Biochem Pharmacol. 2006;72:588-96.

1.12 添付資料一覧  
plerixafor

4.3-40	Gazit Y et al. Plasma levels of SDF-1 and expression of SDF-1 receptor on CD34+ cells in mobilized peripheral blood of non-Hodgkin's lymphoma patients. <i>Stem Cells</i> . 2001;19:37-45.
4.3-41	Geminder H et al. A possible role for CXCR4 and its ligand, the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1, in the development of bone marrow metastases in neuroblastoma. <i>J Immunol</i> . 2001;167:4747-57.
4.3-42	Gerlach LO et al. Metal ion enhanced binding of AMD3100 to Asp262 in the CXCR4 receptor. <i>Biochemistry</i> . 2003;42:710-7.
4.3-43	Gerlach LO et al. Molecular interactions of cyclam and bicyclam non-peptide antagonists with the CXCR4 chemokine receptor. <i>J Biol Chem</i> . 2001;276:14153-60.
4.3-44	Gonzalo JA et al. Critical involvement of the chemotactic axis CXCR4/stromal cell-derived factor-1 alpha in the inflammatory component of allergic airway disease. <i>J Immunol</i> . 2000;165:499-508.
4.3-45	Hatse S et al. Chemokine receptor inhibition by AMD3100 is strictly confined to CXCR4. <i>FEBS Lett</i> . 2002;527:255-62.
4.3-46	Hatse S et al. CXC-chemokine receptor 4 as a potential new therapeutic target for neuroblastoma and breast cancer. <i>Int J Cancer</i> . 2002;Supplement(13):349.
4.3-47	Hatse S et al. Mutation of Asp(171) and Asp(262) of the chemokine receptor CXCR4 impairs its coreceptor function for human immunodeficiency virus-1 entry and abrogates the antagonistic activity of AMD3100. <i>Mol Pharmacol</i> . 2001;60:164-73.
4.3-48	Hubel K et al. Leukocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. <i>Supportive Cancer Therapy</i> . 2004;1:165-72.
4.3-49	Hendrix CW et al. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2000; 44: 1667-73.
4.3-50	Jacobson O et al. <sup>64</sup> Cu-AMD3100--a novel imaging agent for targeting chemokine receptor CXCR4. <i>Bioorg Med Chem</i> . 2009;17:1486-93.
4.3-51	Jiao C et al. The chemokine (C-X-C motif) receptor 4 inhibitor AMD3100 accelerates blood flow restoration in diabetic mice. <i>Diabetologia</i> . 2006;49:2786-9.
4.3-52	Juarez J et al. CXCR4 antagonists mobilize childhood acute lymphoblastic leukemia cells into the peripheral blood and inhibit engraftment. <i>Leukemia</i> . 2007;21:1249-57.
4.3-53	Juarez J et al. SDF-1 and CXCR4 in normal and malignant hematopoiesis. <i>Histol Histopathol</i> . 2004;19:299-309.
4.3-54	Kalia LV et al. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. <i>Lancet Neurol</i> . 2008;7:742-55.
4.3-55	Kew JNC et al. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. <i>Psychopharmacology</i> . 2005;179:4-29.
4.3-56	Kisilevsky AE et al. Presynaptic calcium channels: structure, regulators, and blockers. <i>Handb Exp Pharmacol</i> . 2008;(184):45-75.
4.3-57	Kollet O et al. HGF, SDF-1, and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34+ stem cell recruitment to the liver. <i>J Clin Invest</i> . 2003;112:160-9.

## 1.12 添付資料一覧

### plerixafor

4.3-58	Kollet O et al. Rapid and efficient homing of human CD34+CD38-/low CXCR4+ stem and progenitor cells to the bone marrow and spleen of NOD/SCID and NOD/SCID/B2mnull mice. <i>Blood</i> . 2001;97:3283-91.
4.3-59	Kopp HG et al. Contamination of autologous peripheral blood progenitor cell grafts predicts overall survival after high-dose chemotherapy in multiple myeloma. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2009;135:637-42.
4.3-60	Koshiba T et al. Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR4 ligand receptor system in pancreatic cancer: a possible role for tumor progression. <i>Clin Cancer Res</i> . 2000;6:3530-5.
4.3-61	Lagneaux L et al. The SDF-1/CXCR4 pathway is involved in the homing of chronic lymphocytic leukemia B cells and in their survival after migration into bone marrow stromal layers: Inhibition by the CXCR4 antagonist (AMD3100). <i>Exp Hematol</i> . 2002;30(Suppl. 1):Abst 72.
4.3-62	Lapidot T et al. Current understanding of stem cell mobilization: The roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. <i>Exp Hematol</i> . 2002;30:973-81.
4.3-63	Lapidot T et al. How do stem cells find their way home? <i>Blood</i> . 2005;106:1901-10.
4.3-64	Lapidot T. Mechanism of human stem cell migration and repopulation of NOD/SCID and B2mnull NOD/SCID mice. The role of SDF-1/CXCR4 interactions. <i>Ann N Y Acad Sci</i> . 2001;938:83-95.
4.3-65	Larochelle A et al. AMD3100 mobilizes hematopoietic stem cells with long-term repopulating capacity in nonhuman primates. <i>Blood</i> . 2006;107:3772-8.
4.3-66	Ledoux J et al. Calcium-activated potassium channels and the regulation of vascular tone. <i>Physiol</i> . 2006;21:69-78.
4.3-67	Leurs R et al. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. <i>Nature Rev Drug Discovery</i> . 2005;4:107-20.
4.3-68	Lévesque JP et al. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by G-CSF or cyclophosphamide. <i>J Clin Invest</i> . 2003;111:187-96.
4.3-69	Liang TS et al. Cloning, mRNA distribution, and functional expression of an avian counterpart of the chemokine receptor/HIV coreceptor CXCR4. <i>J Leukoc Biol</i> . 2001;69:297-305.
4.3-70	Liang X et al. Cyclam complexes and their applications in medicine. <i>Chem Soc Rev</i> . 2004;33:246-66.
4.3-71	Libura J et al. CXCR4-SDF-1 signaling is active in rhabdomyosarcoma cells and regulates locomotion, chemotaxis, and adhesion. <i>Blood</i> . 2002;100:2597-606.
4.3-72	Liesveld JL et al. The CXCR4 antagonist, AMD3100, inhibits AML trans migratory activity but does not alter blast proliferation or survival. <i>Blood</i> . 2004;104(Part 1):Abst 2881.
4.3-73	Lukacs NW et al. AMD3100, a CxCR4 antagonist, attenuates allergic lung inflammation and airway hyperreactivity. <i>Am J Pathol</i> . 2002;160:1353-60.
4.3-74	Ma Q et al. Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficient mice. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 1998;95:9448-53.
4.3-75	Malinowska B et al. Histamine H3 receptors-general characterization and their function in the cardiovascular system. <i>J Physiol Pharmacol</i> . 1998;49:191-211.

