

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019更新版)に準拠して作成

赤血球成熟促進薬

ルスパテルセプト(遺伝子組換え)製剤

レブロジル®皮下注用25mg

レブロジル®皮下注用75mg

Reblozyl® for S.C. injection

剤形	注射剤(凍結乾燥製剤)
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	レブロジル®皮下注用25mg: 1バイアル中 ルスパテルセプト(遺伝子組換え)37.5mg含有 レブロジル®皮下注用75mg: 1バイアル中 ルスパテルセプト(遺伝子組換え)87.5mg含有
一般名	和名: ルスパテルセプト(遺伝子組換え) 洋名: Luspatercept (Genetical Recombination)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2024年1月18日 薬価基準収載年月日: 2024年4月17日 販売開始年月日: 2024年5月20日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL: 0120-093-507 (9:00~17:30/土日祝日および当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ URL <a href="https://www.bmshealthcare.jp">https://www.bmshealthcare.jp</a>

本IFは2024年5月作成の電子化された添付文書(第2版)の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XI. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

略語一覧	6	(4) 容器の材質	14
<b>I. 概要に関する項目</b>	8	11. 別途提供される資材類	14
1. 開発の経緯	8	12. その他	14
2. 製品の治療学的特性	8	<b>V. 治療に関する項目</b>	15
3. 製品の製剤学的特性	10	1. 効能又は効果	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	10	2. 効能又は効果に関連する注意	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	10	3. 用法及び用量	16
6. RMPの概要	10	(1) 用法及び用量の解説	16
<b>II. 名称に関する項目</b>	11	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	16
1. 販売名	11	4. 用法及び用量に関連する注意	17
(1) 和名	11	5. 臨床成績	19
(2) 洋名	11	(1) 臨床データパッケージ	19
(3) 名称の由来	11	(2) 臨床薬理試験	21
2. 一般的名称	11	(3) 用量反応探索試験	22
(1) 和名(命名法)	11	(4) 検証的試験	24
(2) 洋名(命名法)	11	(5) 患者・病態別試験	33
(3) システム	11	(6) 治療的使用	33
3. 構造式又は示性式	11	(7) その他	33
4. 分子式及び分子量	11	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	34
5. 化学名(命名法)又は本質	11	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	11	2. 薬理作用	34
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	12	(1) 作用部位・作用機序	34
1. 物理化学的性質	12	(2) 薬効を裏付ける試験成績	34
(1) 外観・性状	12	(3) 作用発現時間・持続時間	38
(2) 溶解性	12	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	39
(3) 吸湿性	12	1. 血中濃度の推移	39
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	12	(1) 治療上有効な血中濃度	39
(5) 酸塩基解離定数	12	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	39
(6) 分配係数	12	(3) 中毒域	42
(7) その他の主な示性値	12	(4) 食事・併用薬の影響	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性	12	2. 薬物速度論的パラメータ	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法	12	(1) 解析方法	43
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	13	(2) 吸収速度定数	43
1. 剤形	13	(3) 消失速度定数	43
(1) 剤形の区別	13	(4) クリアランス	43
(2) 製剤の外観及び性状	13	(5) 分布容積	44
(3) 識別コード	13	(6) その他	44
(4) 製剤の物性	13	3. 母集団(ポピュレーション)解析	44
(5) その他	13	(1) 解析方法	44
2. 製剤の組成	13	(2) パラメータ変動要因	44
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	13	4. 吸収	44
(2) 電解質等の濃度	13	5. 分布	44
(3) 熱量	13	(1) 血液-脳関門通過性	44
3. 添付溶解液の組成及び容量	13	(2) 血液-胎盤関門通過性	44
4. 力価	14	(3) 乳汁への移行性	44
5. 混入する可能性のある夾雑物	14	(4) 髄液への移行性	45
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	(5) その他の組織への移行性	45
7. 調製法及び溶解後の安定性	14	(6) 血漿蛋白結合率	45
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	14	6. 代謝	45
9. 溶出性	14	(1) 代謝部位及び代謝経路	45
10. 容器・包装	14	(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	45
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	14	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	45
(2) 包装	14	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	45
(3) 予備容量	14	7. 排泄	45
		8. トランスポーターに関する情報	45

## 目 次

9. 透析等による除去率	45	12. 投薬期間制限に関する情報	62
10. 特定の背景を有する患者	45	13. 各種コード	62
11. その他	46	14. 保険給付上の注意	62
<b>Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	47	<b>XI. 文献</b>	63
1. 警告内容とその理由	47	1. 引用文献	63
2. 禁忌内容とその理由	47	2. その他の参考文献	63
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47	<b>XII. 参考資料</b>	64
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47	1. 主な外国での発売状況	64
5. 重要な基本的注意とその理由	47	2. 海外における臨床支援情報	66
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47	(1)妊婦等への投与に関する海外情報	66
(1)合併症・既往歴等のある患者	47	(2)小児等への投与に関する海外情報	68
(2)腎機能障害患者	47	<b>XIII. 備考</b>	69
(3)肝機能障害患者	47	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
(4)生殖能を有する者	48	あたっての参考情報	69
(5)妊婦	48	(1)粉碎	69
(6)授乳婦	48	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	69
(7)小児等	48	2. その他の関連資料	69
(8)高齢者	48		
7. 相互作用	48		
8. 副作用	49		
(1)重大な副作用と初期症状	49		
(2)その他の副作用	49		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55		
10. 過量投与	55		
11. 適用上の注意	55		
12. その他の注意	56		
(1)臨床使用に基づく情報	56		
(2)非臨床試験に基づく情報	56		
<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>	57		
1. 薬理試験	57		
(1)薬効薬理試験	57		
(2)安全性薬理試験	57		
(3)その他の薬理試験	57		
2. 毒性試験	57		
(1)単回投与毒性試験	57		
(2)反復投与毒性試験	57		
(3)遺伝毒性試験	58		
(4)がん原性試験	59		
(5)生殖発生毒性試験	59		
(6)局所刺激性試験	60		
(7)その他の特殊毒性	60		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	61		
1. 規制区分	61		
2. 有効期間	61		
3. 包装状態での貯法	61		
4. 取扱い上の注意点	61		
5. 患者向け資材	61		
6. 同一成分・同効薬	61		
7. 国際誕生年月日	61		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61		
9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	62		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	62		
11. 再審査期間	62		

## 略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ActR II B	activin receptor type II B	ヒトアクチビン受容体II B型
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AR	AUC <sub>0-14d</sub> accumulation ratio between first dose and second dose	投与間隔14日間での濃度時間曲線下面積 (AUC <sub>0-14d</sub> ) に基づく初回投与に対する2回目投与時の累積係数の平均値
AST	aspartate aminotransaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
AUC <sub>(0-xh)</sub> , AUC <sub>(0-yd)</sub>	area under the serum concentration-time curve from time zero to X hours or Y days postdose	投与後0時間からX時間もしくはY日までの血清中濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	AUC from time zero extrapolated to infinity	投与0時間から無限時間までの血清中濃度時間曲線下面積
BMP	bone morphogenetic protein	骨形成蛋白質
BRE	BMP-responsive element	BMP応答エレメント
CAGA12	cancer-associated galactosyltransferase acceptor 12	癌関連ガラクトシルトランスフェラーゼアクセプター12
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire	—
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ETA	random inter-subject effect ( $\eta$ )	被験者間の変量効果 ( $\eta$ )
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia	がん治療の機能的評価-貧血
Fc	fragment crystallizable	結晶化フラグメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GDF	growth and differentiation factor	増殖分化因子
GDNF	glial-derived neurotrophic factor	グリア細胞株由来神経栄養因子
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HCT	hematocrit	ヘモグロビン濃度
HRQoL	Health-Related Quality of Life	健康関連生活の質
ICH	International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度

略語	英語表記	日本語表記
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IPSS	International Prognostic Scoring System	国際予後スコアリングシステム
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System	国際予後スコアリングシステム改訂版
ITT	intent-to-treat	－
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	日本医薬品一般的名称
Kd	dissociation constant	解離定数
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH国際医薬用語集
MIS	müllerian inhibiting substance	ミュラー管抑制物質
MPN	myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-ODWG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group	米国国立がん研究所臓器機能不全ワーキンググループ
NHD13	NUP98-HOXD13	－
NZW	New Zealand white	－
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PS	performance status	全身状態
PT	preferred term	基本語
RBC	red blood cell	赤血球
RAEB	refractory anemia with excess blasts	芽球増加を伴う不応性貧血
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RS	ring sideroblast	環状鉄芽球
S.C	subcutaneous	皮下
SD	Sprague-Dawley	－
SmPC	Summary of Product Characteristics	欧州製品概要
SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TBS	tris-buffered saline	トリス緩衝生理食塩液
TGF- $\beta$	transforming growth factor beta	トランスフォーミング増殖因子- $\beta$
T-HALF	terminal half-life (noncompartmental analysis) or elimination half-life (compartmental analysis)	終末相半減期（ノンコンパートメント解析）又は消失半減期（コンパートメント解析）
TIM-1	T cell Ig mucin1	T細胞Igムチン1
T <sub>max</sub>	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
USPI	U.S. Prescribing Information	米国添付文書
UUL	unilateral ureter ligation	片側尿管結紮
V <sub>z</sub> /F	apparent volume of distribution based on terminal phase	終末相における見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

レプロジル<sup>®</sup>皮下注用25mg・75mg [一般名：ルスパテルセプト（遺伝子組換え）、以下レプロジル<sup>®</sup>]は、赤血球成熟促進薬であり、ヒトアクチビン受容体ⅡB型 (ActRⅡB) の細胞外ドメインにヒト免疫グロブリン (Ig) G1-結晶化フラグメントドメインを結合した修飾体から構成される組換え融合タンパク質である。

骨髄内の後期赤血球前駆細胞 (正赤芽球) の分化の調節に關与する増殖分化因子11 (GDF11) 等のTGF- $\beta$ スーパーファミリーリガンドに対するリガンドトラップとして作用することで、アクチビン受容体を介した下流シグナル伝達活性化を抑制する。貧血治療薬として広く使われるエリスロポエチン (EPO) 製剤は初期赤血球前駆細胞の増殖及び分化を直接刺激するのにに対し、レプロジル<sup>®</sup>は造血幹細胞から赤血球への分化過程の後期段階における分化を促進し、成熟した赤血球数の増加を誘導すると考えられている<sup>1)</sup>。

海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001: MEDALIST) を主要な試験成績として、米国では2020年4月に「Very lowからIntermediateリスクに分類される環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群 (MDS-RS) 又は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 (MDS/MPN-RS-T) を有する成人患者における、赤血球造血刺激因子製剤が無効であり、8週間にわたり2単位以上の赤血球輸血を必要とする貧血」を効能・効果として承認され、EUでは2020年6月に「エリスロポエチン製剤に抵抗性または不適格な Very low、Low、Intermediateリスクに分類される環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) を有する輸血依存の成人患者における貧血」を効能・効果として承認された。

また、国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002: COMMANDS) を主要な試験成績として、米国では2023年8月に「定期的な赤血球 (RBC) 輸血を必要とする可能性がある Very lowからIntermediateリスクに分類される骨髄異形成症候群 (MDS) を有する成人患者における、赤血球造血刺激因子製剤による前治療歴のない貧血」を効能・効果として承認された。

なお、2023年8月時点において、本剤は骨髄異形成症候群に伴う貧血に係る効能・効果にて、56の国又は地域で承認されている。

本邦では、3つの臨床試験 [国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002: COMMANDS)、海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001: MEDALIST)、国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003)] を主要な試験成績として製造販売承認申請を行い、「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を効能及び効果として2024年1月に承認を取得した。なお、レプロジル<sup>®</sup>は2022年9月21日に「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を予定される効能及び効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R4薬) 第547号) されている。

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。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) レプロジル<sup>®</sup>は、骨髄異形成症候群に伴う貧血に対する治療薬である。

(15ページ参照)

(2) レプロジル<sup>®</sup>は、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薬剤である。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回1.75mg/kgを超えないこととされている。

(16ページ参照)

