

適正使用ガイド

赤血球成熟促進薬 薬価基準収載

 **レブロジル[®]** 25mg
皮下注射 75mg

Reblozyl[®] for S.C. injection ルスパテルセプト(遺伝子組換え)製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注) 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

適正使用のお願い

レプロジル®皮下注用（一般名：ルスパテルセプト〔遺伝子組換え〕/以下、本剤）は、特定のトランスフォーミング増殖因子 β （TGF- β ）スーパーファミリーリガンド（増殖分化因子〔GDF〕11等）を捕捉する遺伝子組換え融合タンパク質で、骨髄異形成症候群（MDS）に伴う貧血の治療薬として開発された、赤血球成熟促進薬です。TGF- β シグナル伝達経路を阻害することで、骨髄内の後期赤血球前駆細胞の増殖及び分化を介して赤血球成熟を促進し、正常な赤血球産生能を回復させることにより、MDSに伴う貧血を改善します¹⁾。

本冊子では、本剤による治療を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与に際して注意すべき事項、注意を要する副作用とその対策等について解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書（電子添文）と併せて本冊子をご熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。

本剤の適正使用情報については、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社のホームページでも提供します。

<https://www.bmshealthcare.jp/medical/basic/phrz/index>

注：レプロジルは米国Celgene Corporation (Bristol-Myers Squibbの関係会社)の登録商標です。

1) Suragani RNVS, et al.: Nat Med. 2014; 20: 408-414.

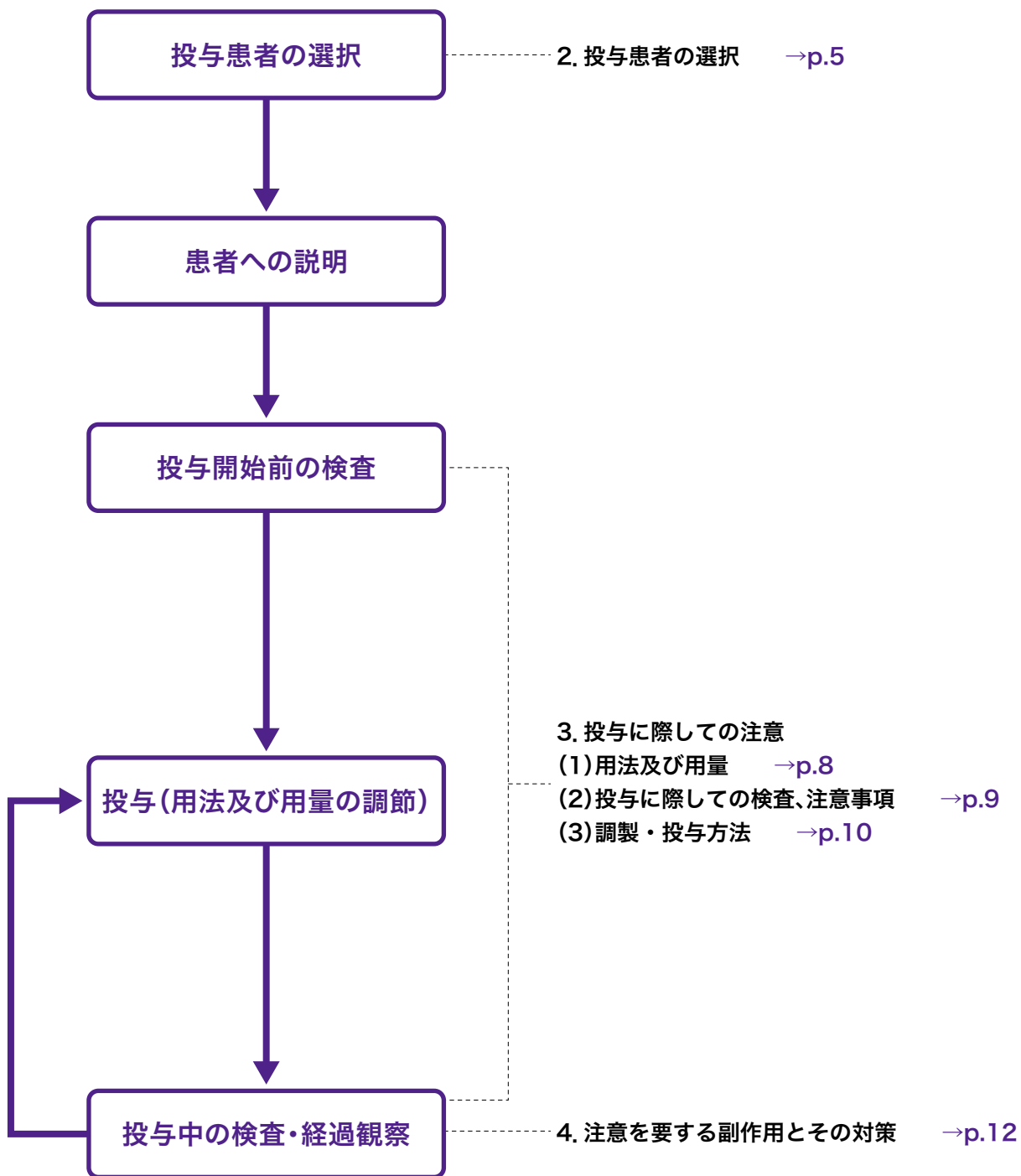


CONTENTS

適正使用のお願い	2
1. 適正使用のためのフロー	4
2. 投与患者の選択	5
(1) 効能又は効果	5
(2) 禁忌	7
(3) 特定の背景を有する患者に関する注意	7
3. 投与に際しての注意	8
(1) 用法及び用量	8
(2) 投与に際しての検査、注意事項	9
(3) 調製・投与方法	10
4. 注意を要する副作用とその対策	12
(1) 造血器悪性腫瘍	12
(2) 血栓塞栓症	13
5. Q&A	14
別添	16
1. 臨床試験における副作用発現状況	16
2. 試験概要	19

1. 適正使用のためのフロー

本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与してください。本剤投与に際しては、治療上の有効性と安全性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



2. 投与患者の選択

(1) 効能又は効果

4. 効能又は効果

骨髄異形成症候群に伴う貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 IPSS-R^{注)}によるリスク分類のHigh及びVery Highに対する有効性及び安全性は確立していない。

注) Revised International Prognostic Scoring System (国際予後スコアリングシステム改訂版)

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病型、貧血の状態等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3 参照]

- 本剤の投与に際しては、IPSS-Rによる患者の予後予測を行い、リスク分類がVery low、Low又はIntermediateに該当する患者に投与してください。
- 本剤の臨床試験は、IPSS-Rによるリスク分類がVery low、Low又はIntermediateのMDSに伴う貧血を有する患者を対象に実施されており、High及びVery highの高リスク患者に対する有効性及び安全性は確立していません。