1.12 添付資料一覧  
plerixafor

4.3-76	Martin C et al. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. <i>Immunity</i> . 2003;19:583-93.
4.3-77	Martin C et al. Structural analogues of AMD3100 mobilise haematopoietic progenitor cells from bone marrow in vivo according to their ability to inhibit CXCL12 binding to CXCR4 in vitro. <i>Br J Haematol</i> . 2006;134:326-9.
4.3-78	Matthys P et al. AMD3100, a potent and specific antagonist of the stromal cell-derived factor-1 chemokine receptor CXCR4, inhibits autoimmune joint inflammation in IFN-gamma receptor-deficient mice. <i>J Immunol</i> . 2001;167:4686-92.
4.3-79	Maylie J et al. Small conductance Ca <sup>2+</sup> -activated K <sup>+</sup> channels and calmodulin. <i>J Physiol</i> . 2004;554:255-61.
4.3-80	McGrath KE et al. Embryonic expression and function of the chemokine SDF-1 and its receptor, CXCR4. <i>Dev Biol</i> . 1999;213:442-56.
4.3-81	Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. <i>J Nutr</i> . 2000;130:1007-15S.
4.3-82	Moepps B et al. Characterization of a <i>Xenopus laevis</i> CXC chemokine receptor 4: implications for hematopoietic cell development in the vertebrate embryo. <i>Eur J Immunol</i> . 2000;30:2924-34.
4.3-83	Möhle R et al. The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34 <sup>+</sup> hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1. <i>Blood</i> . 1998;91:4523-30.
4.3-84	Morrey C et al. Cardioprotective effect of histamine H3-receptor activation: pivotal role of Gβγ-dependent inhibition of voltage operated Ca <sup>2+</sup> channels. <i>J Pharmacol Exper Therap</i> . 2008;326:871-8.
4.3-85	Müller A et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. <i>Nature</i> . 2001;410:50-6.
4.3-86	Murdoch C. CXCR4: chemokine receptor extraordinaire. <i>Immunol Rev</i> . 2000;177:175-84.
4.3-87	Nagasawa T et al. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. <i>Nature</i> . 1996;382:635-8.
4.3-88	Nagasawa T et al. A novel CXC chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4: their functions in development, hematopoiesis and HIV infection. <i>Semin Immunol</i> . 1998;10:179-85.
4.3-89	Nanki T et al. Cutting edge: stromal cell-derived factor-1 is a costimulator for CD4 <sup>+</sup> T cell activation. <i>J Immunol</i> . 2000;164:5010-4.
4.3-90	Nervi B et al. AMD3100 Mobilizes Acute Promyelocytic Leukemia Cells from the Bone Marrow into the Peripheral Blood and Sensitizes Leukemia Cells to Chemotherapy. <i>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)</i> 2005 106: Abstract 246.
4.3-91	Oberlin E et al. The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. <i>Nature</i> . 1996;382:833-5.
4.3-92	Orschell-Traycoff CM et al. Homing and engraftment potential of Sca-1(+)lin(-) cells fractionated on the basis of adhesion molecule expression and position in cell cycle. <i>Blood</i> . 2000;96:1380-7.
4.3-93	Paul S et al. In Vitro and Preclinical Activity of the Novel AMD3100 CXCR4 Antagonist in Lymphoma Models. In: American Society of Hematology Annual Meeting; 2002; Philadelphia, PA, USA. <i>Blood</i> . 2002.