(3) レプロジル<sup>®</sup>はアクチビン受容体を介した下流のシグナル伝達経路を阻害することで、造血幹細胞から赤血球への分化過程の後期段階における分化を促進し、成熟した赤血球数の増加を誘導すると考えられている。

(34ページ参照)



(4) 国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002 : COMMANDS) において、赤血球輸血依存<sup>\*1</sup>で、赤血球造血刺激因子製剤の治療歴がなく、環状鉄芽球陽性又は陰性を問わない、低リスク<sup>\*2</sup>の骨髓異形成症候群<sup>\*3</sup> (環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍を含む) 患者356例 (日本人患者20例を含む) を対象に、レプロジル<sup>®</sup>とエポエチン アルファ (遺伝子組換え) (本適応は国内未承認<sup>\*4</sup>) の有効性を比較・検証、安全性を検討した。その結果、主要評価項目である24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存 (赤血球輸血を必要としない状態) を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5g/dL以上増加した患者割合の中間解析結果は、レプロジル<sup>®</sup>群 58.5% [95%信頼区間 (CI) : 50.1-66.6] (86/147例)、エポエチン アルファ群 31.2% [24.0-39.1] (48/154例) であり、エポエチン アルファ群に対するレプロジル<sup>®</sup>群の優越性が検証された [共通リスク差 26.6 (95%CI : 15.8-37.4)、 $p < 0.0001$ 、層別CMH検定<sup>\*5</sup>、有意水準 : 片側 0.015、検証的な解析項目]。

(26～28ページ参照)

(5) 海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001 : MEDALIST) において、赤血球輸血依存<sup>\*6</sup>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、環状鉄芽球陽性<sup>\*7</sup>の低リスク<sup>\*2</sup> 骨髓異形成症候群<sup>\*3</sup> [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髓異形成/骨髓増殖性腫瘍に該当する患者を含む] 患者229例を対象に、レプロジル<sup>®</sup>とプラセボの有効性を比較・検証、安全性を検討した。その結果、主要評価項目である24週間以内に連続8週間以上の赤血球輸血非依存 (赤血球輸血を必要としない状態) を達成した患者割合は、レプロジル<sup>®</sup>群 37.9% [95%CI : 30.2-46.1] (58/153例)、プラセボ群 13.2% [6.5, 22.9] (10/76例) であり、プラセボ群に対するレプロジル<sup>®</sup>群の優越性が検証された [共通リスク差 24.6 (95%CI : 14.5-34.6)、 $p < 0.0001$ 、層別CMH検定<sup>\*8</sup>、有意水準 : 片側 0.025、検証的な解析項目]。

(29～31ページ参照)

(6) 国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003) において、赤血球輸血非依存<sup>\*9</sup>で、環状鉄芽球陽性又は陰性を問わない、低リスク<sup>\*2</sup>の骨髓異形成症候群の日本人患者21例を対象に、レプロジル<sup>®</sup>の有効性及び安全性を検討した。その結果、主要評価項目である24週間以内にIWG (国際ワーキンググループ) 基準 (2006) に基づく血液学的改善-赤血球反応<sup>\*10</sup>を達成した患者割合は47.6% [95%CI : 25.7-70.2] (10/21例) であった。

(24～25ページ参照)

#### (7) 安全性

主な副作用 (1%以上) として、悪心、下痢、嘔吐、頭痛、浮動性めまい、筋肉痛、骨痛、好中球減少症、血小板減少症、ALT増加、AST増加、呼吸困難、高血圧、注射部位反応 (紅斑、疼痛、そう痒感、発疹、腫脹)、疲労、無力症、そう痒症、疼痛、高尿酸血症が報告されている。

(47～56ページ参照)

\*1: 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。

\*2: IPSS-Rによるリスク分類がVery low、Low又はIntermediate

\*3: 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群患者は除外した。

\*4: エポエチン アルファは「骨髓異形成症候群に伴う貧血」の適応は国内未承認

\*5: 層別因子は、ベースライン時の赤血球輸血量 (8週間あたり4単位未満、4単位以上)、ベースライン時の環状鉄芽球の有無 (+、-)、ベースライン時の血清EPO値 (200U/L以下、200U/L超500U/L未満)

\*6: 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。

\*7: 骨髓中の環状鉄芽球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髓中の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の5%以上) の場合を環状鉄芽球陽性、それ以外の場合を環状鉄芽球陰性と定義した。

\*8: 層別因子は、ベースライン時の赤血球輸血量 (8週間あたり6単位未満、6単位以上)、ベースライン時のIPSS-Rリスク分類 (Very low又はLow、Intermediate)

\*9: 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回測定の前平均値) が10.0g/dL未満の貧血症状を有する患者を対象とした。

\*10: 赤血球輸血を受けることなく、連続56日間以上、ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5g/dL以上増加

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療関係者向け資料：適正使用ガイド (「X III. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2024年1月18日時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	・ 造血管悪性腫瘍 ・ 血栓塞栓症 ・ 生殖発生毒性	長期の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・ 確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 市販直後調査 ・ 製造販売後データベース調査(造血管悪性腫瘍) ・ 製造販売後データベース調査(血栓塞栓症)
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と 提供

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レブロジル®皮下注用25mg

レブロジル®皮下注用75mg

#### (2) 洋名

Reblozyl® for S.C. injection

#### (3) 名称の由来

Red Blood Cell (赤血球) の発音を一つにまとめ、Reblozylとした。

### 2. 一般的名称

#### (1) 和名(命名法)

ルスパテルセプト(遺伝子組換え)(JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

Luspatercept (Genetical Recombination) (JAN)

#### (3) ステム

受容体分子: -cept

### 3. 構造式又は示性式

335個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質である。

### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>3350</sub>H<sub>5070</sub>N<sub>906</sub>O<sub>1044</sub>S<sub>38</sub> (タンパク質部分、2量体)

分子量: 約94,000 (糖タンパク質)

### 5. 化学名(命名法)又は本質

ルスパテルセプトは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~107番目、108~110番目及び111~335番目は、それぞれ改変型ヒトアクチビン受容体ⅡB型の7~113番目のアミノ酸残基(L55D;細胞外ドメイン)、リンカー、及びヒトIgG1のFcドメインに相当する。ルスパテルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ルスパテルセプトは、335個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質(分子量: 約94,000)である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ACE-536、ACE-036、BMS-986346

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

澄明～僅かに乳白光を呈する液であり、その色は標準液BY5より濃くない

#### (2) 溶解性

該当しない

#### (3) 吸湿性

該当しない

#### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

#### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

#### (6) 分配係数

該当しない

#### (7) その他の主な示性値

該当しない

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-80±15℃	60ヵ月	HDPE製蓋付き PETG製ボトル	規格内
加速試験	5±3℃	6ヵ月		規格内
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH	6ヵ月		純度試験等において変化が見られ、6ヵ月までの間に規格に適合しなかった。

測定項目：性状、pH、タンパク質含量、純度試験等

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### (1) 確認試験法

液体クロマトグラフィー

#### (2) 定量法

紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	レプロジル <sup>®</sup> 皮下注用25mg	レプロジル <sup>®</sup> 皮下注用75mg
色調	白色～微黄白色の粉末(凍結乾燥製剤)	

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

販売名	レプロジル <sup>®</sup> 皮下注用25mg	レプロジル <sup>®</sup> 皮下注用75mg
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)	

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名		レプロジル <sup>®</sup> 皮下注用25mg	レプロジル <sup>®</sup> 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。

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤特有の分解生成物は認められていない。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	製剤規格	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25mg	5±3°C	60ヵ月	プロモブチルゴム栓 及びガラスバイアル	規格内
	75mg				
加速試験	25mg	25±2°C/ 60±5%RH	6ヵ月		
	75mg				
苛酷試験	25mg	40±2°C/ 75±5%RH	6ヵ月		
	75mg				
光安定性	25mg	総照度120万lux・h以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上			
	75mg				

測定項目：性状、pH、タンパク質含量、純度試験、不溶性微粒子等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

〈レプロジル®皮下注用25mg〉 1バイアル

〈レプロジル®皮下注用75mg〉 1バイアル

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

バイアル：ガラスバイアル

ゴム栓：プロモブチルゴム

## 11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 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

#### 【解説】

①赤血球輸血依存で、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、環状鉄芽球陽性の低リスク骨髄異形成症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-001：MEDALIST）<sup>2)</sup>、  
②赤血球輸血依存で、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴のない国際共同第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-002：COMMANDS）<sup>3)</sup>、及び③赤血球輸血非依存の低リスク骨髄異形成症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ACE-536-MDS-003）<sup>4)</sup>において本剤の臨床的有用性が認められたことから設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 IPSS-R<sup>3)</sup>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]

#### 【解説】

5.1 海外第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-001：MEDALIST）、国際共同第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-002：COMMANDS）及び国内第Ⅱ相試験（ACE-536-MDS-003）では、IPSS-RでVery low、Low又はIntermediateにリスク分類される骨髄異形成症候群患者を対象とした。High及びVery highにリスク分類される患者は対象としていないことから設定した。

#### IPSS-Rの予後因子とスコア値<sup>5)</sup>

##### 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*	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~<10	<8	—	—	—
血小板数(×10 <sup>3</sup> /μL)	≥100	50~<100	<50	—	—	—	—
好中球数(×10 <sup>3</sup> /μL)	≥0.8	<0.8	—	—	—	—	—

##### IPSS-Rによるリスク分類

Very low : ≤1.5、Low : >1.5~≤3、Intermediate : >3~≤4.5、High : >4.5~≤6、Very high : >6

##### \*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

5.2 臨床試験で対象とした患者の貧血の状態や組み入れられた患者の病型等について臨床成績の項の内容を熟知し、投与対象患者の選択を行っていただくことを目的として、設定した。

**〈国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003)〉<sup>4)</sup>**

対象：赤血球輸血非依存で、環状鉄芽球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

・ 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。

**〈国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002 : COMMANDS)〉<sup>3)</sup>**

対象：赤血球輸血依存で、赤血球造血刺激因子製剤の治療歴がなく、環状鉄芽球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（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

・ 無作為化前8週間の赤血球輸血量が2～6単位

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、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

・ 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

**〈海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001 : MEDALIST)〉<sup>2)</sup>**

対象：赤血球輸血依存で、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、環状鉄芽球陽性の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 [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

・ 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、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。

・ 骨髄中の環状鉄芽球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環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の5%以上）の場合を環状鉄芽球陽性、それ以外の場合を環状鉄芽球陰性と定義

・ 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

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001 : MEDALIST)<sup>2)</sup>、国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002 : COMMANDS)<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003)<sup>4)</sup>での本剤の用法・用量は、下記の検討に基づき設定された。

・ 健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (02試験)<sup>6)</sup>において、本剤単回投与時の $T_{1/2}$ （約15～16日）、 $T_{max}$ （7日）の結果に基づき、本剤の投与は3週間間隔が適切と考えたこと。

・ 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴のない低リスク骨髄異形成症候群患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (A536-03及びA536-05)<sup>7,8)</sup>において、本剤の開始用量1.0mg/kg（最大投与量1.75mg/kg）を3週間間隔で皮下投与する用法・用量により一定の有効性が認められ、かつ忍容可能であったこと。

上記の設定で実施された第Ⅱ相、第Ⅲ相試験の結果、本剤の臨床的有用性が示されたことから、当該試験の用法・用量に基づき用法・用量が設定された。

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照



## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 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。
Grade3 <sup>注)</sup> 以上の副作用	Grade1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、本剤の投与継続の可否を検討すること。

### 【解説】

7.1 海外第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-001: MEDALIST)<sup>2)</sup>、国際共同第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-002: COMMANDS)<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験(ACE-536-MDS-003)<sup>4)</sup>では、本剤の投与により十分な効果が認められない場合の本剤の増量基準を設定し、当該基準に従うことにより臨床的有用性が示されたこと等から、用法・用量に関連する注意において臨床試験の設定に準じた本剤の増量方法を設定した。