(参考) 臨床試験で組み入れられた患者の病型、貧血の状態等

本剤の臨床試験では、以下の患者が組み入れられました。各試験の主な選択基準及び除外基準は、p.19「別添2. 試験概要」をご参照ください。

国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003試験)	国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002試験)	海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001試験)
<p>赤血球輸血非依存*¹で、環状鉄芽球(RS)陽性又は陰性を問わない、IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediateに分類される骨髄異形成症候群の日本人患者</p> <p>*1 組入れ前16週間に赤血球輸血を受けておらず、かつ組入れ前のヘモグロビン濃度(2回測定の平均値)が10.0g/dL未満の貧血症状を有する患者を対象とした。</p>	<p>赤血球輸血依存*²で、赤血球造血刺激因子製剤の治療歴がなく、RS陽性又は陰性を問わない、IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediateに分類される骨髄異形成症候群*³(環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍を含む)患者</p> <p>*2 無作為化前8週間の赤血球輸血量が2~6単位の患者を対象とした。なお、当該赤血球輸血は、赤血球輸血時又は輸血実施前7日以内のヘモグロビン濃度が9.0g/dL以下(貧血症状がある場合)又はヘモグロビン濃度が7.0g/dL以下(貧血症状がない場合)でなければならないとした。また、無作為化前の最後の赤血球輸血実施後のヘモグロビン濃度が11.0g/dL未満の患者を対象とした。</p> <p>*3 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者は除外した。</p>	<p>赤血球輸血依存*⁴で、赤血球造血刺激因子製剤に対して不応、不耐容又は不適格で、RS陽性*⁵の、IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediateに分類される骨髄異形成症候群*⁶(WHO分類改訂第4版[2017年]において定義される環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍に該当する患者を含む)患者</p> <p>*4 無作為化前16週間において、①平均赤血球輸血量が8週間あたり2単位以上、②連続8週間無輸血の期間がないこと、及び③赤血球輸血前7日以内のヘモグロビン濃度が10.0g/dL以下を満たす患者を対象とした。</p> <p>*5 骨髄中のRSが赤血球前駆細胞の15%以上(ただし、SF3B1遺伝子変異を有する場合は骨髄中のRSが赤血球前駆細胞の5%以上)をRS陽性、それ以外の場合をRS陰性と定義した。</p> <p>*6 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者は除外した。</p>

2. 投与患者の選択

(参考) 国際予後スコアリングシステム改訂版 (Revised International Prognostic Scoring System; IPSS-R)¹⁾

■表1 IPSS-R 予後因子スコア

予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2	3	4
核型 (表3参照)	Very good	–	Good	–	Intermediate	Poor	Very poor
骨髄芽球比率 (%)	≤2	–	>2~<5	–	5~10	>10	–
ヘモグロビン (g/dL)	≥10	–	8以上 10未満	<8	–	–	–
血小板数 (×10 ³ /μL)	≥100	50~ <100	<50	–	–	–	–
好中球数 (×10 ³ /μL)	≥0.8	<0.8	–	–	–	–	–

■表2 IPSS-R による予後層別化

リスク群	点数
Very low	≤1.5
Low	>1.5~3
Intermediate	>3~4.5
High	>4.5~6
Very high	>6

■表3 IPSS-R における染色体リスク群

予後グループ	染色体核型
Very good	-Y、del (11q)
Good	正常、del (5q)、del (12p)、del (20q)、double including del (5q)
Intermediate	del (7q)、+8、+19、i (17q)、any other single or double independent clones
Poor	-7 inv (3)/t (3q)/del (3q) double including -7/del (7q) complex : 3 abnormalities
Very poor	Complex : >3 abnormalities

1) Greenberg PL, et al.: Blood. 2012; 120: 2454-2465.

(2) 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意

特定の背景を有する患者	注意
生殖能を有する者	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間は避妊する必要があることや、適切な避妊法について説明してください。(p.15「5.Q&A」をご参照ください。)
妊婦	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤は投与しないことが望ましいと考えられます。 動物実験(ラット)で本剤の胎児への移行が認められ、ラット及びウサギで臨床曝露量の約5.0倍(ラット)又は11.7倍(ウサギ)に相当する投与量で、胚・胎児発生への影響(吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、同腹児数の減少及び骨格変異の発現頻度増加)が認められています。
授乳婦	<ul style="list-style-type: none"> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていませんが、動物実験(ラット)で本剤の乳汁中移行が認められています(乳汁中濃度/血清中濃度比:0.06~0.17)。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

3. 投与に際しての注意

(1) 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはルスパテルセプト（遺伝子組換え）として1回1.0mg/kgを3週間間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回1.75mg/kgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 以下の基準を参考に、本剤を増量、休薬、減量又は中止すること。[8.2参照]

本剤の増量、休薬又は減量基準

基準	処置
同一用量を2回（6週間）以上連続投与した後に、十分なヘモグロビン濃度の上昇が認められない場合又は赤血球輸血から離脱できない場合	1用量レベル増量する。
赤血球輸血を受けていない状態で、ヘモグロビン濃度が11.5g/dL以上の場合	本剤を休薬する。 ヘモグロビン濃度が11g/dL以下になった場合、休薬前の用量で投与を再開する。
赤血球輸血を受けていない状態で、ヘモグロビン濃度が3週間以内に2g/dLを超える急激な上昇が認められた場合	1用量レベル減量する。
Grade 3 ^{注)} 以上の副作用	Grade 1又はベースラインに回復するまで休薬する。 回復後は1用量レベル減量して投与を再開する。

注) GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

本剤の用量レベル

用量レベル	投与量
レベル2	1.75mg/kg
レベル1	1.33mg/kg
レベル0	1.0mg/kg
レベル-1	0.8mg/kg
レベル-2	0.6mg/kg
レベル-3	0.45mg/kg
レベル-4	投与中止

7.2 本剤1.75mg/kgを3回（9週間）投与した時点を目安として、輸血量の減少やヘモグロビン濃度の上昇等の効果が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

本剤投与中はヘモグロビン濃度を観察し、電子添文に記載されている「本剤の増量、休業又は減量基準」を参照して用量を調節してください。

本剤を減量した後、増量基準の目安を満たす場合は、再度の増量をすることもできます。

(参考) 臨床試験における十分な効果が認められない場合の本剤の増量の目安となるヘモグロビン濃度の規定

本剤の増量基準の「十分なヘモグロビン濃度の上昇が認められない場合」について、本剤の臨床試験では、十分な効果が認められない場合の本剤の増量の基準を以下のとおり規定していました。