1.12 添付資料一覧  
plerixafor

4.3-94	Peled A et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. <i>Science</i> . 1999;283:845-8.
4.3-95	Petit I et al. The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: a molecular hub modulating neo-angiogenesis. <i>Trends Immunol</i> . 2007;28:299-307.
4.3-96	Picardi M et al. Spleen enlargement following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration for peripheral blood stem cell mobilization. <i>Haematologica</i> . 2003;88:794-800.
4.3-97	Prommer E. Ziconotide: a new option of refractory pain. <i>Drugs of Today</i> . 2006;42:369-78.
4.3-98	Rempel SA et al. Identification and localization of the cytokine SDF1 and its receptor, CXC chemokine receptor 4, to regions of necrosis and angiogenesis in human glioblastoma. <i>Clin Cancer Res</i> . 2000;6:102-11.
4.3-99	Robledo MM et al. Expression of functional chemokine receptors CXCR3 and CXCR4 on human melanoma cells. <i>J Biol Chem</i> . 2001;276:45098-105.
4.3-100	Rosenkilde MM et al. Molecular mechanism of AMD3100 antagonism in the CXCR4 receptor: transfer of binding site to the CXCR3 receptor. <i>J Biol Chem</i> . 2004;279:3033-41.
4.3-101	Rubin JB et al. A small-molecule antagonist of CXCR4 inhibits intracranial growth of primary brain tumors. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 2003;100:13513-8.
4.3-102	Sanz-Rodriguez F et al. Chemokine stromal cell-derived factor-1alpha modulates VLA-4 integrin-mediated multiple myeloma cell adhesion to CS-1/fibronectin and VCAM-1. <i>Blood</i> . 2001;97:346-51.
4.3-103	Schatteman GC et al. Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice. <i>J Clin Invest</i> . 2000;106:571-8.
4.3-104	Schols D et al. Bicyclams, a class of potent anti-HIV agents, are targeted at the HIV coreceptor fusin/CXCR-4. <i>Antiviral Res</i> . 1997;35:147-56.
4.3-105	Schols D et al. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. <i>J Exp Med</i> . 1997;186:1383-8.
4.3-106	Scotton CJ et al. Epithelial cancer cell migration: a role for chemokine receptors? <i>Cancer Res</i> . 2001;61:4961-5.
4.3-107	Scotton CJ et al. Multiple actions of the chemokine CXCL12 on epithelial tumor cells in human ovarian cancer. <i>Cancer Res</i> . 2002;62:5930-8.
4.3-108	Seyedi N et al. Histamine H3-receptor-induced attenuation of norepinephrine exocytosis: a decreased protein kinase A activity mediates a reduction in intracellular calcium. <i>J Pharmacol Exper Therap</i> . 2005;312:272-80.
4.3-109	Shen W et al. The chemokine receptor CXCR4 enhances integrin-mediated in vitro adhesion and facilitates engraftment of leukemic precursor-B cells in the bone marrow. <i>Exp Hematol</i> . 2001;29:1439-47.
4.3-110	Shimizu N et al. A putative G protein-coupled receptor, RDC1, is a novel coreceptor for human and simian immunodeficiency viruses. <i>J Virol</i> . 2000;74:619-26.
4.3-111	Shpall EJ et al. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 1998;4:84-92.



1.12 添付資料一覧  
plerixafor

4.3-112	Silvestri T et al. Down-modulation of chemokine receptor cartilage expression in inflammatory arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2003;42:14-8.
4.3-113	Skov MJ et al. Nonclinical safety of ziconotide: an intrathecal analgesic of a new pharmaceutical class. <i>Intl J Toxicol</i> . 2007;26:411-21.
4.3-114	Stocker M et al. Matching molecules to function: neuronal $Ca^{2+}$ -activated $K^{+}$ channels and afterhyperpolarization. <i>Toxicon</i> . 2004;43:933-49.
4.3-115	Suratt BT et al. Role of the CXCR4/SDF-1 chemokine axis in circulating neutrophil homeostasis. <i>Blood</i> . 2004;104:565-71.
4.3-116	Sweeney EA et al. Sulfated polysaccharides increase plasma levels of SDF-1 in monkeys and mice: involvement in mobilization of stem/progenitor cells. <i>Blood</i> . 2002;99:44-51.
4.3-117	Tachibana K et al. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. <i>Nature</i> . 1998;393:591-4.
4.3-118	Tedford HW et al. Direct G protein modulation of $CaV2$ calcium channels. <i>Pharmacol Reviews</i> . 2006;58:837-62.
4.3-119	Thomas J et al. Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony-stimulating factor. <i>Curr Opin Hematol</i> . 2002;9:183-9.
4.3-120	Trent JO et al. Lipid bilayer simulations of CXCR4 with inverse agonists and weak partial agonists. <i>J Biol Chem</i> . 2003;278:47136-44.
4.3-121	Watanabe M et al. Dual effect of AMD3100, a CXCR4 antagonist, on bleomycin-induced lung inflammation. <i>J Immunol</i> . 2007;178:5888-98.
4.3-122	Wess J et al. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> . 2007;6:721-33.
4.3-123	Westmoreland SV et al. Developmental expression patterns of CCR5 and CXCR4 in the rhesus macaque brain. <i>J Neuroimmunol</i> . 2002;122:146-58.
4.3-124	Wright JR Jr et al. Pathological lesions in the spontaneously diabetic BB Wistar rat: a comprehensive autopsy study. <i>Metabolism</i> . 1983;32:101-5.
4.3-125	Wijtmans M et al. Histamine H3 receptor ligands break ground in a remarkable plethora of therapeutic areas. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> . 2007;16:967-85.
4.3-126	Yu L et al. Identification and expression of novel isoforms of human stromal cell-derived factor 1. <i>Gene</i> . 2006;374:174-9.
4.3-127	Zhang WB et al. A point mutation that confers constitutive activity to CXCR4 reveals that T140 is an inverse agonist and that AMD3100 and ALX40-4C are weak partial agonists. <i>J Biol Chem</i> . 2002;277:24515-21.
4.3-128	Zou YR et al. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. <i>Nature</i> . 1998.393:595-9.
4.3-129	Fukushima N et al. Enhanced hematopoiesis in vivo and in vitro by splenic stromal cells derived from the mouse with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. <i>Blood</i> . 1992;80:1914-22.