さらに同臨床試験<sup>2,3,4)</sup>では、必要以上の造血作用が認められた場合及び副作用が発現した場合の本剤の休薬・減量・中止基準を設定し、当該基準に従うことにより忍容可能であったことから、用法・用量に関連する注意の項において、当該試験の設定に準じた本剤の休薬・減量・中止基準を設定した。なお、必要以上の造血作用が認められ、本剤の休薬を要する場合のヘモグロビン濃度の基準について、海外第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-001: MEDALIST)<sup>2)</sup>では11.5g/dL、国際共同第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-002: COMMANDS)<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験(ACE-536-MDS-003)<sup>4)</sup>では12.0g/dLと設定された。休薬期間及び投与再開時のヘモグロビン濃度は海外第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-001: MEDALIST)<sup>2)</sup>及び国際共同第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-002: COMMANDS)<sup>3)</sup>で明らかな差異は認められなかったことから、より低いヘモグロビン濃度の基準を設定している海外第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-001: MEDALIST)<sup>2)</sup>に基づき基準を設定した。

- ・ ①海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001: MEDALIST)<sup>2)</sup> 及び②国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002: COMMANDS)<sup>3)</sup> における、本剤休薬中の最大ヘモグロビン濃度 (g/dL) はそれぞれ①11.9 (11.6,12.1) 及び②12.2 (12.2,12.6)、休薬期間 (day) は①43.0 (34.0,52.0) 及び②43.0 (36.0,57.0)、投与再開時のヘモグロビン濃度 (g/dL) は①10.6 (10.4,11.0) 及び10.7 (10.4,10.9) であった [いずれの値も中央値 (第1四分位,第3四分位)]。

また、同臨床試験<sup>2,3,4)</sup> で設定された減量基準における本剤の最小用量は0.45mg/kgであったことから設定した。

- ・ 本剤が0.45mg/kgに減量された患者は国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002: COMMANDS)<sup>3)</sup> の1例であり、当該用量の継続により赤血球輸血を要さず治療が継続されていた。海外第Ⅱ相試験 (A536-03)<sup>7)</sup> の用量増量コホートにおいて、0.5mg/kg投与による赤血球反応割合は33.3% (1/3例) であり、用量増量コホートの0.75mg/kg及び1.0mg/kg投与による赤血球反応割合は、それぞれ33.3% (2/6例) 及び33.3% (1/3例) であった。

7.2 本剤が漫然と投与されることがないように、下記の点を考慮し設定した。

- ・ 海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001: MEDALIST)<sup>2)</sup> において、本剤1.75mg/kgを2回 (6週間) 投与時に赤血球輸血非依存未達成であった複数症例について、同量投与の継続により赤血球輸血非依存が達成された。
- ・ 母集団薬物動態解析によるシミュレーションの結果、本剤1.75mg/kgを3回 (9週間) 投与後に本剤の血清中濃度が定常状態に達した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験	試験デザイン	対象	レジメン	目的	資料区分
国内第Ⅱ相試験 (ACE-536- MDS-003)	多施設共同、 単群	赤血球輸血非依存で、 環状鉄芽球陽性又は陰 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 れる骨髓異形成症候群 の日本人患者21例	レプロジル®1.0mg/kg (開始 用量)を3週間間隔で皮下投与 用量レベル0.45、0.6、0.8、 1.33、1.75mg/kgに段階的に 増減可  最短投与期間は24週間で、基 準を満たした患者は24週以降 も投与継続可	有効性、 安全性、 臨床薬理	評価
国際共同第Ⅲ相 試験(ACE-536- MDS-002: COMMANDS)	多施設共同、 非盲検、無作 為化、実薬対 照	赤血球輸血依存で、赤 血球造血刺激因子製剤 の治療歴がなく、環状 鉄芽球陽性又は陰性を 問わない、IPSS-Rによる リスク分類のVery low、 Low又はIntermediate に分類される骨髓異形 形成症候群(環状鉄芽球 と血小板増加を伴う骨 髄異形成/骨髓増殖性 腫瘍を含む)患者 レプロジル®群:178例 (日本人7例) エポエチン アルファ群: 178例(日本人13例)	レプロジル®群: 1.0mg/kg (開始用量)を3週 間間隔で皮下投与 用量レベル0.45、0.6、0.8、 1.33、1.75mg/kgに段階的に 増減可  エポエチン アルファ群: 450IU/kg (開始用量)を1週間 間隔で皮下投与 用量レベル337.5、787.5、 1050IU/kgに段階的に増減可  最短投与期間は24週間で、基 準を満たした患者は24週以降 も投与継続可	有効性、 安全性、 臨床薬理	評価
海外第Ⅲ相試験 (ACE-536- MDS-001: MEDALIST)	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	赤血球輸血依存で、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、環状鉄芽 球陽性の、IPSS-Rによる リスク分類のVery low、 Low又はIntermediate に分類される骨髓異形 形成症候群[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 伴う骨髓異形成/骨髓 増殖性腫瘍に該当する 患者を含む]患者 レプロジル®群:153例 プラセボ群:76例	レプロジル®群: 1.0mg/kg (開始用量)を3週 間間隔で皮下投与 用量レベル0.45、0.6、0.8、 1.33、1.75mg/kgに段階的に 増減可  プラセボ群: 3週間間隔で皮下投与  最短投与期間は24週間で、基 準を満たした患者は24週以降 も投与継続可	有効性、 安全性、 臨床薬理	評価
海外第Ⅱ相試験 (A536-03)	多施設共同、 非盲検、用量 漸増	IPSSによるリスク分類 がLow又は Intermediate-1の骨髓 異形成症候群患者 用量漸増コホート: 27例 用量拡大コホート: 89例	用量漸増コホート: レプロジル®を各コホートの開始 用量(0.125、0.25、0.5、0.75、 1.0、1.33及び1.75mg/kg)で 3週間間隔、最大5サイクル皮下 投与  拡大コホート:レプロジル® 1.0mg/kg(開始用量)を3週間 間隔、最大5サイクル皮下投与  用量レベル0.5、0.75、1.33、 1.75mg/kgに段階的に増減可	有効性、 安全性、 臨床薬理	参考

試験	試験デザイン	対象	レジメン	目的	資料区分
海外第Ⅱ相試験 (A536-05)	多施設共同、非盲検、継続投与	A536-03試験に組み入れた、IPSSによるリスク分類がLow又はIntermediate-1の骨髄異形成症候群患者75例	レプロジル®を開始用量1.0mg/kg (A536-03試験で投与中断した患者)又はA536-03試験の最終用量(投与中断しなかった患者)で3週間間隔、皮下投与  用量レベル0.125、0.25、0.5、0.75、1.0、1.33、1.75mg/kgに段階的に増減可  最長60ヵ月間	長期安全性、有効性	参考
海外第Ⅰ相試験 (A536-02)	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増	閉経後健康女性 レプロジル®群：24例 プラセボ群：8例	コホート1： 1及び15日目に0.0625mg/kg皮下投与(レプロジル®又はプラセボ) コホート2： 1日目に0.125mg/kg皮下投与(レプロジル®又はプラセボ) コホート3： 1及び15日目に0.125mg/kg皮下投与(レプロジル®又はプラセボ) コホート4： 1及び15日目に0.25mg/kg皮下投与(レプロジル®又はプラセボ)	臨床薬理、安全性	参考

#### 4. 効能又は効果

骨髄異形成症候群に伴う貧血

#### 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(抜粋)

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。
Grade3 <sup>※)</sup> 以上の副作用	Grade1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

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験：海外第I相試験 (A536-02試験)<sup>6)</sup>

閉経後健康女性32例を4コホートに各8例ずつ割り当て、各コホートの6例にレプロジル<sup>®</sup> [1及び15日目に0.0625mg/kg (コホート1)、0.125mg/kg (コホート3)又は0.25mg/kg (コホート4)、又は1日目に0.125mg/kg (コホート2)]、残りの2例にプラセボを投与した。コホート2では、FDAによるクリニカルホールドの結果8例すべてに2回目が投与されなかった。その後、当該用量について追加コホート (コホート2A) での2回投与が再度検討され、血圧上昇のため2回目が投与されなかったレプロジル<sup>®</sup>投与の1例を除き、残る7例は2回目が投与された。コホート4では、レプロジル<sup>®</sup>投与の5例に2回目が投与されなかった。その理由の内訳は、1日目から1g/dL以上のヘモグロビン濃度上昇が4例、及び有害事象 (丘疹性皮疹) が1例であった。レプロジル<sup>®</sup>の安全性及び忍容性を評価した結果、プラセボを投与した患者を含む全32例中22例に有害事象が報告され、最も多く報告された事象は頭痛 (7例：22%) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象の発現により試験を中止した患者はいなかった。

### 2) 薬力学的試験：海外第I相試験 (A536-02試験)<sup>6)</sup>

閉経後健康女性32例を対象としたA536-02試験において、レプロジル<sup>®</sup>0.125mg/kg投与によりヘモグロビン濃度の上昇が認められ、0.25mg/kgではより持続的な上昇が認められた。また、ヘモグロビン、EPO及び網状赤血球数のベースラインからの変化量は、プラセボと比較してレプロジル<sup>®</sup>投与例で増加が認められた。

### 3) QT/QTc評価試験：4試験 (A536-03試験、A536-04試験、ACE-536-B-THAL-001試験、MDS-001試験)の併合解析<sup>9)</sup>

レプロジル<sup>®</sup> (0.125～1.75mg/kg) 又はプラセボを3週間間隔で投与したβサラセミア患者359例及び骨髄異形成症候群患者279例を対象に、血清中ルスパテルセプト濃度とQTc間隔との関係に関する4試験の併合解析を実施した。その結果、レプロジル<sup>®</sup>の反復投与はQTc間隔を延長させなかった。

#### 4. 効能又は効果

骨髄異形成症候群に伴う貧血

#### 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 (抜粋)

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。
Grade3 <sup>注)</sup> 以上の副作用	Grade1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

### (3) 用量反応探索試験

#### 〈海外第Ⅱ相試験 (A536-03)〉<sup>7)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増
目的	IPSSによるリスク分類がLow又はIntermediate-1の骨髄異形成症候群患者を対象に、貧血に対するレプロジル <sup>®</sup> の効果を評価する。
対象	IPSSによるリスク分類がLow又はIntermediate-1の骨髄異形成症候群患者116例：有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"><li>18歳以上の男女</li><li>WHO分類(白血球数13,000/<math>\mu</math>L未満)に基づき特発性/<i>de novo</i>骨髄異形成症候群又は非増殖性慢性骨髄単球性白血病と診断された記録があり、国際予後判定システム(IPSS)でLow又はIntermediate-1リスクに該当することが確認されている患者</li><li>以下のいずれかに該当する貧血患者：<ul style="list-style-type: none"><li>低輸血負荷患者<sup>*1</sup>は、2回測定(測定前7日以内の赤血球輸血による影響を受けていない)の平均ヘモグロビン濃度が10.0g/dL未満</li><li>輸血依存(サイクル1Day 1の直前8週間の赤血球輸血量が4単位以上)</li></ul></li><li>以下に示す血清EPO値及び赤血球造血刺激因子製剤による前治療歴がある患者：<ul style="list-style-type: none"><li>用量漸増コホート及び拡大コホート1：血清EPO値が500U/L超の患者、又は500U/L以下の場合は、赤血球造血刺激因子製剤が不応/不耐容である、又は赤血球造血刺激因子製剤が禁忌/使用できない患者</li><li>拡大コホート2：環状鉄芽球陽性(骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の15%以上)患者の場合、赤血球造血刺激因子製剤の投与期間が4週間未満、かつ血清EPO値が200U/L以下。環状鉄芽球陰性(骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の15%未満)患者の場合、血清EPO値は問わない。</li><li>拡大コホート3：ベースラインのEPO値が500U/L未満で、赤血球造血刺激因子製剤の前治療歴がない環状鉄芽球陰性患者</li></ul></li><li>治験担当医師により、実施国の骨髄異形成症候群ガイドラインに従った他の治療選択肢がない、又は適切でないとして判断された患者</li></ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"><li>アザシチジン(注射剤又は経口剤)又はdecitabine<sup>*2</sup>による前治療歴</li><li>サイクル1Day 1の直前28日以内に以下の薬剤の投与を受けた患者<ul style="list-style-type: none"><li>赤血球造血刺激因子製剤</li><li>顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)</li><li>レナリドミド</li></ul></li><li>鉄キレート療法(サイクル1Day 1の直前56日以内に開始した場合)</li><li>サイクル1Day 1の直前28日以内、又は半減期が判明している場合にはその5倍以内(両方該当する場合はいずれか長い方)に、他の治験薬による治療を受けた患者</li></ol>
試験方法	本試験は、用量漸増コホート及び拡大コホートの2つのパートから構成された。 用量漸増コホート(27例)：1~7 レプロジル <sup>®</sup> を各コホートの開始用量(0.125、0.25、0.5、0.75、1.0、1.33及び1.75mg/kg)で3週間間隔、最大5サイクル皮下投与した。 拡大コホート(89例)：1, 2A, 2B, 3 レプロジル <sup>®</sup> の開始用量を1.0mg/kgとし、最大1.75mg/kgまで治験実施計画書に従って用量の減量及び漸増が認められた。3週間隔、最大5サイクル皮下投与した。 各コホートでは、用量調節基準に従って、個々の被験者に対して必要に応じて休薬及び減量を行った。
主要評価項目	以下に定義する赤血球反応が認められた患者割合 低輸血負荷患者 <sup>*1</sup> ：赤血球輸血なしで14日間以上ヘモグロビン濃度がベースライン値から1.5g/dL以上の上昇 高輸血負荷患者 <sup>*3</sup> ：サイクル1Day 1の直前の8週間と比べて、赤血球輸血量が連続8週間にわたり4単位以上減少又は50%以上減少
副次評価項目	IWG基準(2006)に基づく8週間以上の赤血球反応の割合、IWG基準(2006)に基づく8週間以上の赤血球反応達成までの期間及び持続期間、高輸血負荷患者における赤血球輸血の頻度及び赤血球輸血非依存性の達成割合、バイオマーカー(鉄代謝、骨代謝)、バイオマーカーと反応の関係、好中球反応及び血小板反応の割合、安全性