- 国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003 試験)
(以下の基準をいずれも満たす場合)
 - ・ヘモグロビン濃度が目標範囲の10g/dL~12g/dLを下回っていること。
 - ・ヘモグロビン濃度の上昇が、前回の本剤投与前に採取したヘモグロビン検体と比較して1g/dL以下であること。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002 試験)
(以下の基準をいずれも満たす場合)
 - ・ヘモグロビン濃度が目標範囲の10g/dL~12g/dLを下回っていること。輸血の影響によりヘモグロビン濃度が10g/dL~12g/dLである場合は、用量をまだ調節することができる。
 - ・ヘモグロビン濃度の上昇が、前回の本剤投与前に採取したヘモグロビン検体と比較して1g/dL以下であること。輸血の影響によりヘモグロビン濃度が1g/dLを超えて上昇した場合は、用量をまだ調節することができる。
- 海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001 試験)
 - ・本剤を少なくとも連続2回 (約6週間) 投与後に1回以上の赤血球輸血があること。

(2) 投与に際しての検査、注意事項

- ・本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与してください。
 - ・本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し*、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意してください。
- * 本剤の臨床試験では、治験薬 (本剤又は対照薬 [プラセボ、エポエチン アルファ]) の各投与前にヘモグロビン濃度及び血圧の測定を実施していました。

3. 投与に際しての注意

(3) 調製・投与方法

1) 薬剤調製時の注意

本剤1バイアルあたり25mg製剤の場合は0.68mL、75mg製剤の場合は1.6mLの注射用水で溶解し、50mg/mLの濃度としてください。

注) バイアルには、ルスバテルセプト(遺伝子組換え)が過量充填されています。

2) 溶解方法

- ① 注射用水をバイアルに注入後、バイアルを1分間静置してください。溶解に使用した針及びシリンジは、皮下投与に使用しないでください。
注) 正確な投与量を確保するため、溶解には適切な目盛り付きシリンジを使用してください。
- ② バイアルを30秒間緩やかに回転させます。その後バイアルを立てた状態で30秒間静置してください。粉末が完全に溶解するまで、この手順を繰り返します。
- ③ バイアルを反転させ、反転の状態で30秒間緩やかに回転させます。その後バイアルを立てた状態に戻し、30秒間静置してください。同様の操作を更に7回繰り返し、バイアル側面に付着した粉末を完全に溶解します。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないでください。
- ④ 溶解液は無色～微黄色の澄明又は僅かに乳白光を呈する液です。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認してください。微粒子が認められた場合には使用しないでください。
- ⑤ 溶解後やむを得ず保存する場合は、常温又は2～8℃で保存してください。常温で保存する場合は8時間以内、2～8℃で保存する場合は24時間以内に使用してください。2～8℃で保存する場合は、投与の15～30分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻してください。溶解液は凍結させないでください。

3) 薬剤投与方法

- ① 患者の体重から算出した必要量をバイアルからシリンジへ抜き取ります。
残液は廃棄してください。

注) 1バイアルあたり、25mg製剤の場合は注射液0.5mL又はそれ以上、75mg製剤の場合は注射液1.5mL又はそれ以上を注射用シリンジへ採取できます。

- ② 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部から選び、同一箇所への繰り返しの注射は避けてください。
1回につき1.2mLを超えて投与する場合には、同程度の投与量に分けてシリンジに取り、部位を変えて投与してください。複数回に分けて投与する場合は、投与毎に新しい注射針及びシリンジを使用してください。
他の薬剤と混合しないでください。

● 体重別投与量の目安

体重	投与液量 (mL)					
	用量レベル					
	0.45mg/kg	0.6mg/kg	0.8mg/kg	1.0mg/kg	1.33mg/kg	1.75mg/kg
30kg	0.27	0.36	0.48	0.60	0.80	1.05
40kg	0.36	0.48	0.64	0.80	1.06	1.40
50kg	0.45	0.60	0.80	1.00	1.33	1.75
60kg	0.54	0.72	0.96	1.20	1.60	2.10
70kg	0.63	0.84	1.12	1.40	1.86	2.45
80kg	0.72	0.96	1.28	1.60	2.13	2.80
90kg	0.81	1.08	1.44	1.80	2.39	3.15
100kg	0.90	1.20	1.60	2.00	2.66	3.50

本剤の調製・投与方法につきましては、最新の電子添文及び別途作成している『調製・投与方法』の資料もご参照ください。

4. 注意を要する副作用とその対策

(1) 造血器悪性腫瘍

- 幼若ラット（生後7日）を用いた毒性試験で、臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、造血器悪性腫瘍（リンパ腫、骨髄性白血病、リンパ性白血病）の発生が各1例に認められています。
- 本剤の臨床試験では、高リスクMDSへの進行又は急性骨髄性白血病（AML）への移行のリスク増加は認められていないものの、本剤との因果関係が否定できない重篤例（死亡例を含む）が報告されています。
- 本剤の投与に際しては、高リスクMDSへの進行及びAMLへの移行の可能性も踏まえ、患者の状態を十分に観察してください。

● 発現状況

本剤の臨床試験における、高リスクMDSへの進行及びAMLへの移行の本剤群での発現状況は以下のとおりでした。なお、高リスクMDSへの進行及びAMLへの移行がみられた患者は、本剤群及び対照群（プラセボ群、エポエチン アルファ群）ともに少なく、発現割合は投与群間で同程度でした。

■ 臨床試験で本剤を投与された患者に報告された高リスクMDSへの進行及びAMLへの移行^{*1}に関連した有害事象^{*}

試験名	年代/性別	事象名 (MedDRA PT)	Grade	重篤性	事象発現 までの 期間(日)	治験薬の 投与	本剤との 因果関係	転帰
ACE-536-MDS-003	70代/男性	骨髄異形成 症候群 ^{*2}	1	重篤	159	投与中止	なし	未回復
ACE-536-MDS-002	70代/男性	急性骨髄性白血病への 転化	4	重篤	81	投与中止	あり	未回復
		急性骨髄性白血病	5	重篤	83	該当せず	あり	死亡
ACE-536-MDS-002	60代/男性	骨髄異形成 症候群 ^{*2}	4	重篤	140	投与中止	なし	未回復
ACE-536-MDS-002	70代/女性	骨髄異形成 症候群 ^{*2}	4	重篤	183	投与中止	なし	未回復
ACE-536-MDS-002	80代/男性	骨髄異形成 症候群 ^{*2}	4	重篤	91	投与中止	なし	未回復
ACE-536-MDS-001	60代/男性	急性骨髄性白血病への 転化	3	重篤	169	投与中止	なし	未回復
ACE-536-MDS-001	60代/女性	急性骨髄性白血病への 転化	3	重篤	1143	該当せず	なし	未回復
ACE-536-MDS-001	70代/男性	急性骨髄性白血病への 転化	3	重篤	50	投与中止	あり	未回復
ACE-536-MDS-001	80代/男性	骨髄異形成 症候群 ^{*2}	3	重篤	690	投与中止	なし	未回復
ACE-536-MDS-001	80代/女性	骨髄異形成 症候群 ^{*2}	3	重篤	685	投与中止	なし	未回復
ACE-536-MDS-001	60代/男性	芽球増加を伴う 不応性貧血	4	重篤	264	投与中止	なし	未回復