## 第5部の添付資料

### 5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	社内資料	—

### 5.3 試験報告書及び関連情報

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

該当資料なし

##### 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当資料なし

##### 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

##### 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	Validation of a high performance liquid chromatographic method using electrochemical detection for the determination of AMD3100 in human plasma (heparin). <980984/JGL>		Nov-19 (Report issued date) (Revised: Sep-20)	(Canada)	社内資料	参考資料
5.3.1.4-2	Validation of a high performance liquid chromatographic mass spectrometric method for the determination of AMD3100 in human plasma for AnorMED by <06-2450>		Mar-20 (Report issued date)	(US)	社内資料	参考資料
5.3.1.4-3	Method validation for the quantitation of plerixafor in human sodium heparinized plasma by turbo ion spray LC/MS/MS. <DMPK08-R044>		Jan-20 (Report issued date) (Amended: - Oct-20)		社内資料	評価資料
5.3.1.4-4	Method validation for the quantitation of plerixafor in sodium heparin human plasma by TurbolonSpray® LC/MS/MS. <DMPK10-R029: >		Oct-20 (Report issued date) (Amended: - Sep-20)	(US)	社内資料	評価資料

# 1.12 添付資料一覧

plerixafor

5.3.1.4-5	Validation of a high performance liquid chromatographic mass spectrometric method for the determination of AMD3100 in human urine for AnorMED by [REDACTED] <06-2490>	[REDACTED]	Aug-20[REDACTED] (Report issued date) (Addendum: Jan-20[REDACTED])	[REDACTED] (US)	社内資料	参考資料
-----------	--	------------	--	-----------------	------	------

## 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

### 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

### 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.2.2-1	AMD3100: In vitro evaluation of AMD3100 as an inhibitor of human cytochrome P450 enzymes. <XT055036>	[REDACTED]	Apr-20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (US)	社内資料	参考資料
5.3.2.2-2	In vitro evaluation of plerixafor as an inhibitor of select human cytochrome P450 enzymes. <DMPK08-R053>	[REDACTED]	Jan-20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (US)	社内資料	参考資料
5.3.2.2-3	Inhibition of CYP450 isoforms by AMD3100 using fluorometric substrate detection. <AOM0067>	[REDACTED]	Oct-20[REDACTED] (Report issued date)	AnorMED Inc.社(Canada)	社内資料	参考資料
5.3.2.2-4	In vitro assessment of the induction potential of plerixafor in primary cultures of human hepatocytes. <DMPK08-R001>	[REDACTED]	Mar-20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (US)	社内資料	参考資料
5.3.2.2-5	In vitro evaluation of the P-glycoprotein substrate and inhibition potential of plerixafor using MDCKII-MDR1 cells. <DMPK09-R012>	[REDACTED]	Jun-20[REDACTED] (Report issued date)	Genzyme社(US)	社内資料	参考資料

### 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

### 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

#### 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.1-1	A Phase 1, Randomized, Single-center, Single-dose, Double-blind, Placebo-controlled Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Subcutaneous Injection of 160 µg/kg, 240 µg/kg, and 400 µg/kg Plerixafor in Healthy Adult Volunteers of Japanese Descent <MOZ24211/POP12425>	[REDACTED] MD	2011/9/19-2012/2/29	[REDACTED] (US)	社内資料	評価資料
5.3.3.1-2	Phase 1 Study of the Safety, Pharmacokinetic and Hematological Activity of One Dose of AMD3100 Administered by Subcutaneous Injection to Healthy Volunteers <AMD3100-1002>	David Dale, MD	[REDACTED]	University of Washington Medical Center (US)	Blood	参考資料
5.3.3.1-3	Phase I Study of the Safety and Hematological Activity of One Dose of AMD3100 Administered by Subcutaneous Injection at a Dose of 240 µg/kg or 320 µg/kg to Healthy Volunteers <AMD3100-1005>	David Dale, MD	[REDACTED]	University of Washington Medical Center (US)	Supportive Cancer Therapy	参考資料

#### 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

#### 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.3-1	A Phase I Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Hematological Activity of AMD3100 (240 µg/kg) in Subjects with Renal Impairment <AMD3100-1101>	Dr. R. Lund, Dr. C. Sun, Dr. N. Lunde	[REDACTED]	Creighton University Medical Center (US), Apex Research (US), Prism Research (US)	Biol Blood Marrow Transplant	参考資料

#### 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

## 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis of Plerixafor using Studies AMD3100-C201, 2106, 1101 and 1002	[REDACTED]	Jan-20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (US)	社内資料	参考資料

## 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

## 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.4.1-1	Analysis of the Effect of AMD3100 When Given Alone or with G-CSF to Mobilize Progenitor Cells after Pre-Treatment with G-CSF <AMD3100-1003>	David Dale, MD	[REDACTED]	University of Washington Medical Center (US)	Transfusion	参考資料
5.3.4.1-2	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Crossover Study to Determine if Plerixafor Delays Cardiac Repolarization as determined by the Measurement of QT/QTc Interval in Healthy, Normal Subjects <MOZ00707>	[REDACTED] MD, PhD	[REDACTED]	PPD Phase I Clinic (US)	社内資料	評価資料