結果	<p><b>有効性</b>          主要評価項目である赤血球反応が認められた患者割合は、低輸血負荷患者で67.7% (44/65例)、高輸血負荷患者で51.0% (26/51例)であった。高輸血負荷患者13例 (25.5%) は8週間以上の赤血球輸血非依存を達成した。低輸血負荷患者の44例全例及び高輸血負荷患者の88.5% (23/26例) が0.75mg/kg以上の用量で投与を受けた。</p> <p><b>安全性</b>          レプロジル<sup>®</sup>の投与を受けた116例中87例 (75.0%) が5サイクルすべての投与を完了し、116例の平均曝露期間 (SD) は97.8 (17.5) 日であった。15例 (12.9%) がレプロジル<sup>®</sup>を休薬又は減量し、51例 (44.0%) が試験期間中に用量漸増を行った。          有害事象は116例中95例 (81.9%) に1件以上発現した。レプロジル<sup>®</sup>との関連性が否定できない有害事象のうち、多くの被験者で報告されたのは、頭痛及び高血圧 [各6例 (5.2%) ]、疲労及び骨痛 [各5例 (4.3%) ]であった。          重篤な有害事象は20例 (17.2%) に計22件認められ、レプロジル<sup>®</sup>との関連性が疑われる重篤な有害事象は2例 (1.7%) に認められた (全身健康状態低下及び筋肉痛)。          投与中止に至った有害事象は5例 (4.3%) に認められ、その内訳は全身健康状態低下、骨髓異形成症候群、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、急性骨髄性白血病への転化、呼吸困難 各1例 (0.9%) であった。          死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>なお、レプロジル<sup>®</sup>を投与した116例中12例 (10.3%) に抗ルスパテルセプト抗体が検出された。</p>
----	--

\*1: サイクル1Day 1の直前8週間の赤血球輸血量が4単位未満

\*2: sotaterceptは本邦未承認

\*3: サイクル1Day 1の直前8週間の赤血球輸血量が4単位以上

## 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 (抜粋)

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。
Grade3 <sup>注)</sup> 以上の副作用	Grade1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

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 〈国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003)〉<sup>4)</sup>

試験デザイン	多施設共同、単群
目的	低リスクの骨髄異形成症候群に伴う赤血球輸血を必要としない貧血を有する日本人患者を対象に、レプロジル <sup>®</sup> の有効性、安全性を検討する。
対象	赤血球輸血非依存 <sup>*1</sup> で、環状鉄芽球陽性又は陰性 <sup>*2</sup> 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：有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団
主な選択基準	1. IPSS-RでVery low、Low又はIntermediateリスクに該当し、WHO2016分類に基づき診断が確認されており、かつ骨髄内の芽球が5%未満の患者。 2. 赤血球輸血を必要としない患者 (Day 1前16週間以内に赤血球輸血を受けていないこと。ただし、Day 1の16週前から8週前までの間に生じた失血又は感染症に起因する輸血を除く)。 3. 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者、又は治療歴がある場合はDay 1前8週間以内に投与を受けていない患者。 4. ECOG PSが0、1又は2の患者。
主な除外基準	1. 原疾患である骨髄異形成症候群に対して疾患修飾薬 (例：レナリドミド、DNAメチル化阻害薬)、レプロジル <sup>®</sup> 、sotatercept <sup>*3</sup> 、又は同種もしくは自家造血幹細胞移植による前治療を受けた患者。 2. WHO2016分類に従った骨髄異形成及び骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN)、続発性骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病 (AML) の既往歴を有する患者。
試験方法	本試験は、スクリーニング期、治療期、追跡調査期の3期で構成された。  スクリーニング期で適格であることが確認された患者に、レプロジル <sup>®</sup> を以下の方法で投与した。 1.0mg/kg (開始用量) を3週間間隔で皮下投与し、目標ヘモグロビン濃度 (10.0～12.0g/dL) を達成するよう0.45～1.75mg/kgの3週間間隔投与の範囲で調節可能とした <sup>*4</sup> 。  投与期間は投与を中止しない限り少なくとも24週間とした。24週後 (169日目) にIWG基準 (2006) による効果判定 <sup>10)</sup> で臨床効果が確認され、かつ疾患進行が認められない患者は、レプロジル <sup>®</sup> の投与を継続した。投与を継続した場合、レプロジル <sup>®</sup> の投与を中止するまで、約24週ごとに骨髄異形成症候群の疾患評価を実施した。 投与終了後の追跡調査期では、42日間の安全性追跡調査 (有害事象及び赤血球輸血に関する情報の収集 <sup>*5</sup> ) 及び長期追跡調査 <sup>*6</sup> を行った。  なお、治験担当医師の判断で必要に応じてベストサポータティブケア (輸血、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌療法、栄養補給療法など) を併用できることとした。ただし、レプロジル <sup>®</sup> 以外の赤血球造血刺激因子製剤は使用不可とした。 本試験は赤血球輸血を必要としない患者を対象としており、国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002：COMMANDS) 及び海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001：MEDALIST) で定めた輸血前のヘモグロビン閾値は設定しなかった。
主要評価項目	24週以内にIWG基準 (2006) に基づく血液学的改善-赤血球反応 <sup>*7</sup> を達成した患者割合
副次評価項目	48週間以内にIWG基準 (2006) に基づく血液学的改善-赤血球反応を達成した患者割合、1～24週目及び1～48週目での血液学的改善-赤血球反応達成までの期間、血液学的改善-赤血球反応の持続期間、赤血球輸血非依存性、安全性 など
解析計画	<b>有効性</b> ITT集団 <sup>*8</sup> を対象とした。主要評価項目を達成した患者割合と両側95%CIを算出した。患者割合の仮説 (帰無仮説：患者割合≤10%) に対して、1標本正確二項検定を用いてp値を算出した (有意水準：片側0.025)。 48週間以内にIWG基準 (2006) に基づく血液学的改善-赤血球反応を達成した患者数及び割合、95%CIを算出した。血液学的改善-赤血球反応の持続期間はKaplan-Meier法を用いて解析した。  <b>安全性</b> 安全性解析対象集団 <sup>*9</sup> を対象とした。MedDRA ver 25.0を用いてコード化し、発現割合を要約した。



結果	<p><b>有効性</b>        主要評価項目である24週間以内にIWG基準(2006)に基づく血液学的改善-赤血球反応を達成した患者割合は21例中10例(47.6%)(95%CI:25.7-70.2)であった(閾値を10%とした正確二項検定、<math>p &lt; 0.0001</math>)。        (データカットオフ:2022年7月1日)</p> <p><b>安全性</b>        有害事象は21例中20例(95.2%)に認められ、主な有害事象(10%以上発現)は、便秘4例(19.0%)、挫傷、転倒、関節痛、骨髄異形成症候群<sup>*10</sup>各3例(14.3%)であった。        レプロジル<sup>®</sup>との関連性が疑われる有害事象は21例中7例(33.3%)に認められ、注射部位反応、下痢、口内炎、血中クレアチニン増加、高尿酸血症、高トリグリセリド血症、低リン血症、高血圧、網膜出血及び膀胱炎各1例(4.8%)であった。        重篤な有害事象は5例(23.8%)に認められ、その内訳は、骨髄異形成症候群<sup>*10</sup>3例(14.3%)、腰椎骨折、アルコール中毒、気管支炎、間質性肺疾患各1例(4.8%)であった。        投与中止に至った有害事象は5例(23.8%)に認められ、その内訳は、骨髄異形成症候群<sup>*10</sup>3例(14.3%)、肺炎、アルツハイマー型認知症、間質性肺疾患、脂肪織炎各1例(4.8%)であった。        死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>なお、初回投与から24週間後のデータカットオフ時点で、レプロジル<sup>®</sup>投与後の抗ルスパテルセプト抗体及び抗ルスパテルセプト中和抗体は検出されなかった。        (データカットオフ:2022年7月1日)</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。
- \*2: 骨髄中の環状鉄芽球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環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の5%以上)を環状鉄芽球陽性、それ以外の場合を環状鉄芽球陰性と定義した。
- \*3: sotaterceptは本邦未承認
- \*4: 増量は2回目投与以降に実施可能とし、1.33、1.75mg/kgの順で漸増することとした。
- \*5: レプロジル<sup>®</sup>の最終投与日から8週後又は投与終了来院日までのいずれか遅い方まで継続
- \*6: 全生存期間、AMLへの移行、他の悪性腫瘍/前癌状態及びその後の骨髄異形成症候群治療に関するデータの収集を、レプロジル<sup>®</sup>の初回投与日から5年間又は最終投与日から3年間のいずれか遅い方まで継続(データはレプロジル<sup>®</sup>の最終投与日から最初の3年間は12週ごと、その後は6ヵ月ごとに収集)
- \*7: 赤血球輸血を受けることなく、いずれかの時点で連続56日間にわたりヘモグロビン濃度の1.5g/dL以上の上昇を達成した患者割合
- \*8: レプロジル<sup>®</sup>投与の有無を問わないすべての組入れ患者(本試験では安全性解析対象集団と同一)
- \*9: レプロジル<sup>®</sup>を少なくとも1回投与された患者(本試験ではITT集団と同一)
- \*10: 高リスク骨髄異形成症候群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。