ACE-536-MDS-003試験・ACE-536-MDS-002試験：MedDRA (ver25.0)、ACE-536-MDS-001試験：MedDRA (ver23.0)

Grade判定は、NCI CTCAE規準に基づく(ACE-536-MDS-003試験・ACE-536-MDS-002試験：ver4.03、ACE-536-MDS-001試験：ver4.0)

※ ACE-536-MDS-003試験及びACE-536-MDS-002試験では、治験薬の投与開始以降、最終投与日から42日後までに発現した有害事象及び、以降時期を問わず発現した治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象、ACE-536-MDS-001試験では、治験薬の投与開始以降、最終投与日から42日後までに発現した有害事象

*1 高リスクMDSへの進行は、MedDRA PT「骨髄異形成症候群」、「骨髄異形成症候群の転化」及び「芽球増加を伴う不応性貧血」のうち、治験担当医師により高リスクMDSへの進行と判定された事象と定義した。また、AMLへの移行は、MedDRA PT「急性骨髄性白血病」及び「急性骨髄性白血病への転化」と定義した。

*2 高リスクMDSへの進行又はその病型(MDS-EB1、MDS-EB2、MDS-RAEB2)等が報告されたが、MedDRA PTでは「骨髄異形成症候群」にコーディングされた。

(2) 血栓塞栓症

- 海外において、 β -サラセミア患者（本邦での承認外効能・効果）に対して、本剤による血栓塞栓性事象が注意喚起されています。
- MDS患者を対象とした臨床試験では、本剤が血栓塞栓症のリスクを高める傾向はみられていませんが、本剤との因果関係の否定できない重篤例が報告されています。
- 血栓塞栓症のリスク因子（心臓又は脳血管疾患など）を有する患者に投与する際は、患者の状態を十分に観察してください。

● 発現機序/背景

本剤による血栓塞栓症の発現機序は不明です。なお、国際共同第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-002試験）及び海外第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-001試験）では、血栓塞栓症を発現した患者の多くがリスク因子を有していました。

● 発現状況

MDS患者を対象とした臨床試験での血栓塞栓症に関連する有害事象の発現状況は以下のとおりです。なお、本剤群で、血栓塞栓症と高血圧を併発した症例又はヘモグロビン濃度の急激な上昇を伴った血栓塞栓症の症例は認められませんでした。また、国内第Ⅱ相試験（ACE-536-MDS-003試験）では、血栓塞栓症に関連する有害事象は認められませんでした。

	国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002試験)		海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001試験)	
	本剤群 (n=178)	エポエチン アルファ群 (n=176)	本剤群 (n=153)	プラセボ群 (n=76)
血栓塞栓症*1に関連する有害事象*	8 (4.5)	5 (2.8)	4 (2.6)	3 (3.9)
心筋梗塞	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.6)
脳虚血	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
脳血管発作	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.6) *2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全片麻痺	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	1 (0.6) *2	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7) *2	0 (0.0)
ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)

n (%)

ACE-536-MDS-002試験：MedDRA (ver25.0)、ACE-536-MDS-001試験：MedDRA (ver23.0)

* ACE-536-MDS-002試験では、治験薬の投与開始以降、最終投与日から42日後までに発現した有害事象及び、以降時期を問わず発現した治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象、ACE-536-MDS-001試験では、治験薬の投与開始以降、最終投与日から42日後までに発現した有害事象

*1 血栓塞栓症は、MedDRA SMQ「動脈の塞栓および血栓（狭域）」、「静脈の塞栓および血栓（狭域）」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）」及び「血栓性静脈炎（広域）」に該当するPTのうち、一部のPTを除外した。

*2 本剤群の肺塞栓症（非重篤、Grade 3）及び急性心筋梗塞（重篤、Grade 3）、エポエチン アルファ群の急性冠動脈症候群（重篤、Grade 3）各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

5. Q&A

Q1. 本剤の免疫原性について教えてください。

本剤投与後に本剤に対する抗体が産生されることがあります。

本剤の臨床試験では、国際共同第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-002試験)の178例中10例(5.6%)、海外第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-001試験)の153例中11例(7.2%)で、本剤投与後に抗ルスパテルセプト抗体の発現が認められました。このうち、それぞれ9例(5.1%)、5例(3.3%)が中和抗体陽性例で、血清中ルスパテルセプト濃度の低下傾向が認められましたが、抗ルスパテルセプト抗体陽性例では、ヘモグロビン濃度又は赤血球輸血量に対する明らかな影響は認められませんでした。また、全身性の過敏症反応の報告はなく、過敏症事象又は注射部位反応との関連性は認められませんでした。

なお、国内第Ⅱ相試験(ACE-536-MDS-003試験)の21例では、本剤投与後に抗ルスパテルセプト抗体の発現は認められませんでした。

Q2. 環状鉄芽球(RS)陽性及び陰性別での有効性及び安全性は？

国内第Ⅱ相試験(ACE-536-MDS-003試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-002試験)では、RS陽性及び陰性に関わらず組み入れが可能でした。

国内第Ⅱ相試験(ACE-536-MDS-003試験)では、主要評価項目(Week 1~Week 24までの期間のHI-E[血液学的改善-赤血球反応])を達成した患者割合は、RS陽性で69.2%(9/13例)、RS陰性患者で12.5%(1/8例)でした。安全性に関しては、RSの有無別の有害事象の発現割合は、RS陽性及び陰性別で大きな偏りはありませんでした。

国際共同第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-002試験)では、RS陽性集団における主要評価項目(Week 1~Week 24までの期間の、ヘモグロビン濃度の平均1.5g/dL以上の上昇を伴う12週間[84日間]以上のRBC-TI[赤血球輸血非依存性])を達成した患者割合は、本剤群の方がエポエチン アルファ群よりも高く(本剤群:64.8%、エポエチン アルファ群:25.9%、以下同順)、本剤群で12週間以上のRBC-TIの持続期間は長い結果でした(120.9週、47.0週)。一方、RS陰性集団では、主要評価項目を達成した患者割合は両投与群で同程度でした(41.0%、46.3%)。12週間以上のRBC-TIの持続期間はいずれの投与群でも長く、データカットオフ日時点で、治療反応を維持していた患者は本剤群の方が多いという結果でした(評価不能[NE]及び95.1週)。