## 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.4.2-1	Phase 1 Study of the Safety and Effect on Circulating CD34+ Cells of a Single Dose of 160 µg/kg, 240 µg/kg, or 320 µg/kg of AMD3100 Administered By Subcutaneous Injection to Patients with non-Hodgkin's Lymphoma or Multiple Myeloma <AMD3100-1004>	John DiPersio, MD, Neal Flomenberg, MD, David H. Vesole, MD, Jane Liesveld, MD, Daniel Weisdorf, MD	[REDACTED]	Washington University School of Medicine (US), Thomas Jefferson University (US), Medical School of Wisconsin (US), University of Rochester (US), University of Minnesota (US)	J Clin Oncol	参考資料

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

## 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	日本人多発性骨髄腫患者を対象に末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する、皮下投与によるplerixaforとG-CSF併用時の臨床的ベネフィットを評価するランダム化、オープンラベル、2群、並行群間、比較試験<ACT13710>	Tun Tun Lin, Serena Masciani, Toru Sasaki	2014/10- 2015/7	日本(5施設)	社内資料	評価資料
5.3.5.1-2	CD34 陽性細胞の $6 \times 10^6$ cells/kg以上の動員及び採取について、自家移植に適格な多発性骨髄腫患者を対象にplerixafor(240 µg/kg)及びG-CSF(10 µg/kg)の併用とプラセボ及びG-CSF(10 µg/kg)の併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験<AMD3100-3102>	Gary Calandra, John DiPersio	2005/1- 2008/1	米国(38施設)、カナダ(1施設)、ドイツ(1施設)	Blood	評価資料
5.3.5.1-3	CD34 陽性細胞の $6 \times 10^6$ cells/kg以上の動員及び採取について、自家移植に適格な多発性骨髄腫患者を対象にplerixafor(240 µg/kg)及びG-CSF(10 µg/kg)の併用とプラセボ及びG-CSF(10 µg/kg)の併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験の長期フォローアップ試験<AMD3100-3102LTF>	Peter Douglas Cheverson, John DiPersio	2006/6- 2011/7	米国(31施設)、ドイツ(1施設)	社内資料	参考資料
5.3.5.1-4	日本人非ホジキンリンパ腫患者を対象に末梢血造血幹細胞の動員及び採取に対する、皮下投与によるplerixaforとG-CSF併用時の臨床的ベネフィットを評価するランダム化、オープンラベル、2群、並行群間、比較試験<ACT12781>	Remi Castan, Toru Sasaki	2014/11- 2016/3	日本(15施設)	社内資料	評価資料

## 1.12 添付資料一覧

## plerixafor

5.3.5.1-5	CD34 陽性細胞の $5 \times 10^6$ cells/kg 以上の動員及び採取について、自家移植に適格な非ホジキンリンパ腫患者を対象にplerixafor (240 µg/kg) 及びG-CSF (10 µg/kg) の併用とプラセボ及びG-CSF (10 µg/kg) の併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験 <AMD3100-3101>	Gary Calandra, Brian Bolwell	2005/1-2007/12	米国(31 施設)、カナダ(1 施設)	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	評価資料
5.3.5.1-6	CD34 陽性細胞の $5 \times 10^6$ cells/kg 以上の動員及び採取について、自家移植に適格な非ホジキンリンパ腫患者を対象にplerixafor (240 µg/kg) 及びG-CSF (10 µg/kg) の併用とプラセボ及びG-CSF (10 µg/kg) の併用を検討する多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験の長期フォローアップ試験 <AMD3100-3101-LTF>	Peter Douglas Cheverton, John DiPersio	2006/6-2011/11	米国(27施設)	社内資料	参考資料
5.3.5.1-7	体重70 kg 以下の非ホジキンリンパ腫患者を対象に、アフエレーシス4 日以内でのCD34 陽性細胞 $5 \times 10^6$ cells/kg 以上の動員及び採取、並びに総全身曝露量の差について、G-CSF 併用におけるplerixaforの体重換算用量(0.24 mg/kg)投与と固定用量(20 mg)投与とを比較する多施設、ランダム化、比較試験 <MOZ11809>	Peter Cheverton, John Kuruvilla	2010/10-2013/2	中国、韓国、米国、カナダ(7施設)	社内資料	参考資料

## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	多発性骨髄腫(MM)患者及び非ホジキンリンパ腫(NHL)患者を対象に、G-CSF単独による動員とplerixafor及びG-CSFの併用による動員のクロスオーバー法を用いた末梢血CD34陽性細胞の採取数の比較検討 <AMD3100-2101>	Gary Calandra, Neal Flomenberg		米国(6施設)	Blood	参考資料
5.3.5.2-2	動員不良であることが確定又は予測された多発性骨髄腫患者の幹細胞動員と移植に関する検討 <AMD3100-2102>	Gary Calandra, Guido Tricot		米国(1施設)	Bone Marrow Transplantation	参考資料
5.3.5.2-3	非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫患者を対象に、G-CSFによる動員レジメン時に末梢血幹細胞の動員数の増加を目的としたplerixaforの投与 <AMD3100-C201>	Gary Calandra, Douglas Stewart	2005/1-2007/12	カナダ(2施設)	社内資料	参考資料
5.3.5.2-4	非ホジキンリンパ腫(NHL)、ホジキンリンパ腫(HL)又は多発性骨髄腫(MM)患者における自家幹細胞移植のためのPlerixafor及びG-CSF併用投与による末梢血幹細胞の動員—一般的な自家移植対象集団における安全性試験 <MOZ00808>	Peter Douglas Cheverton, Nigel Russell	2008/9-2010/11	EU: イギリス、ドイツ、スウェーデン、フランス、イタリア、スペイン、オランダ(26施設)	Haematologica	参考資料
5.3.5.2-5	過去に幹細胞の採取又は採取の試行に失敗した動員不良の成人患者を対象に、G-CSF動員レジメンに併用したplerixafor(240 µg/kg)の安全性及び有効性を検討する第2相、多施設共同、プロスペクティブ、オープンラベル、観察試験 <AMD3100-2112>	Becker Hewes, John McCarty		米国(8施設)	社内資料	参考資料