〈国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002 : COMMANDS)〉<sup>3)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照
目的	低リスクの骨髄異形成症候群に伴う赤血球輸血が必要な貧血を有する患者を対象に、レプロジル <sup>®</sup> とエポエチン アルファ (遺伝子組換え) (骨髄異形成症候群に伴う貧血に対して国内未承認) の有効性を比較・検証、安全性を検討する。
対象	赤血球輸血依存 <sup>*1</sup> で、赤血球造血刺激因子製剤の治療歴がなく、環状鉄芽球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 <sup>*2</sup> (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356例 (日本人患者20例を含む) レプロジル <sup>®</sup> 群178例 (日本人7例)、エポエチン アルファ群178例 (日本人13例) : 有効性解析対象集団ITT及び安全性解析対象集団 レプロジル <sup>®</sup> 群147例 (日本人5例)、エポエチン アルファ群154例 (日本人11例) : 中間解析の有効性解析対象集団 (AMLへの移行及びOSを除く)
主な選択基準	1. IPSS-RでVery low、Low又はIntermediateリスクに該当し、WHO2016分類に従って診断が確認されており、かつ骨髄内の芽球が5%未満の患者 2. 赤血球造血刺激因子製剤による前治療歴がなく、血清EPO値が500U/L未満の患者 3. 赤血球輸血が必要で、無作為化前の8週間の赤血球輸血量が2~6単位の患者 [ヘモグロビン濃度が、貧血の症状を伴う患者では9.0g/dL (5.6mmol/L) 以下、貧血の症状を伴わない患者では7g/dL (4.3mmol/L) 以下のときに実施した輸血のみ計数する] 4. ECOG PSが0、1又は2の患者
主な除外基準	1. エポエチン アルファの投与歴が3回以上 (最終投与から無作為化まで8週間未満) 2. 無作為化前にダルベポエチンを投与 3. 無作為化前8週間以内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) を投与 (発熱性好中球減少症の治療を目的とした場合を除く) 4. DNAメチル化阻害薬の投与歴が3回以上 (最終投与から無作為化まで8週間未満) 5. 無作為化前8週間以内に疾患修飾薬 (レナリドミド等) を1週間を超えて投与 6. レプロジル <sup>®</sup> 、sotatercept <sup>*3</sup> 、骨髄異形成症候群に対する免疫抑制療法又は造血幹細胞移植 7. del (5q) 細胞遺伝学的異常
試験方法	本試験は、スクリーニング期、治療期、追跡調査期の3期で構成された。  患者をレプロジル <sup>®</sup> 群又はエポエチン アルファ群のいずれかに1:1でランダムに割り付けた。ベースライン時の赤血球輸血量 (8週間あたり4単位未満、4単位以上) <sup>*4</sup> 、ベースライン時の環状鉄芽球の状態 (環状鉄芽球陽性、環状鉄芽球陰性) <sup>*5</sup> 、ベースライン時の血清EPO値 (200U/L以下、200U/L超) で層別化され、それぞれ以下の方法で投与した。  <u>レプロジル<sup>®</sup>群</u> : 1.0mg/kg (開始用量) を3週間間隔で皮下投与し、目標ヘモグロビン濃度 (10.0~12.0g/dL) を達成するよう0.45~1.75mg/kgの3週間間隔投与の範囲で調節可能とした <sup>*6</sup> 。 <u>エポエチン アルファ群</u> : 450IU/kg (開始用量) を1週間間隔で皮下投与し、目標ヘモグロビン濃度 (10.0~12.0g/dL) を達成するよう337.5~1050IU/kgの1週間間隔投与の範囲で調節可能とした。  投与期間は試験薬の投与を中止しない限り少なくとも24週間とした。24週後 (169日目) にIWG基準 (2006) による効果判定 <sup>10)</sup> で臨床効果が確認され、かつ疾患進行が認められない患者は、割り付けた試験薬の投与を継続した。投与を継続した場合、試験薬の投与を中止するまで、約24週ごとに、骨髄異形成症候群の疾患評価を実施した。 投与終了後の追跡調査期では、42日間の安全性追跡調査 (有害事象、併用薬及び赤血球輸血に関する情報の収集 <sup>*7</sup> ) 及び長期追跡調査 <sup>*8</sup> を行った。 なお、試験担当医師の判断で必要に応じてベストサポータティブケア (輸血、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌療法、栄養補給療法など) を併用できることとした。ただし、レプロジル <sup>®</sup> 以外の赤血球造血刺激因子製剤は使用不可とした。 赤血球輸血は、原則として試験担当医師の判断のもと、ヘモグロビン濃度低値、貧血に伴う症状 (息切れ、疲労等) 又は併存疾患がみられる場合に実施された。被験者ごとにベースライン時の輸血歴に基づいて、試験期間中に輸血が必要とされる「輸血前のヘモグロビン閾値」を設定し、赤血球輸血を行う際には、この輸血前のヘモグロビン閾値から値が1g/dL上昇しないようにした。輸血前のヘモグロビン閾値は、試験薬初回投与前の8週間に記録されたすべての輸血前ヘモグロビン濃度の平均値とした。レプロジル <sup>®</sup> 投与前中は、その被験者の輸血前のヘモグロビン閾値と比較して、(予測される次回輸血時に) 輸血前のヘモグロビン濃度が1g/dL (0.6mmol/L) 以上上昇した場合、輸血を少なくとも7日間延期することとした。

主要評価項目	24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存（赤血球輸血を必要としない状態）を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5g/dL以上増加した患者割合
副次評価項目	<p>重要な副次評価項目：  1～24週目でのIWG基準（2006）に基づく血液学的改善-赤血球反応  1～24週目での24週間の赤血球輸血非依存性  1～24週目での12週間以上の赤血球輸血非依存性</p> <p>その他の副次評価項目：  1～24週目での24週間以上のヘモグロビン濃度の平均変化量、1～24週目での血液学的改善-赤血球反応達成までの期間、12週間以上の赤血球輸血非依存の持続期間、12週間以上の赤血球輸血非依存達成までの期間、初回赤血球輸血までの期間、1～24週目での治験薬投与中の赤血球輸血量、1～24週目での8週間以上の赤血球輸血非依存性、健康関連生活の質（HRQoL）、AMLへの移行、全生存期間、安全性</p>
解析計画	<p>有効性主要評価項目の85%の情報量が集積した時点で中間解析を実施した。</p> <p><b>有効性</b>  ITT集団<sup>*9</sup>を対象とした。主要評価項目を達成した患者割合及び両側95%CI及びオッズ比を算出し、ベースラインにおける赤血球輸血量、環状鉄芽球の有無及び血清EPO値で層別化したCMH検定を用いて両群間の治療反応割合の共通リスク差を比較し、p値が0.015以下の場合、エポエチン アルファ群に対するレプロジル<sup>®</sup>群の優越性が検証された。重要な副次評価項目については、第一種の過誤率を制御するため、逐次的なゲートキーピング法を用いて、主要評価項目の結果から統計学的有意性が示された後、①IWG基準（2006）に基づく血液学的改善-赤血球反応を達成した患者割合、②24週間の赤血球輸血非依存を達成した患者割合、③12週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合の順序に従って主要評価項目と同様に層別CMH検定（有意水準：片側0.015）を行った。また、オッズ比、共通リスク差を算出した。なお、主要評価項目の優越性が検証されない場合は、最終解析時のCMH検定によって算出したp値と有意水準0.021を比較することとした。</p> <p>12週間以上の赤血球輸血非依存の持続期間、初回赤血球輸血までの期間、全生存期間はKaplan-Meier法を用いて解析した。12週間以上の赤血球輸血非依存の持続期間及び初回赤血球輸血までの期間は層別Cox比例ハザードモデルに基づきハザード比を算出した。</p> <p><b>安全性</b>  安全性解析対象集団<sup>*10</sup>を対象とした。MedDRA ver 25.0を用いてコード化し、発現割合を要約した。</p>
結果	<p><b>有効性</b>  主要評価項目：  中間解析の結果、24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5g/dL以上増加した患者割合は、レプロジル<sup>®</sup>群で147例中86例（58.5%）（95%CI：50.1-66.6）、エポエチン アルファ群で154例中48例（31.2%）（95%CI：24.0-39.1）であった。レプロジル<sup>®</sup>群のエポエチン アルファ群に対する共通リスク差は26.6（95%CI：15.8-37.4）であり、エポエチン アルファ群に対するレプロジル<sup>®</sup>群の優越性が検証された（<math>p &lt; 0.0001</math>、層別CMH検定、有意水準：片側0.015）。</p> <p>重要な副次評価項目：  1～24週目でのIWG基準（2006）に基づく血液学的改善-赤血球反応を達成した患者割合は、レプロジル<sup>®</sup>群で147例中109例（74.1%）（95%CI：66.3-81.0）、エポエチン アルファ群で154例中79例（51.3%）（95%CI：43.1-59.4）であり、エポエチン アルファ群に比べてレプロジル<sup>®</sup>群で有意に高値であった〔共通リスク差：22.3（95%CI：11.8-32.8）、<math>p &lt; 0.0001</math>、層別CMH検定、有意水準：片側0.015〕。</p> <p>1～24週目での24週間の赤血球輸血非依存を達成した患者割合は、レプロジル<sup>®</sup>群で147例中70例（47.6%）（95%CI：39.3-56.0）、エポエチン アルファ群で154例中45例（29.2%）（95%CI：22.2-37.1）であり、エポエチン アルファ群に比べてレプロジル<sup>®</sup>群で有意に高値であった〔共通リスク差：17.0（95%CI：6.7-27.2）、<math>p = 0.0006</math>、層別CMH検定、有意水準：片側0.015〕。</p> <p>1～24週目での12週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合は、レプロジル<sup>®</sup>群で147例中98例（66.7%）（95%CI：58.4-74.2）、エポエチン アルファ群で154例中71例46.1%（95%CI：38.1-54.3）であり、エポエチン アルファ群に比べてレプロジル<sup>®</sup>群で有意に高値であった〔共通リスク差：19.1（95%CI：8.6-29.6）、<math>p = 0.0002</math>、層別CMH検定、有意水準：片側0.015〕。</p> <p style="text-align: right;">（データカットオフ：2022年8月31日）</p>

## 結果

### 安全性

有害事象はレプロジル<sup>®</sup>群178例中164例(92.1%)、エポエチン アルファ群176例中150例(85.2%)に認められ、主な有害事象(10%以上発現)はレプロジル<sup>®</sup>群で疲労、下痢 各26例(14.6%)、末梢性浮腫、高血圧 各23例(12.9%)、無力症22例(12.4%)、悪心、呼吸困難 各21例(11.8%)、COVID-19 19例(10.7%)、エポエチン アルファ群で無力症25例(14.2%)、下痢20例(11.4%)であった。

副作用はレプロジル<sup>®</sup>群54例(30.3%)、エポエチン アルファ群31例(17.6%)に認められ、主な副作用は、レプロジル<sup>®</sup>群で悪心9例(5.1%)、疲労7例(3.9%)、呼吸困難、高血圧 各6例(3.4%)、エポエチン アルファ群で高血圧4例(2.3%)、無力症、下痢、骨痛、筋肉痛 各3例(1.7%)であった。

重篤な有害事象は、レプロジル<sup>®</sup>群68例(38.2%)、エポエチン アルファ群60例(34.1%)に認められ、主な重篤な有害事象(2例以上発現)は、レプロジル<sup>®</sup>群でCOVID-19 9例(5.1%)、肺炎6例(3.4%)、骨髄異形成症候群<sup>\*11</sup>5例(2.8%)、骨盤骨折4例(2.2%)、呼吸困難、心房細動、死亡、低血圧 各3例(1.7%)、貧血、発熱、全身健康状態悪化、敗血症、硬膜下血腫、尿路感染、蜂巣炎、脳血管発作、脱水、変形性関節症、肋骨骨折 各2例(1.1%)、エポエチン アルファ群ではCOVID-19、肺炎 各9例(5.1%)、骨髄異形成症候群<sup>\*11</sup>、COVID-19肺炎 各6例(3.4%)、貧血、発熱 各3例(1.7%)、敗血症性ショック、脊椎骨折、皮膚有棘細胞癌、急性胆嚢炎 各2例(1.1%)であった。

治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象は、レプロジル<sup>®</sup>群で1例(急性骨髄性白血病への転化、急性骨髄性白血病、同一被験者)、エポエチン アルファ群で3例(急性冠動脈症候群、無力症、発熱、肝炎、急性熱性好中球性皮膚症、各1例)であった。

投与中止に至った有害事象は、レプロジル<sup>®</sup>群17例(9.6%)、エポエチン アルファ群11例(6.3%)に認められ、主な投与中止に至った有害事象(2例以上発現)は、レプロジル<sup>®</sup>群では骨髄異形成症候群<sup>\*11</sup>5例(2.8%)、エポエチン アルファ群では骨髄異形成症候群<sup>\*11</sup>3例(1.7%)、敗血症性ショック2例(1.1%)であった。