安全性に関しては、RS陰性の集団は、RS陽性の集団に比べて患者数が少ないため、結果の解釈に留意する必要があるものの、RSの有無別の有害事象、重篤な有害事象、並びにグレード3又は4の有害事象の発現割合は、RS陽性及び陰性別で明らかな差異は認められませんでした。

Q3. エリスロポエチン濃度が500U/L以上の患者での有効性は？

海外第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-001試験)では、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)治療に不応、不耐容又は不適格な患者を対象としており、ESAの投与が推奨されない血清エリスロポエチンが500U/L以上の患者も組み入れが可能でした。

ベースライン時の血清エリスロポエチン値が500U/L超の患者における部分集団解析では、主要評価項目(Week 1~Week 24までの期間の、8週間(連続56日間)以上のRBC-TI[赤血球輸血非依存性])を達成した患者は、本剤群で3/21例(14.3%)であり、プラセボ群では認められませんでした。また、Week 1~Week 24の期間でmHI-E(改訂版血液学的改善-赤血球反応)を達成した患者は、本剤群で9/21例(42.9%)、プラセボ群で1/11例(9.1%)であり、本剤群ではプラセボ群よりも高い反応割合が認められました。

Q4. 本剤を増量したときの有害事象の発現状況は？

海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001 試験) における用量別の有害事象の発現割合は、本剤1.0mg/kgでは82.4%、本剤1.33mg/kgでは75.2%、本剤1.75mg/kgでは88.6%でした。投与群間で発現割合は同程度であり、全体として、漸増によって用量依存的に発現割合が増加する有害事象は認められませんでした。

● 海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001 試験) における用量別の主な有害事象※の発現割合 (本剤群のいずれかの用量で10%以上発現)

基本語 (PT)	1.0mg/kg		1.33mg/kg		1.75mg/kg	
	本剤群 (n=153)	プラセボ群 (n=76)	本剤群 (n=129)	プラセボ群 (n=71)	本剤群 (n=105)	プラセボ群 (n=64)
有害事象	126 (82.4)	53 (69.7)	97 (75.2)	43 (60.6)	93 (88.6)	49 (76.6)
疲労	26 (17.0)	6 (7.9)	10 (7.8)	2 (2.8)	14 (13.3)	5 (7.8)
下痢	23 (15.0)	3 (3.9)	14 (10.9)	2 (2.8)	12 (11.4)	4 (6.3)
浮動性めまい	21 (13.7)	2 (2.6)	8 (6.2)	1 (1.4)	10 (9.5)	1 (1.6)
悪心	21 (13.7)	4 (5.3)	8 (6.2)	0	6 (5.7)	2 (3.1)
無力症	20 (13.1)	3 (3.9)	14 (10.9)	2 (2.8)	17 (16.2)	4 (6.3)
頭痛	20 (13.1)	3 (3.9)	5 (3.9)	1 (1.4)	5 (4.8)	1 (1.6)
背部痛	16 (10.5)	3 (3.9)	8 (6.2)	3 (4.2)	14 (13.3)	1 (1.6)
咳嗽	16 (10.5)	4 (5.3)	6 (4.7)	3 (4.2)	12 (11.4)	3 (4.7)
末梢性浮腫	14 (9.2)	7 (9.2)	6 (4.7)	0	18 (17.1)	6 (9.4)
転倒	12 (7.8)	2 (2.6)	3 (2.3)	0	19 (18.1)	8 (12.5)
尿路感染	8 (5.2)	2 (2.6)	4 (3.1)	0	13 (12.4)	3 (4.7)

n (%)

MedDRA (ver23.0)

※ 治験薬の投与開始以降、最終投与日から42日後までに発現した有害事象

Q5. 本剤投与終了後、どのくらいの期間避妊する必要がありますか？

非臨床試験データから、本剤は胎盤を通過し、胎児発生に有害な影響を及ぼす可能性が考えられます。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、雌では臨床曝露量の約5.0倍に相当する投与量で、受胎能及び初期胚発生への影響 (黄体数、着床数及び生存胚数の減少) が認められました。

本剤は、消失半減期 (MDS患者での血清中半減期の平均値は14日) の5倍を超える期間として避妊期間を設定しており、妊娠する可能性のある女性に対しては、投与中及び投与終了後3ヵ月間は避妊する必要があります。

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後3ヵ月間は適切な避妊を行う必要があること、また適切な避妊法について説明してください。(p.7「(3) 特定の背景を有する患者に関する注意」をご参照ください。)

1. 臨床試験における副作用発現状況

● 国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003試験) の副作用*発現状況

器官別大分類 (SOC)/ 基本語 (PT)	本剤群 (n=21)	
	全Grade	Grade 3以上
副作用	7 (33.3)	3 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	0
注射部位反応	1 (4.8)	0
胃腸障害	2 (9.5)	0
下痢	1 (4.8)	0
口内炎	1 (4.8)	0
臨床検査	1 (4.8)	0
血中クレアチニン増加	1 (4.8)	0
代謝および栄養障害	2 (9.5)	2 (9.5)
高トリグリセリド血症	1 (4.8)	1 (4.8)
高尿酸血症	1 (4.8)	1 (4.8)
低リン血症	1 (4.8)	1 (4.8)
血管障害	1 (4.8)	1 (4.8)
高血圧	1 (4.8)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	0
膀胱炎	1 (4.8)	0
眼障害	1 (4.8)	0
網膜出血	1 (4.8)	0

n (%)

MedDRA (ver25.0)

Grade判定は、NCI CTCAE規準に基づく (ver4.03)

* 治験薬の投与開始以降、最終投与日から42日後までに発現した治験薬との関連性が疑われる有害事象及び、以降時期を問わず発現した治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象

● 国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002 試験) の主な副作用*発現状況 (全体 [本剤群] の全Gradeで1%以上発現)

器官別大分類 (SOC)/ 基本語 (PT)	全体 (本剤群) (n=178)		日本人 (本剤群) (n=7)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
副作用	54 (30.3)	13 (7.3)	2 (28.6)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	17 (9.6)	0	0	0
疲労	7 (3.9)	0	0	0
無力症	5 (2.8)	0	0	0
注射部位紅斑	2 (1.1)	0	0	0
注射部位疼痛	2 (1.1)	0	0	0
胃腸障害	14 (7.9)	1 (0.6)	0	0
悪心	9 (5.1)	0	0	0
下痢	4 (2.2)	1 (0.6)	0	0
腹痛	2 (1.1)	0	0	0
神経系障害	10 (5.6)	1 (0.6)	0	0
頭痛	5 (2.8)	0	0	0
浮動性めまい	4 (2.2)	1 (0.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (5.6)	2 (1.1)	0	0
呼吸困難	6 (3.4)	0	0	0
労作性呼吸困難	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	8 (4.5)	4 (2.2)	0	0
好中球減少症	4 (2.2)	2 (1.1)	0	0
血小板減少症	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0
血小板増加症	2 (1.1)	0	0	0
血管障害	6 (3.4)	4 (2.2)	0	0
高血圧	6 (3.4)	4 (2.2)	0	0
代謝および栄養障害	4 (2.2)	0	1 (14.3)	0
高尿酸血症	3 (1.7)	0	1 (14.3)	0
肝胆道系障害	3 (1.7)	0	0	0
高ビリルビン血症	3 (1.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1)	0	0	0
そう痒症	2 (1.1)	0	0	0

n (%)