## 1.12 添付資料一覧

plerixafor

5.3.5.2-6	非ホジキンリンパ腫患者及び多発性骨髄腫患者を対象に、G-CSFによる動員レジメンにplerixaforを併用した際の末梢血幹細胞数の検討 <AMD3100-2105>	Gary Calandra, Patrick Stiff	2004/3-2006/6	米国(6施設)	Biol Blood Marrow Transplant	参考資料
-----------	--	------------------------------	---------------	---------	------------------------------	------

### 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety	—	—	—	社内資料	参考資料
5.3.5.3-2	4-month Safety Update Report	—	—	—	社内資料	参考資料

### 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.6-1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/ PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	■	■	—	社内資料	参考資料

### 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7	試験症例一覧表
5.3.7	副作用症例一覧表
5.3.7	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7	臨床検査値異常変動発現症例一覧表
5.3.7	添付資料

## 5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Neupogen® [filgrastim] Prescribing Information, 2007
5.4-2	Anagnostopoulos A, Aleman A, Yang Y, Donato M, Weber D, Champlin R, et al. Outcomes of autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma who received dexamethasone-based nonmyelosuppressive induction therapy. Bone Marrow Transplant. Mar 2004;33(6):623-8.
5.4-3	Anderlini P, Korbli M, Dale D, Gratwohl A, Schmitz N, Stroncek D, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors. Blood. 1997;90(3):903-8.
5.4-4	Andrews RG, Singer JW, Bernstein SJ. Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. Blood. 1986;67(3):842-5.

# 1.12 添付資料一覧

## plerixafor

5.4-5	Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. <i>Transfus Apher Sci.</i> 2007;37(2):179-85.
5.4-6	Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al; for InterGroupe Francophone du Myelome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. <i>N Engl J Med.</i> 2003;349(26):2495-502.
5.4-7	Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzberg LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. <i>J Hematotherapy.</i> 1992;1(4):329-41.
5.4-8	Bertolini F, Lanza A, Peccatori F, Zibera C, Gibelli N, Perotti C, et al. Hematopoietic progenitor cell collection and neoplastic cell contamination in breast cancer patients receiving chemotherapy plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) or G-CSF alone for mobilization. <i>Ann Oncol.</i> Aug 1998;9(8):913-6.
5.4-9	Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, Aiuti A, Springer TA. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor (SDF-1). <i>J Exp Med.</i> 1996;184(3):1101-9.
5.4-10	Blystad AK, Delabie J, Kvaloy S, Holte H, Valerhaugen H, Ikonomou I, et al. Infused CD34 cell dose, but not tumor cell content of peripheral blood progenitor cell grafts, predicts clinical outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma grade 3 treated with high-dose therapy. <i>Br J Haematol.</i> 2004;125(5):605-12.
5.4-11	Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, Hangoc G, Cooper S, Plett PA, et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. <i>J Exp Med.</i> 2005;201(8):1307-18.
5.4-12	Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. <i>Blood.</i> 2006;107(5):1761-7.
5.4-13	Calandra G, McCarty J, McGuirk J, Tricot G, Crocker SA, Badel K, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2008;41(4):331-8.
5.4-14	Canadian Blood Services. Clinical Guide to Transfusion. July 2006. Available from <a href="http://www.transfusionMedicine.ca">http://www.transfusionMedicine.ca</a> .
5.4-15	Canadian Blood Services. Clinical Guide to Transfusion. July 2007. Accessed 01 October 2010. Available from: <a href="http://www.transfusionmedicine.ca/resources/clinical-guide-transfusion">http://www.transfusionmedicine.ca/resources/clinical-guide-transfusion</a> .
5.4-16	Cashen AF, Lazarus HM, Devine SM. Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF? <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2007;39(10):577-88.
5.4-17	Cashen A, Lopez S, Gao F, Calandra G, MacFarland R, Badel K, et al. A Phase II Study of Plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for Autologous Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization in Patients with Hodgkin Lymphoma. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2008;14:1253-61
5.4-18	Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. <i>Nephron.</i> 1976;16(1):31-41.
5.4-19	Cottler-Fox MH, Lapidot T, Petit I, Kollet O, DiPersio JF, Link D, et al. Stem cell mobilisation. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program.</i> 2003;419-37.
5.4-20	Demirkazik A, Kessinger A, Armitage JO, Bierman PJ, Lynch J, Vose J, et al. Progenitor and lymphoma cells in blood stem cell harvests: impact on survival following transplantation. <i>Bone Marrow Transplant.</i> Jul 2001;28(2):207-12.