死亡に至った有害事象は、レプロジル<sup>®</sup>群8例(4.5%)、エポエチン アルファ群12例(6.8%)に認められ、その内訳は、レプロジル<sup>®</sup>群では冠動脈不全、多臓器機能不全症候群、COVID-19、COVID-19の疑い、脳血管発作、虚血性脳卒中、腸管虚血、急性骨髄性白血病 各1例、エポエチン アルファ群ではCOVID-19肺炎、敗血症性ショック 各2例、冠動脈不全、発熱、敗血症、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック、心筋梗塞、栄養障害 各1例であった。

レプロジル<sup>®</sup>群では、その他に3例における死亡の事象名が不明であった。

治験薬と関連ありと判定された死亡に至った有害事象はレプロジル<sup>®</sup>群の急性骨髄性白血病(1例)であった。

なお、レプロジル<sup>®</sup>の投与後178例中10例(5.6%)に抗ルスパテルセプト抗体が検出され、このうち9例(5.1%)で抗ルスパテルセプト中和抗体が検出された。

(データカットオフ：2022年8月31日)

- \*1：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。
- \*2：5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
- \*3：sotaterceptは本邦未承認
- \*4：赤血球輸血量の単位は日本では140mL/単位だが、試験実施国ごとの容量基準に基づいて実施された。
- \*5：骨髄中の環状鉄芽球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環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の5%以上)を環状鉄芽球陽性、それ以外の場合を環状鉄芽球陰性と定義した。
- \*6：増量は2回目投与以降に実施することが可能とされ、1.33及び1.75mg/kgの順で漸増することとされた。
- \*7：治験薬の最終投与日から8週後又は投与終了来院日までのいずれか遅い方まで継続
- \*8：全生存期間、急性骨髄性白血病への移行、他の悪性腫瘍/前癌状態及びその後の骨髄異形成症候群治療に関するデータの収集を、治験薬の初回投与日から5年間又は最終投与日から3年間のいずれか遅い方まで継続(データは治験薬の最終投与日から最初の3年間は12週ごと、その後は6ヵ月ごとに収集)
- \*9：データカットオフ日までに割り付けられたすべての患者
- \*10：治験薬を少なくとも1回投与された患者
- \*11：高リスク骨髄異形成症候群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。

〈海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001 : MEDALIST)〉<sup>2)</sup>

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照
目的	環状鉄芽球を有し低リスクの骨髄異形成症候群に伴う赤血球輸血が必要な貧血を有する患者を対象に、レプロジル <sup>®</sup> の有効性を検証、安全性を検討する。
対象	赤血球輸血依存 <sup>*1</sup> 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、環状鉄芽球陽性 <sup>*2</sup> 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 <sup>*3</sup> [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 レプロジル <sup>®</sup> 群153例、プラセボ群76例：有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団
主な選択基準	1. IPSS-RでVery low、Low又はIntermediateリスクに該当し、WHO/FAB分類に基づき骨髄異形成症候群の診断が確認されており、かつ(1) 骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の15%以上、又はSF3B1変異を有する場合は5%以上(15%未満)、(2) 骨髄内の芽球が5%未満、(3) 末梢血白血球数が13,000/ $\mu$ L未満である。 2. 赤血球造血刺激因子製剤による前治療に対して不応、不耐容又は不適格の患者で、赤血球造血刺激因子製剤は無作為化の少なくとも4週間前に投与を中止している。 3. 無作為化前の16週間に8週間あたり2単位以上の赤血球輸血を必要とし、赤血球輸血時又は実施前7日以内のヘモグロビン濃度が10.0g/dL以下で、無作為化前の16週間に赤血球輸血を受けていない期間が連続56日間未満である。
主な除外基準	1. 骨髄異形成症候群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)、レプロジル <sup>®</sup> 又はsotatercept <sup>*4</sup> による前治療を受けた患者 2. 続発性骨髄異形成症候群 3. del(5q)細胞遺伝学的異常を伴う骨髄異形成症候群又はAMLの既往歴を有する患者
試験方法	本試験は、スクリーニング期、治療期、追跡調査期の3期で構成された。  患者をレプロジル <sup>®</sup> 群又はプラセボ群のいずれかに2：1でランダムに割り付けた。ベースライン時の平均赤血球輸血量(8週間あたりの赤血球輸血量が6単位以上、6単位未満)及びベースライン時のIPSS-Rリスク分類(Very low又はLow、Intermediate)で層別化を行い、それぞれ以下の方法で投与した。  レプロジル <sup>®</sup> 群：1.0mg/kg(開始用量)を3週間間隔で皮下投与し、赤血球輸血量の変化 <sup>*5</sup> 等に基づいて0.45～1.75mg/kgの3週間間隔投与の範囲で調節可能とした <sup>*6</sup> 。 プラセボ群：3週間間隔で皮下投与した。  投与期間は試験薬の投与を中止しない限り少なくとも24週間とし、24週後(25週目)にIWG基準(2006)による効果判定 <sup>10)</sup> で臨床効果が確認され、かつ疾患進行が認められない患者は、割り付けた試験薬の投与を継続した。投与を継続した場合、試験薬の投与を中止するまで、約24週ごとに、骨髄異形成症候群の疾患評価を実施した。 投与終了後の追跡調査期では、輸血情報 <sup>*7</sup> の収集及び長期追跡調査 <sup>*8</sup> を行った。  なお、試験担当医師の判断で必要に応じてベストサポータティブケア(輸血、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌療法、栄養補給療法など)を併用できることとした。ただし、レプロジル <sup>®</sup> 以外の赤血球造血刺激因子製剤は使用不可とした。  赤血球輸血は、原則として試験担当医師の判断のもと、ヘモグロビン濃度低値、貧血に伴う症状(息切れ、疲労等)又は併存疾患がみられる場合に実施された。被験者ごとにベースライン時の輸血歴に基づいて、試験期間中に輸血が必要とされる「輸血前のヘモグロビン閾値」を設定し、赤血球輸血を行う際には、この輸血前のヘモグロビン閾値から値が1g/dL上昇しないようにした。輸血前のヘモグロビン閾値は、試験薬初回投与前の16週間に記録されたすべての輸血前ヘモグロビン濃度の平均値とした。試験薬投与中は、その被験者の輸血前のヘモグロビン閾値と比較して、(予測される次回輸血時に)輸血前のヘモグロビン濃度が1g/dL(0.6mmol/L)以上上昇した場合、輸血を少なくとも7日間延期することとした。
主要評価項目	24週間以内に連続8週間以上の赤血球輸血非依存(赤血球輸血を必要としない状態)を達成した患者割合

副次評価項目	<p>重要な副次評価項目： 1～48週目及び1～24週目での12週間以上の赤血球輸血非依存性</p> <p>その他の副次評価項目： 1～48週目での8週間以上の赤血球輸血非依存性、規定した16週間での赤血球輸血量の平均変化量、1～24週目及び1～48週目でのIWG基準（2006）に基づく血液学的改善-赤血球反応、1～24週目及び1～48週目での8週間以上赤血球輸血を受けることなく平均ヘモグロビン濃度が1g/dL以上の上昇した患者割合、ベースラインから48週目までのヘモグロビン濃度の経時的な推移、全生存期間、AMLへの移行、1～24週目及び1～48週目での8週間以上の赤血球輸血非依存の持続期間、EORTC QLQ-C30のベースラインからの変化、安全性 など</p>
解析計画	<p><b>有効性</b> ITT集団<sup>*9</sup>を対象とした。主要評価項目を達成した患者割合及び両側95%CI及びオッズ比を算出し、ベースライン時の赤血球輸血量及びベースライン時のIPSS-Rリスク分類で層別化したCMH検定を用いて両群間の治療反応割合の群間差を比較し、片側p値が0.025未満の場合、プラセボ群に対するレプロジル<sup>®</sup>群の優越性が検証された。 重要な副次評価項目については、第一種の過誤率を制御するため、逐次的なゲートキーピング法を用いて、主要評価項目の結果から統計学的有意性が示された後、重要な副次評価項目を達成した患者割合を①1～48週目、②1～24週目の順序に従って主要評価項目と同様に算出し、層別CMH検定を用いて群間比較（有意水準：片側0.025）を行った。1～24週目及び1～48週目での8週間以上の赤血球輸血非依存の持続期間、全生存期間はKaplan-Meier法を用いて解析した。</p> <p><b>安全性</b> 安全性解析対象集団<sup>*10</sup>を対象とした。MedDRA ver 23.0を用いてコード化し、発現割合を要約した。</p>
結果	<p><b>有効性</b> 主要評価項目： 24週間以内に連続8週間以上の赤血球輸血非依存（赤血球輸血を必要としない状態）を達成した患者割合は、レプロジル<sup>®</sup>群で153例中58例（37.9%）（95%CI：30.2-46.1）、プラセボ群で76例中10例（13.2%）（95%CI：6.5-22.9）であった。レプロジル<sup>®</sup>群のプラセボ群に対する共通リスク差は24.6（95%CI：14.5-34.6）であり、プラセボ群に対するレプロジル<sup>®</sup>群の優越性が検証された（<math>p &lt; 0.0001</math>、CMH検定）。</p> <p>重要な副次評価項目： 1～48週目での12週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合は、レプロジル<sup>®</sup>群で153例中51例（33.3%）（95%CI：25.9-41.4）、プラセボ群で76例中9例（11.8%）（95%CI：5.6-21.3）であり、プラセボ群に比べてレプロジル<sup>®</sup>群で有意に高値であった〔共通リスク差：21.4（95%CI：11.2-31.5）、<math>p = 0.0003</math>、CMH検定〕。 1～24週目での12週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合は、レプロジル<sup>®</sup>群で153例中43例（28.1%）（95%CI：21.1-35.9）、プラセボ群で76例中6例（7.9%）（95%CI：3.0-16.4）であり、プラセボ群に比べてレプロジル<sup>®</sup>群で有意に高値であった〔共通リスク差：20.0（95%CI：10.9-29.1）、<math>p = 0.0002</math>、CMH検定〕。 （データカットオフ：2018年5月8日：中間解析）</p> <p><b>安全性</b> 有害事象はレプロジル<sup>®</sup>群153例中151例（98.7%）、プラセボ群76例中70例（92.1%）に認められ、主な有害事象（10%以上発現）はレプロジル<sup>®</sup>群で疲労46例（30.1%）、下痢44例（28.8%）、無力症41例（26.8%）、末梢性浮腫37例（24.2%）、悪心、浮動性めまい、背部痛、咳嗽 各35例（22.9%）、呼吸困難、転倒 各30例（19.6%）、頭痛27例（17.6%）、便秘、尿路感染 各22例（14.4%）、発熱、気管支炎 各21例（13.7%）、上気道感染20例（13.1%）、上咽頭炎18例（11.8%）、貧血17例（11.1%）、高血圧16例（10.5%）、プラセボ群で疲労11例（14.5%）、末梢性浮腫13例（17.1%）、咳嗽、転倒 各10例（13.2%）、無力症、関節炎 各9例（11.8%）、下痢8例（10.5%）であった。 副作用は、レプロジル<sup>®</sup>群71例（46.4%）、プラセボ群26例（34.2%）に認められた。主な副作用は、レプロジル<sup>®</sup>群で悪心11例（7.2%）、疲労9例（5.9%）、筋肉痛8例（5.2%）、頭痛7例（4.6%）、ALT増加6例（3.9%）、下痢5例（3.3%）、プラセボ群で悪心、頭痛、骨痛各3例（3.9%）、筋肉痛、疼痛、注射部位刺激感 各2例（2.6%）であった。</p>