MedDRA (ver25.0)

Grade判定は、NCI CTCAE規準に基づく (ver4.03)

* 治験薬の投与開始以降、最終投与日から42日後までに発現した治験薬との関連性が疑われる有害事象及び、以降時期を問わず発現した治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象

1. 適正使用のためのフロー

2. 投与患者の選択

3. 投与に際しての注意

4. 注意を要する副作用とその対策

5. Q & A

別添

● 海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001 試験) の副作用*発現状況 (本剤群の全Gradeで1%以上発現)

器官別大分類 (SOC)/ 基本語 (PT)	本剤群 (n=153)	
	全Grade	Grade 3以上
副作用	71 (46.4)	13 (8.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (17.0)	6 (3.9)
疲労	9 (5.9)	3 (2.0)
無力症	4 (2.6)	2 (1.3)
疼痛	4 (2.6)	0
注射部位紅斑	3 (2.0)	0
注射部位疼痛	3 (2.0)	0
顔面浮腫	2 (1.3)	0
注射部位そう痒感	2 (1.3)	0
発熱	2 (1.3)	1 (0.7)
胃腸障害	19 (12.4)	1 (0.7)
悪心	11 (7.2)	0
下痢	5 (3.3)	0
嘔吐	3 (2.0)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	16 (10.5)	1 (0.7)
筋肉痛	8 (5.2)	0
骨痛	3 (2.0)	0
背部痛	2 (1.3)	1 (0.7)
神経系障害	13 (8.5)	0
頭痛	7 (4.6)	0
浮動性めまい	2 (1.3)	0
錯感覚	2 (1.3)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (6.5)	0
そう痒症	3 (2.0)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (2.0)	0
臨床検査	9 (5.9)	3 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.9)	3 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.6)	2 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0
血液およびリンパ系障害	6 (3.9)	2 (1.3)
好中球減少症	2 (1.3)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	5 (3.3)	0
高血糖	2 (1.3)	0
心臓障害	4 (2.6)	1 (0.7)
動悸	2 (1.3)	0
血管障害	4 (2.6)	0
高血圧	4 (2.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	0
挫傷	2 (1.3)	0

n (%)

MedDRA (ver23.0)

Grade判定は、NCI CTCAE 規準に基づく (ver4.0)

* 治験薬の投与開始以降、最終投与日から42日後までに発現した治験薬との関連性が疑われる有害事象

2. 試験概要

	国内第Ⅱ相試験 (ACE-536- MDS-003試験)	国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536- MDS-002試験)	海外第Ⅲ相試験 (ACE-536- MDS-001試験)
試験デザイン	多施設共同、単群	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照
実施地域	日本	26カ国 (アジアパシフィック [日本を含む]、北米、欧州、中東)	11カ国 (北米、欧州、中東)
対象 安全性 解析対象例数	赤血球輸血非依存 ^{*1} で、RS陽性又は陰性を問わない、IPSS-Rによるリスク分類のVery low, Low又はIntermediateに分類される骨髄異形成症候群の日本人患者21例	赤血球輸血依存 ^{*2} で、赤血球造血刺激因子製剤の治療歴がなく、RS陽性又は陰性を問わない、IPSS-Rによるリスク分類のVery low, Low又はIntermediateに分類される骨髄異形成症候群 ^{*3} (環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍を含む) 患者354例 (本剤群: 178例 [日本人7例]、エポエチン アルファ ^{*4} 群: 176例 [日本人13例])	赤血球輸血依存 ^{*5} で、赤血球造血刺激因子製剤に対して不応、不耐容又は不適格で、RS陽性 ^{*6} の、IPSS-Rによるリスク分類のVery low, Low又はIntermediateに分類される骨髄異形成症候群 ^{*3} (WHO分類改訂第4版 [2017年]において定義される環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍に該当する患者を含む) 患者229例 (本剤群: 153例、プラセボ群: 76例)
本剤投与量 最短投与期間	1回1.0mg/kg (開始用量) ^{*7} を3週間間隔で皮下投与 24週間 ^{*8}	1回1.0mg/kg (開始用量) ^{*7} を3週間間隔で皮下投与 24週間 ^{*8}	1回1.0mg/kg (開始用量) ^{*7} を3週間間隔で皮下投与 24週間 ^{*8}
対照薬	—	エポエチン アルファ: 1回450IU/kg (開始用量) ^{*9} を1週間間隔で皮下投与	プラセボ: 3週間間隔で皮下投与
併用薬	治験担当医師の判断でベストサポータティブケア (BSC) ^{*10} は併用可	治験担当医師の判断でBSC ^{*10} は併用可	治験担当医師の判断でBSC ^{*10} は併用可

- *1 組入れ前16週間に赤血球輸血を受けておらず、かつ組入れ前のヘモグロビン濃度 (2回測定の平均値) が10.0g/dL未満の貧血症状を有する患者を対象とした。
- *2 無作為化前8週間の赤血球輸血量が2~6単位の患者を対象とした。なお、当該赤血球輸血は、赤血球輸血時又は輸血実施前7日以内のヘモグロビン濃度が9.0g/dL以下 (貧血症状がある場合) 又はヘモグロビン濃度が7.0g/dL以下 (貧血症状がない場合) でなければならないとした。また、無作為化前の最後の赤血球輸血実施後のヘモグロビン濃度が11.0g/dL未満の患者を対象とした。
- *3 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者は除外した。
- *4 MDSに伴う貧血の適応は、国内未承認。
- *5 無作為化前16週間において、①平均赤血球輸血量が8週間あたり2単位以上、②連続8週間無輸血の期間がないこと、及び③赤血球輸血前7日以内のヘモグロビン濃度が10.0g/dL以下を満たす患者を対象とした。
- *6 骨髄中のRSが赤血球前駆細胞の15%以上 (ただし、SF3B1遺伝子変異を有する場合は骨髄中のRSが赤血球前駆細胞の5%以上) をRS陽性、それ以外の場合をRS陰性と定義した。
- *7 用量レベル0.45、0.6、0.8、1.33、1.75mg/kgに段階的に増減可。
- *8 基準を満たした患者は24週以降も投与継続可。
- *9 用量レベル337.5、787.5、1050IU/kgに段階的に増減可。
- *10 輸血、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬及び栄養補給療法等。