# 1.12 添付資料一覧

## plerixafor

5.4-21	Dugan M, Akard L, Thompson J, Nademanee A, Maziarz RT, Bensinger WL, et al. Treatment with AMD3100 in multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given with a mobilizing regimen of chemotherapy and G-CSF. Blood. 2004;104(11 Pt 1):2860.
5.4-22	Internal report entitled "Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report. CLINICAL Assessment of the response to the CPMP List of Questions. Mozobil 20 mg/ml solution for injection plerixafor" EMEA/H/C/1030/0000
5.4-23	Fassas A, Fox M, Calandra G, Tricot G. Successful mobilization of peripheral blood stem cells (PBSCs) with AMD3100 in patients failing to collect with hematopoietic growth factors (HGF) and/or chemotherapy. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). July 15, 2004 2004;22(14_suppl):6643.
5.4-24	Filshie RJ. Cytokines in haemopoietic progenitor mobilisation for peripheral blood stem cell transplantation. Current Pharmaceutical Design. 2002;8(5):379-94.
5.4-25	Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. Blood. 2005;106(5):1867-74.
5.4-26	Flomenberg N, Comenzo R, Badel K, Calandra G. Single agent AMD3100 mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation in patients with multiple myeloma (MM). Blood. Nov 16 2006;108(11 Pt 1):965a.
5.4-27	Fruehauf S, Seeger T, Topaly J, Herrmann D, Dillmann F, humpert P, et al. The CXCR4-antagonist AMD3100 augments the number of mobilized peripheral blood progenitor cells (PBPC) when added to a G-CSF standard mobilization regime and AMD3100-mobilized PBPC result in rapid hematopoietic reconstitution after autologous transplantation. Blood. 2005;106(11 Pt 1):555a.
5.4-28	Gazitt Y, Reading CC, Hoffman R, Wickrema A, Vesole DH, Jagannath S, et al. Purified CD34+ Lin- Thy+ stem cells do not contain clonal myeloma cells. Blood. 1995;86(1):381-9.
5.4-29	Gazitt Y, Tian E, Barlogie B, Reading CL, Vesole DH, Jagannath S, et al. Differential mobilization of myeloma cells and normal hematopoietic stem cells in multiple myeloma after treatment with cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Blood. 1996;87(2):805-11.
5.4-30	Gazitt Y, Freytes CO, Callander N, Tsai TW, Alsina M, Anderson J, et al. Successful PBSC mobilization with high-dose G-CSF for patients failing a first round of mobilization. J Hematotherapy. 1999;8(2):173-83.
5.4-31	Gazitt Y. Homing and mobilization of hematopoietic stem cells and hematopoietic cancer cells are mirror image processes, utilizing similar signaling pathways and occurring concurrently: circulating cancer cells constitute an ideal target for concurrent treatment with chemotherapy and antineoplastic-specific antibodies. Leukemia. 2004;18(1):1-10.
5.4-32	Gazitt Y, Freytes CO, Akay C, Badel K, Calandra G. Improved mobilization of peripheral blood CD34+ cells and dendritic cells by AMD3100 plus granulocyte-colony-stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma patients. Stem Cells Dev. 2007;16(4):657-66.
5.4-33	Giralt S, Stadtmauer E, Harousseau J, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo R, et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). Leukemia. 2009; 23(10):1904-12.
5.4-34	Haas R, Mohle R, Fruhauf S, Goldschmidt H, Witt B, Flentje M, et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. Blood. 1994;83(12):3787-94.

1.12 添付資料一覧  
plerixafor

5.4-35	Hendrix C, Flexner C, MacFarland R, Giandomenico C, Fuchs E, Redpath E, et al. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2000;44(6):1667-73.
5.4-36	Hendrix C, Collier A, Lederman M, Schols D, Pollard R, Brown S, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of AMD3100, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in HIV-1 infection. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> . 2004;37(2):1253-62.
5.4-37	Horowitz MM. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum F, eds. <i>Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation</i> . 3rd Ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing 2004:9-15.
5.4-38	Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Cooper S, et al. Leukocytosis and Mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. <i>Supportive Cancer Therapy</i> . 2004;1(3):165-72.
5.4-39	日本造血細胞移植学会 平成25年度 全国調査報告書(表6.1 疾患別移植の種類). <a href="http://www.jdchct.or.jp/data/report/2013/2-6-1.pdf">http://www.jdchct.or.jp/data/report/2013/2-6-1.pdf</a>
5.4-40	日本造血細胞移植学会 平成26年度 全国調査報告書(表6.1 疾患別移植の種類). <a href="http://www.jdchct.or.jp/data/report/2014/2-6-1.pdf">http://www.jdchct.or.jp/data/report/2014/2-6-1.pdf</a>
5.4-41	Guideline of clinical practice for hematopoietic cancer. <a href="http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_1.html#algo">http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_1.html#algo</a>
5.4-42	Kaufman J, Cook A, Flowers C, Langston AA, Lonial S, Lechowicz, et al. The effect of rituximab on mobilisation with AMD3100 plus G-CSF in patients with relapsed or refractory NHL or HD. <i>Blood</i> . 2007;110(11):568a.
5.4-43	Kessinger A, Sharp JG. The whys and hows of hematopoietic progenitor and stem cell mobilization. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2003;31(5):319-29.
5.4-44	Kopp HG, Yildirim S, Weisel KC, Kanz L, Vogel W. Contamination of autologous peripheral blood progenitor cell grafts predicts overall survival after high-dose chemotherapy in multiple myeloma. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2009;135(4):637-42.
5.4-45	Körbling M. Mobilization regimens for harvesting autologous and allogeneic peripheral blood stem cells. In: Atkinson K, Fibbe WE, Champlin R, Ljungman P, Ritz J, Brenner MK, eds. <i>Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation</i> . 3rd Ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2004:383-403.
5.4-46	Filgrastim Japanese package insert.
5.4-47	Larochelle A, Krouse A, Metzger M, Orlie D, Donahue RE, Fricker S, et al. AMD3100 mobilizes hematopoietic stem cells with long-term repopulating capacity in nonhuman primates. <i>Blood</i> . 2006;107(9):3772-8.
5.4-48	Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, Wood B, Hubei K, Cooper S, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. <i>Blood</i> . 2003;102(8):2728-30.
5.4-49	Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, Dehner C, Badel K, Calandra G, et al. Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. <i>Transfusion</i> . 2005;45(3):295-300.
5.4-50	London Cancer New Drugs Group. APC/DTC Briefing Plerixafor for Stem Cell mobilisation prior to BMT. June 2010