結果	<p>重篤な有害事象は、レプロジル<sup>®</sup>群66例(43.1%)、プラセボ群23例(30.3%)に認められ、主な重篤な有害事象(2例以上発現)は、レプロジル<sup>®</sup>群で肺炎8例(5.2%)、転倒7例(4.6%)、大腿骨骨折6例(3.9%)、敗血症、尿路感染、芽球増加を伴う不応性貧血 各4例(2.6%)、発熱、急性骨髄性白血病への転化、基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌、狭心症、背部痛、失神、貧血 各3例(2.0%)、気管支炎、下気道感染、上腕骨骨折、骨髄異形成症候群<sup>*11</sup>、心房細動、房室ブロック、心不全、呼吸困難、鼻出血、脳出血、急性腎障害 各2例(1.3%)、プラセボ群で転倒、股関節部骨折 各3例(3.9%)、肺炎、発熱 各2例(2.6%)であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、レプロジル<sup>®</sup>群22例(14.4%)、プラセボ群6例(7.9%)に認められ、その内訳は、レプロジル<sup>®</sup>群で芽球増加を伴う不応性貧血、敗血症 各3例(2.0%)、骨髄異形成症候群<sup>*11</sup>、急性骨髄性白血病への転化、疲労 各2例(1.3%)、大腸腺腫、脳出血、頭痛、記憶障害、パーキンソン病、無力症、慢性腎臓病、腎不全、交通事故、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、筋肉痛、肺線維症、出血性ショック 各1例(0.7%)、プラセボ群では骨髄異形成症候群<sup>*11</sup>、急性骨髄性白血病への転化、全身健康状態悪化、関節痛、呼吸不全、血小板増加症 各1例(1.3%)であった。</p> <p>治療期間中の死亡に至った有害事象は、レプロジル<sup>®</sup>群8例(5.2%)、プラセボ群4例(5.3%)に認められ、その内訳は、レプロジル<sup>®</sup>群で敗血症2例、交通事故、出血性ショック、腎不全、大腸腺腫、脳出血、多臓器機能不全症候群 各1例、プラセボ群で全身健康状態悪化、呼吸不全、敗血症、死亡 各1例であった。</p> <p>なお、レプロジル<sup>®</sup>の投与後153例中11例(7.2%)に抗ルスパテルセプト抗体が検出され、このうち5例(3.3%)で抗ルスパテルセプト中和抗体が検出された。</p> <p>(データカットオフ：2020年11月26日：最終解析)</p>
----	---

- \*1：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。
- \*2：骨髄中の環状鉄芽球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環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の5%以上)を環状鉄芽球陽性、それ以外の場合を環状鉄芽球陰性と定義した。
- \*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
- \*4：sotaterceptは国内未承認
- \*5：直近の6週間で1単位以上の赤血球輸血を実施した場合等は増量し、ヘモグロビン濃度が11.5g/dL以上の場合、11g/dL以下になるまで休薬、ヘモグロビン濃度が3週間で2g/dL以上の上昇を認めた場合等は減量した。
- \*6：増量は2回目投与以降に実施可能とし、1.33、1.75mg/kgの順で漸増することとした。
- \*7：治験薬の最終投与日から16週後又は投与終了来院日までのいずれか遅い方まで継続
- \*8：全生存期間、AMLへの移行、他の悪性腫瘍/前癌状態及びその後の骨髄異形成症候群治療に関するデータの収集を、治験薬の最終投与から少なくとも3年間継続
- \*9：データカットオフ日までに割り付けられたすべての患者
- \*10：治験薬を少なくとも1回投与された患者
- \*11：高リスク骨髄異形成症候群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) 安全性試験

### 〈海外第Ⅱ相試験 (A536-05)〉<sup>8)</sup>

試験デザイン	非盲検、多施設共同、継続投与
目的	A536-03試験に参加してレプロジル <sup>®</sup> の投与を受けた、IPSSによるリスク分類がLow又はIntermediate-1の骨髓異形成症候群患者を対象に、レプロジル <sup>®</sup> の長期的な安全性及び忍容性を検討する。
対象	A536-03試験に組み入れた、IPSSによるリスク分類がLow又はIntermediate-1の骨髓異形成症候群患者75例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 先行試験であるA536-03試験の投与期を終了した被験者 投与が中断された被験者は以下の基準を満たすこととした。</li> <li>2. WHO分類(白血球数13,000/<math>\mu</math>L未満)に基づき特発性/<i>de novo</i>骨髓異形成症候群又は非増殖性慢性骨髓単球性白血病と診断され、国際予後判定システム(IPSS)でLow又はIntermediate-1リスクに該当することが確認されている患者</li> <li>3. 以下のいずれかに該当する貧血患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・低輸血負荷患者<sup>*1</sup>は、2回測定(サイクル1Day 1前1日以内に及びサイクル1Day 1前7~28日に実施)の平均ヘモグロビン濃度が10.0g/dL未満</li> <li>・輸血依存<sup>*2</sup></li> </ul> </li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. アザシチジン(注射剤又は経口剤)又はdecitabine<sup>*3</sup>による前治療歴</li> <li>2. サイクル1Day 1の直前28日以内に以下の薬剤の投与を受けた被験者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・赤血球造血刺激因子製剤</li> <li>・顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)</li> <li>・レナリドミド</li> </ul> </li> <li>3. 投与が中断された被験者のみ：鉄キレート療法(サイクル1Day 1の直前56日以内に開始した場合)</li> <li>4. ヒト免疫不全ウイルス陽性、活動性B型肝炎又は活動性C型肝炎が確認されている患者</li> </ol>
試験方法	A536-03試験において、投与を中断しなかった患者に対する開始用量レベルはA536-03試験の最終用量、投与を中断した患者の開始用量レベルは1.0mg/kgとし、治験実施計画書に従い、最大1.75mg/kgまで用量の減量及び漸増が認められた。投与期間は、最長60ヵ月間とし、最終投与から3ヵ月の追跡調査を行った。
主要評価項目	該当せず(本試験の目的は、レプロジル <sup>®</sup> の長期投与時の安全性及び忍容性の評価であるため)
副次評価項目	<p>IWG基準(2006)に基づく赤血球反応を達成した患者割合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低輸血負荷患者<sup>*1</sup>：赤血球輸血なしで、8週間にわたり平均ヘモグロビン濃度がベースラインから1.5g/dL以上の上昇</li> <li>・高輸血負荷患者<sup>*2</sup>：サイクル1Day 1の直前の8週間と比べて、赤血球輸血量が連続8週間にわたり4単位以上減少又は50%以上減少</li> </ul> <p>IWG基準(2006)に基づく赤血球反応達成までの期間及び持続期間、平均赤血球輸血量、高輸血負荷患者での8週間以上持続した赤血球輸血非依存達成割合、低輸血負荷患者でのヘモグロビン濃度の平均変化量、バイオマーカー(鉄過剰/鉄代謝等)、バイオマーカーと反応の関係、赤血球反応・好中球反応及び血小板反応の割合</p>
結果	<p><b>安全性</b></p> <p>有害事象は75例全例(100%)に認められ、主な有害事象はウイルス性上気道感染25例(33.3%)、高血圧23例(30.7%)、下痢、疲労、尿路感染 各17例(22.7%)であった。レプロジル<sup>®</sup>との関連性が疑われる有害事象は高血圧5例(6.7%)、頭痛、関節痛及び疲労 各4例(5.3%)、末梢性浮腫及び骨痛 各3例(4.0%)であった。</p> <p>重篤な有害事象は58例(77.3%)に認められ、主な重篤な有害事象(2例以上発現)は肺炎7例(9.3%)、急性骨髓性白血病への転化5例(6.7%)、丹毒、敗血症、骨髓異形成症候群、心不全、失神 各4例(5.3%)、尿路感染、大腿骨骨折 各3例(4.0%)、機器関連感染、基底細胞癌、扁平上皮癌、急性心筋梗塞、心房細動、慢性心不全、洞結節機能不全、正常圧水頭症、全身健康状態悪化、挫傷、腰椎骨折、大腸炎、消化管出血、肺塞栓症、貧血、2型糖尿病、胆嚢炎 各2例(2.7%)であった。レプロジル<sup>®</sup>との関連性が疑われる重篤な有害事象は、1例に発現した筋力低下及び筋骨格痛であった。</p>



結果	<p>投与中止に至った有害事象は23例 (30.7%) に認められ、主な投与中止に至った有害事象 (2例以上発現) は骨髄異形成症候群5例 (6.7%)、急性骨髄性白血病への転化4例 (5.3%)、全身健康状態悪化2例 (2.7%) であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は9例 (12.0%) に認められ、その内訳は全身健康状態悪化、敗血症、感染、大動脈狭窄、急性骨髄性白血病への転化、心不全、急性心不全、肝癌、突然死であった。</p> <p>なお、A536-05試験の試験期間中に3例で抗ルスパテルセプト抗体が検出された。</p>
----	---

\*1: サイクル1Day 1の直前8週間の赤血球輸血量が4単位未満

\*2: サイクル1Day 1の直前8週間の赤血球輸血量が4単位以上

\*3: decitabineは本邦未承認

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査を実施する予定。

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

該当資料なし

#### 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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

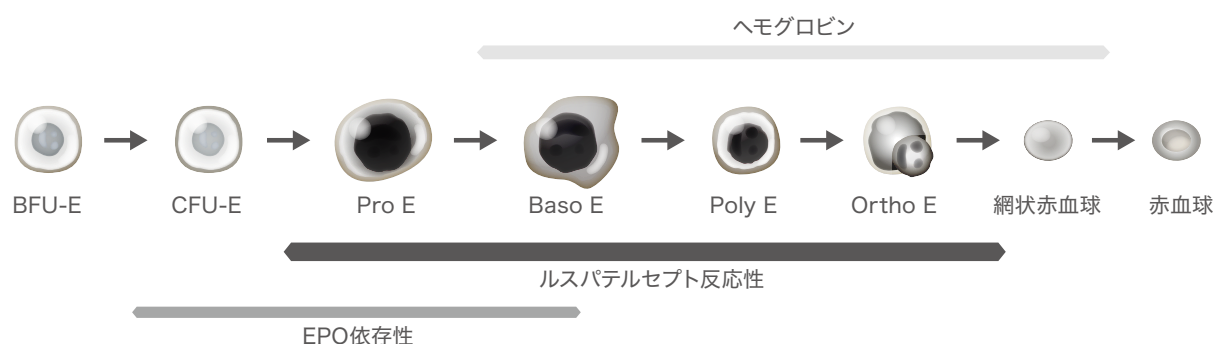
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ルスパテルセプトは、ヒトアクチビン受容体IIβの細胞外ドメイン配列を、ヒト免疫グロブリン(Ig)G1のFc領域に融合した組換え糖タンパクである。ルスパテルセプトは、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-βスーパーファミリーと結合し、アクチビン受容体を介した下流のシグナル伝達経路を阻害することで、造血幹細胞から赤血球への分化過程の後期段階における分化を促進し、成熟した赤血球数の増加を誘導すると考えられている<sup>1)</sup>。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) リガンド結合能試験 (*in vitro*)<sup>1)</sup>

26種のTGF-βスーパーファミリーリガンドを対象とした結合能スクリーニング試験において、ルスパテルセプトとの結合強度及び結合親和性を表面プラズモン共鳴 (SPR) 法を用いて評価した。本試験では、ルスパテルセプトを抗ヒトFc抗体センサーチップ上に結合させ、その結合したルスパテルセプトに各リガンドを相互作用させた。最初のアッセイ [室温 (20°C) で評価] でルスパテルセプトと結合することが確認されたリガンドについて、さらに速度論的検討 (37°Cで評価) により結合親和性 [解離定数 (KD値)] を決定した。

その結果、ルスパテルセプトは骨形成タンパク質 (BMP) 6、アクチビンB、GDF11及びGDF8と高い親和性で結合するが、他のリガンドとの結合は親和性が低いか、あるいはまったく結合しないことが確認された。

##### TGF-βスーパーファミリーリガンドに対するルスパテルセプトのリガンド選択性とその結合親和性

リガンド	リガンド20°Cで実施したスクリーニングアッセイにおける結合強度*1	37°Cで実施した速度論的検討における結合親和性 [KD値 (nM)]
huBMP6	++++	0.18
ヒトアクチビンB	++	0.27
huGDF11	++++	0.71
huGDF8	++++	3.00
huBMP10	++++	1.28*2
ヒトアクチビンA	+	12.7*2
huBMP9	+++	17.8*2