1. 適正使用のためのフロー

2. 投与患者の選択

3. 投与に際しての注意

4. 注意を要する副作用とその対策

5. Q & A

別添

	国内第II相試験 (ACE-536- MDS-003試験)	国際共同第III相試験 (ACE-536- MDS-002試験)	海外第III相試験 (ACE-536- MDS-001試験)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> World Health Organization (WHO) 2016分類に基づいてMDSと診断され、IPSS-Rによるリスク分類がVery low、Low又はIntermediateに該当、かつ骨髄内の芽球<5%。 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) による前治療歴がない、又は治療歴がある場合は試験開始前の8週間に投与を受けていない。 試験開始前の16週間に赤血球輸血を受けていない(ただし、試験開始の16~8週間前に生じた失血又は感染症に起因する輸血は除く)。 赤血球輸血を必要としない、ヘモグロビン濃度(試験開始前日と試験開始前の35~7日前の間に各1回測定)の平均値<10.0g/dLの症状を有する貧血。 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0~2。 20歳以上。 	<ul style="list-style-type: none"> WHO2016分類に基づいてMDSと診断され、IPSS-Rによるリスク分類がVery low、Low又はIntermediateに該当、かつ骨髄内の芽球<5%。 ESAによる前治療歴がなく、内因性血清エリスロポエチン (sEPO) 値<500U/L。 赤血球輸血を必要とし、赤血球輸血量はランダム化前の8週間に濃厚赤血球 (pRBC) 2~6単位 (貧血の症状を伴う患者ではヘモグロビン濃度\leq9.0g/dL、伴わない患者ではヘモグロビン濃度\leq7.0g/dLのときに実施した輸血のみ計数)、ランダム化前の輸血最終実施後のヘモグロビン濃度<11.0g/dL。 ECOG PS 0~2。 18歳以上。 	<ul style="list-style-type: none"> WHO/French-American-British (FAB) 分類に基づいてMDSと診断され、IPSS-Rによるリスク分類がVery low、Low又はIntermediateに該当、かつ①骨髄内の赤血球前駆細胞のうちRS\geq15%、又はSF3B1変異を有する場合は\geq5% (<15%)、②骨髄内の芽球<5%、③末梢血白血球数<13,000/μL。 ESAによる前治療に不応(無効又は効果が持続しない)、不耐容(不耐容又は有害事象により中止)又は不適格(sEPO値>200U/L)で、ランダム化の少なくとも4週間以上前にESAの投与を中止。 赤血球輸血を必要とし、輸血量はランダム化前の16週間に平均8週間あたりpRBC 2単位以上、輸血時又は実施前7日以内のヘモグロビン濃度\leq10.0g/dLで、ランダム化前の16週間に連続56日以上は無輸血の期間がない。 ECOG PS 0~2。 18歳以上。

	国内第Ⅱ相試験 (ACE-536- MDS-003試験)	国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536- MDS-002試験)	海外第Ⅲ相試験 (ACE-536- MDS-001試験)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原疾患であるMDSに対する疾患修飾薬（例：レナリドミド、DNAメチル化阻害薬）、本剤、sotatercept（国内未承認）、又は同種若しくは自家造血幹細胞移植による前治療を受けた。 ・ WHO2016分類に基づく骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN）を有する。 ・ 続発性MDSを有する。 ・ AMLの既往歴を有する。 ・ 鉄、ビタミンB12又は葉酸の欠乏による臨床的に重大な貧血、自己免疫性貧血、遺伝性溶血性貧血、甲状腺機能低下症、あるいは種類を問わない臨床的に重大な出血又は脾臓血球貯留が確認されている。 ・ 薬剤性貧血（ミコフェノール酸等）を有する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ランダム化前の8週間に1週間を超えて疾患修飾薬（例：レナリドミド等）による前治療を受けた。 ・ DNAメチル化阻害薬の投与歴（3回以上）があり、DNAメチル化阻害薬の最終投与からランダム化まで8週間未満。 ・ エポエチン アルファ（MDSに伴う貧血の適応は、国内未承認）の投与歴（3回以上）があり、エポエチン アルファの最終投与からランダム化まで8週間未満。 ・ ランダム化前にダルベポエチンによる前治療を受けた。 ・ ランダム化前の8週間に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）による前治療を受けた（発熱性好中球減少症の治療を除く）。 ・ 本剤、sotatercept（国内未承認）、MDSに対する免疫抑制療法又は造血幹細胞移植による前治療を受けた。 ・ WHO2016分類に基づくMDS/MPNを有する。 ・ 続発性MDSを有する。 ・ WHO2016分類に基づくdel（5q）細胞遺伝学的異常を伴うMDS又は分類不能型MDS（MDS-U）を有する。 ・ 鉄、ビタミンB12又は葉酸の欠乏による臨床的に重大な貧血、自己免疫性貧血、遺伝性溶血性貧血、甲状腺機能低下症、あるいは種類を問わない臨床的に重大な出血又は脾臓血球貯留が確認されている。 ・ 薬剤性貧血（ミコフェノール酸等）を有する。 ・ AMLの既往歴を有する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原疾患であるMDSに対する疾患修飾薬（例：レナリドミド、DNAメチル化阻害薬又は免疫抑制療法）による前治療を受けた。 ・ 本剤又はsotatercept（国内未承認）による前治療を受けた。 ・ 同種及び／又は自家造血幹細胞移植による前治療を受けた。 ・ 続発性MDSを有する。 ・ del（5q）細胞遺伝学的異常を伴うMDSを有する。 ・ AMLの既往歴を有する。 ・ 鉄、ビタミンB12又は葉酸の欠乏による臨床的に重大な貧血、自己免疫性又は遺伝性溶血性貧血、若しくは消化管出血が確認されている。
データカットオフ日	2022年7月1日（主解析）	2022年8月31日（中間解析）	2020年11月26日

1. 適正使用のためのフロー

2. 投与患者の選択

3. 投与に際しての注意

4. 注意を要する副作用とその対策

5. Q & A

別添

赤血球成熟促進薬

薬価基準収載

レブロジル[®] 25mg
皮下注用 75mgReblozyl[®]