5.4-51	Lopez M, Lemoine FM, Firat H, Fouillard L, Laporte JP, Lesage S, et al. Bone marrow versus peripheral blood progenitor cells CD34 selection in patients with non-Hodgkin's lymphomas: different levels of tumor cell reduction. Implications for autografting. Blood. 1997;90(7):2830-8.
5.4-52	Mechanic SA, Krause D, Proytcheva MA, Snyder E. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: Principles and Practices. 2nd Ed. Bethesda, MD: AABB Press 2003:503-30.
5.4-53	Mohle R, Bautz F, Rafii S, Moore MA, Brugger W, Kanz L. The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34+ hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1. Blood. 1998;91(12):4523-30.
5.4-54	Moog R. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells. Current Stem Cell Research & Therapy. 2006;1(2):189-201.
5.4-55	Mothy M, Hubel K, Kroger N, Aljurt J, Apperley J, Basak GW, et al. Review: Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation; 2014 49:865-72.
5.4-56	Murata M, Harada M, Kato S, Takahashi S, Ogawa H, Okamoto S, et al. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. Bone Marrow Transplant. 1999;24(10):1065-71.
5.4-57	Murdoch C. CXCR4: chemokine receptor extraordinaire. Immunol Rev. 2000;177:175-84.
5.4-58	Nagasawa T, Tachibana K, Kashimoto T. A novel CXC chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4: their functions in development, hematopoiesis and HIV infection. Semin Immunol. 1998;10(3):179-85.
5.4-59	NCCN clinical practice guideline in oncology Myeloma. <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf</a>
5.4-60	国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 <a href="http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence">http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence</a>
5.4-61	Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplantation 2012; 47: P342-51.
5.4-62	Peled A, Petit I, Kollet O, Magid M, Ponomaryov T, Byk T, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. Science. 1999;283(5403):845-8.
5.4-63	Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Casben AF, et al. Impact of Mobilization and Remobilization Strategies on Achieving Sufficient Stem Cell Yields for Autologous Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14(9): 1045-56.
5.4-64	Schwella N, Beyer J, Schwaner I, Heuft HG, Rick O, Huhn D, et al. Impact of preleukapheresis cell counts on collection results and correlation of progenitor-cell dose with engraftment after high-dose chemotherapy in patients with germ cell cancer. J Clin Oncol. 1996;14(4):1114-21.
5.4-65	Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. Biol Blood Marrow Transplant. 1998;4(2):84-92.
5.4-66	Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. REVIEW ARTICLE: Therapeutic Relevance of CD34+ Cell Dose in Blood Cell Transplantation for Cancer Therapy. J Clin Oncol 2000;18:1360-77.

# 1.12 添付資料一覧

plerixafor

5.4-67	Stiff P, Micallef I, McCarthy P, Magalhaes-Silverman M, Flomenberg N, Weisdorf D, et al. AMD3100 combined with standard doses of G-CSF leads to rapid, consistent mobilization of hematopoietic progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and multiple myeloma. Blood. 2004;104(11 Pt 1):2847.
5.4-68	Takahashi Y, Chakrabarti S, Srinivasan R, Lundqvist A, Read EJ, Khuu H, et al. A detailed phenotypic analysis using six color flow cytometry of lymphocyte subsets mobilised with AMD3100 compared to G-CSF. Blood. 2004;104(11 Pt 1).
5.4-69	Toor AA, Ayers J, Strupeck J, Parthasarathy M, Creech S, Rodriguez T, et al. Favourable results with a single autologous stem cell transplant following conditioning with busulphan and cyclophosphamide in patients with multiple myeloma. Br J Haematol. 2004;124(6):769-76.
5.4-70	Tricot G, Jagannath S, Vesole D, Nelson J, Tindle S, Miller L, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. Blood. 1995;85(2):588-96.
5.4-71	van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burms LJ, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood. 2003;102(10):3521-29.
5.4-72	Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. Bone Marrow Transplantation (2007) 39, 361-4.
5.4-73	Vogel W, Scheduling S, Kanz L, Brugger W. Clinical Applications of CD34+ Peripheral Blood Progenitor Cells (PBPC). Stem Cells. 2000;18(2):87-92.
5.4-74	Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. Blood. 1995;86(10):3961-9.
5.4-75	Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 490-9.
5.4-76	NCCN clinical practice guideline in oncology non-Hodgkin's lymphoma. <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/non-Hodgkin's_lymphoma.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/non-Hodgkin's_lymphoma.pdf</a>

## 添付すべき資料がない項目リスト

### 第2部 CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.3.A その他
2.3.R 各極の要求資料

### 第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.A その他
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

### 第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

### 第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書