販売名	レブロジル [®] 皮下注用25mg・75mg (Reblozyl [®] for S.C. injection)	25mg	75mg
一般名	ルスパテルセプト(遺伝子組換え) (Luspatercept (Genetical Recombination))	2024年4月	2024年4月
		2024年5月	2024年5月
		生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^(注) 注意—医師等の処方案により使用すること	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レブロジル 皮下注用25mg	レブロジル 皮下注用75mg	
成分	1バイアル中の分量		
有効成分	ルスパテルセプト (遺伝子組換え)	37.5mg	87.5mg
添加剤	クエン酸水和物	0.127mg	0.296mg
	クエン酸ナトリウム 水和物	2.03mg	4.73mg
	ポリソルベート80	0.15mg	0.35mg
	精製白糖	67.5mg	158mg
	pH調節剤	適量	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

本剤は調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルからルスパテルセプト(遺伝子組換え)25mg又は75mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	レブロジル皮下注用25mg	レブロジル皮下注用75mg
色調	白色～微黄白色の粉末(凍結乾燥製剤)	
pH	6.2～6.8(50mg/mL 日局注射用水)	
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1(50mg/mL 日局注射用水)	

4. 効能又は効果

骨髄異形成症候群に伴う貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 IPSS-R^(注)によるリスク分類のHigh及びVery Highに対する有効性及び安全性は確立していない。
(注) Revised International Prognostic Scoring System(国際予後スコアリングシステム改訂版)
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病型、貧血の状態等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはルスパテルセプト(遺伝子組換え)として1回1.0mg/kgを3週間間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回1.75mg/kgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 以下の基準を参考に、本剤を増量、休業、減量又は中止すること。[8.2参照]

本剤の増量、休業又は減量基準

基準	処置
同一用量を2回(6週間)以上連続投与した後に、十分なヘモグロビン濃度の上昇が認められない場合又は赤血球輸血から離脱できない場合	1用量レベル増量する。
赤血球輸血を受けていない状態で、ヘモグロビン濃度が11.5g/dL以上の場合	本剤を休業する。 ヘモグロビン濃度が11g/dL以下になった場合、休業前の用量で投与を再開する。
赤血球輸血を受けていない状態で、ヘモグロビン濃度が3週間以内に2g/dLを超える急激な上昇が認められた場合	1用量レベル減量する。
Grade3 ^(注) 以上の副作用	Grade1又はベースラインに回復するまで休業する。 回復後は1用量レベル減量して投与を再開する。

注)GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

本剤の用量レベル

用量レベル	投与量
レベル2	1.75mg/kg
レベル1	1.33mg/kg
レベル0	1.0mg/kg
レベル-1	0.8mg/kg
レベル-2	0.6mg/kg
レベル-3	0.45mg/kg
レベル-4	投与中止

7.2 本剤1.75mg/kgを3回(9週間)投与した時点を目安として、輸血量の減少やヘモグロビン濃度の上昇等の効果が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。
- 8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。[7.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験(ラット)でルスパテルセプトの胎児への移行が認められ、ラット及びウサギで臨床曝露量の約5.0倍(ラット)又は11.7倍(ウサギ)に相当する投与量で、胚・胎児発生への影響(吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、同腹児数の減少及び骨格変異の発現頻度増加)が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、動物実験(ラット)で本剤の乳汁中移行が認められている(乳汁中濃度/血清中濃度比:0.06～0.17)。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用				14.1.3 患者の体重から算出した必要量をバイアルからシリンジへ抜き取る。残液は廃棄すること。
	3%以上	1～3%未満	1%未満	14.2 薬剤投与時の注意
消化器	悪心	下痢、嘔吐		14.2.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部を選び、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。また、1回につき1.2mLを超えて投与する場合には、同程度の投与量に分けてシリンジに取り、部位を変えて投与すること。複数回に分けて投与する場合、投与毎に新しい注射針及びシリンジを使用すること。
神経系	頭痛	浮動性めまい	失神寸前の状態	14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。
筋骨格系		筋肉痛、骨痛	背部痛、関節痛	
血液		好中球減少症、血小板減少症		
肝臓		ALT増加、AST増加		
腎臓			血中クレアチニン増加、急性腎障害	
呼吸器		呼吸困難	労作性呼吸困難、肺塞栓症	
循環器	高血圧		急性心筋梗塞	
投与部位	注射部位反応(紅斑、疼痛、そう痒感、発疹、腫脹)			
過敏症			顔面浮腫、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫	
その他	疲労	無力症、そう痒症、疼痛、高尿酸血症	末梢性浮腫	
14. 適用上の注意				15. その他の注意
14.1 薬剤調製時の注意				15.1 臨床使用に基づく情報
14.1.1 本剤1バイアルあたり25mg製剤の場合は0.68mL、75mg製剤の場合は1.6mLの注射用水で溶解し、50mg/mLの濃度とすること。				15.1.1 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
14.1.2 溶解方法				15.1.2 海外市販後の自発報告において、骨髄異形成症候群患者で、髄外造血巣が認められたとの報告がまれにある。
(1) 注射用水をバイアルに注入後、バイアルを1分間静置する。溶解に使用した針及びシリンジは皮下投与に使用しない。				15.1.3 臨床試験において、高リスク骨髄異形成症候群への進行及び急性骨髄性白血病への移行を含む造血器悪性腫瘍が認められたとの報告がある。
(2) バイアルを30秒間緩やかに回転させて、その後バイアルを立てた状態で30秒間静置する。粉末が完全に溶解するまで繰り返す。				15.2 非臨床試験に基づく情報
(3) バイアルを反転させ、反転の状態で30秒間緩やかに回転させて、その後バイアルを立てた状態に戻し、30秒間静置する。同様の操作を更に7回繰り返し、バイアル側面に付着した粉末を完全に溶解する。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。				幼若ラット(生後7日)を用いた毒性試験において、臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、造血器悪性腫瘍(リンパ腫、骨髄性白血病、リンパ性白血病)の発生が認められている。また、ラットを用いた次世代に及ぼす影響に関する毒性試験において、臨床曝露量の約1.1倍に相当する投与量で、出生児の腎臓に軽微な糸球体腎炎等の組織学的変化が認められている。
(4) 溶解液は無色～微黄色の澄明又は僅かに乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合には使用しないこと。				
(5) 溶解後やむを得ず保存する場合は、常温又は2～8℃で保存し、常温で保存する場合は8時間以内、2～8℃で保存する場合は24時間以内に使用すること。2～8℃で保存する場合、投与の15～30分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻す。溶解液は凍結させないこと。				
20. 取扱い上の注意				
凍結を避けること。				
21. 承認条件				
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。				
22. 包装				
〈レプロシジル皮下注用25mg〉 1バイアル				
〈レプロシジル皮下注用75mg〉 1バイアル				

●その他の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂にご留意ください。

2024年5月改訂(第2版)

製造販売元

 **ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するご意見や苦情受付 ホームページURL:<https://www.bms.com/jp>

TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください。

製造販売元

 **ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するご意見や苦情受付 ホームページURL:<https://www.bms.com/jp>
TOPページから「お問い合わせ」をご覧ください。