リガンド	リガンド20°Cで実施したスクリーニングアッセイにおける結合強度*1	37°Cで実施した速度論的検討における結合親和性 [KD値 (nM)]
huBMP7	+	138*2
huGDF3	+	結合せず
huBMP2	200nMで結合せず	結合せず
ヒトアクチビンAC	+	NT
huBMP4	200nMで結合せず	NT
huBMP3b/GDF10	結合せず	NT
huBMP5	結合せず	NT
mGDF5	+	NT
mGDF6	+	NT
mGDF7	+	NT
huGDF15	結合せず	NT
huTGF-β1	結合せず	NT
huTGF-β2	結合せず	NT
huTGF-β3	結合せず	NT
ヒトペルセフィン	結合せず	NT
アルテミン	結合せず	NT
ニューロトロフィン	結合せず	NT
huMIS	結合せず	NT
huGDNF	結合せず	NT

GDNF: グリア細胞由来神経栄養因子、hu: ヒト、m: マウス、MIS: ミュラー管抑制物質、NT: 検討せず  
いずれもn=1の結果を示す。

\*1: 別途記載されているものを除き100nMで検討した。また、結合強度を+の数で示した(+の数が多ければほど強力)。

\*2: 複合体は非常に速やかに解離したため、正確な測定ができなかった。

## 2) 細胞内シグナル伝達活性化の阻害 (*in vitro*)<sup>11)</sup>

TGF- $\beta$ スーパーファミリーリガンドによるアクチビン受容体活性化に対するルスパテルセプトの阻害能を、レポーター遺伝子アッセイを用いて検討した。評価するリガンドに応じて、各プロモーターモチーフの制御下にあるpGL3ルシフェラーゼレポーター遺伝子を別々の細胞にそれぞれ導入した。ヒト横紋筋肉腫細胞株 (A204細胞) を用いたGDF11、GDF8、アクチビンB及びアクチビンAによるSmad2/3シグナル伝達活性化の評価には、CAGA12プロモーターモチーフを使用した。神経膠芽細胞腫細胞株 (T98G細胞) を用いたBMP9又はBMP10、及びヒト肝細胞癌細胞株 (HepG2細胞) を用いたBMP6によるSmad1/5/8シグナル伝達活性化の評価には、BMP応答エレメント (BRE) を使用した。

その結果、GDF11によるSmad2/3シグナル伝達活性化を阻害し (IC50値=7.1ng/mL)、若干、程度は低くなるもののGDF8によるSmad2/3シグナル伝達活性化も阻害した (IC50値=88ng/mL)。

### 各種細胞株を用いたルスパテルセプトによるリガンド依存性シグナル伝達活性化の阻害

シグナル伝達因子	プロモーターエレメント	細胞株	リガンド	シグナル伝達活性化の阻害能 [IC50値 (ng/mL)]
Smad2/3	CAGA12	A204細胞	GDF11	7.1
			GDF8	88
			アクチビンB	14400
			アクチビンA	~33300
Smad1/5/8	BRE	T98G細胞	BMP9	>3333
			BMP10	>10000*
		HepG2細胞	BMP6	>10000*

n=1-4の結果を示す。

\*: 最高被験濃度

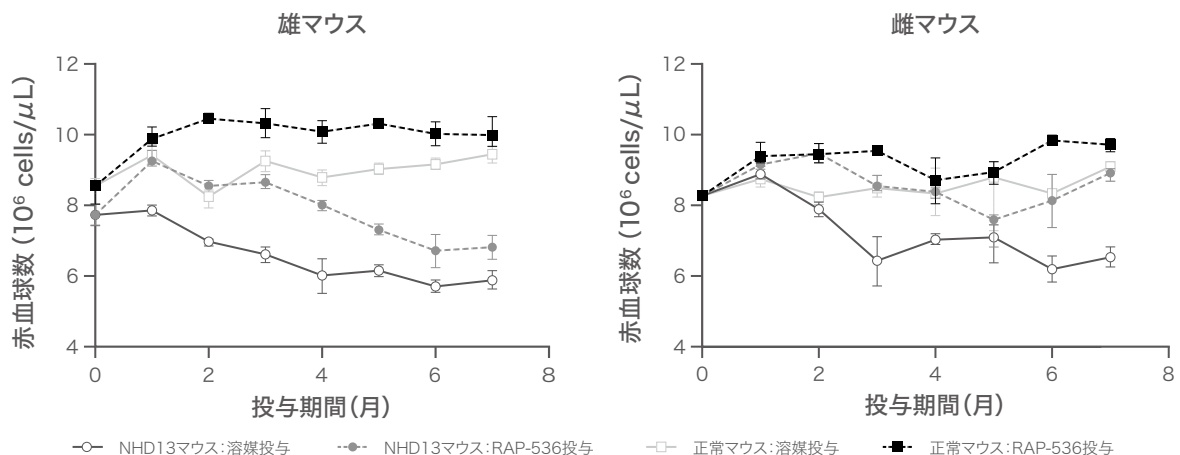
## 3) 赤血球増加作用

### ① 赤血球数への影響 (*in vivo*)<sup>12)</sup>

骨髄異形成症候群モデルマウス (NHD13マウス) 及び正常マウス (いずれも4ヵ月齢) に10mg/kgの用量でRAP-536 (ルスパテルセプトのマウス相同タンパク質) を週2回、最長12ヵ月間皮下投与し、1ヵ月ごとに赤血球パラメータを評価した。

その結果、RAP-536を7ヵ月間投与したNHD13マウスでは、溶媒投与したNHD13マウスと比較して、雄 [赤血球数: +13.8% (p=0.09)、ヘモグロビン濃度: +19.8% (p<0.05)、ヘマトクリット値: +14.8% (p=0.05)] 及び雌 [赤血球数: +27.2% (p<0.001)、ヘモグロビン濃度: +21.5% (p<0.001)、ヘマトクリット値: +22.9% (p<0.001)] の赤血球パラメータが増加した (すべてnon-paired Student's t検定)。

### 骨髄異形成症候群モデルマウスにおける赤血球数に対するRAP-536の作用



雄(左図)及び雌(右図)の4ヵ月齢のNHD13マウス(n=6~8)又は正常マウス(n=7~8)にRAP-536(10mg/kg)又は溶媒(TBS:トリス緩衝生理食塩液)を週2回、最長12ヵ月間皮下投与し、最初の7ヵ月間に赤血球パラメータを評価した。各データは平均値±標準誤差で示した。

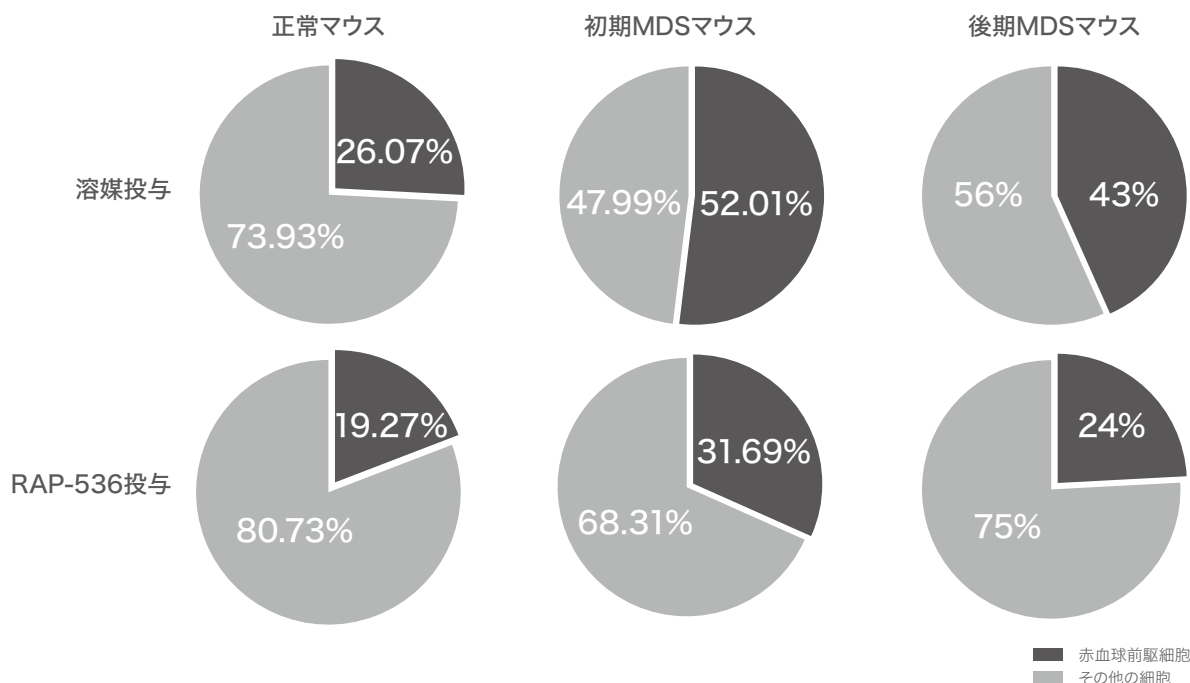
②赤血球分化への影響 (in vivo)<sup>12)</sup>

骨髓異形成症候群(MDS)モデルマウス(NHD13マウス)を用いて、貧血に対するRAP-536の効果をMDS進行ステージ別に検討した。

4ヵ月齢のNHD13マウス(初期MDSマウス)、10ヵ月齢のNHD13マウス(後期MDSマウス)又は4ヵ月齢の正常マウスにRAP-536(10mg/kg)又は溶媒(TBS)を週2回、皮下投与した。初期MDSマウス及び正常マウスには8週間、後期MDSマウスには6週間薬物を投与した。

その結果、溶媒を投与した初期MDSマウスの赤血球前駆細胞の割合は52.01%、溶媒を投与した正常マウスの赤血球前駆細胞の割合は26.07%であった。RAP-536を投与した初期MDSマウスの赤血球前駆体の割合は31.69%、RAP-536を投与した後期MDSマウスの赤血球前駆体の割合は24%であった。

骨髓異形成症候群(初期及び後期)モデルマウスの骨髓における赤血球過形成に対するRAP-536の影響

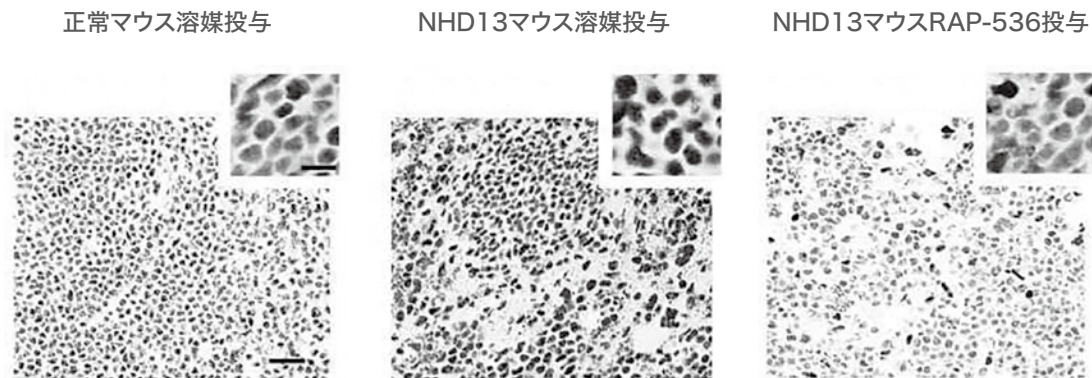


溶媒又はRAP-536を週2回皮下投与した雄正常マウス及び雄NHD13マウスから作成した骨髓塗抹標本を赤血球前駆細胞及びその他の細胞に分けて計測した(n=5~6)。

### ③Smad2/3シグナルへの影響 (*in vivo*)<sup>12)</sup>

骨髄異形成症候群モデルマウス (NHD13マウス) を用いて、RAP-536によるSmad2/3シグナルへの影響を評価した。正常マウスに、溶媒 (TBS) を皮下投与し、10ヵ月齢のNHD13マウスに、RAP-536 (10mg/kg) 又は溶媒を皮下投与し、脾臓におけるリン酸化Smad2/3を検出した。その結果、溶媒を投与したNHDマウスでは正常マウスに比べ、リン酸化Smad2/3の免疫染色度の増加が認められたが、RAP-536を投与したNHDマウスでは、この増加が抑制された。

#### 骨髄異形成症候群モデルマウスの脾臓でのSmad2/3活性化に対するRAP-536の影響



溶媒を皮下投与した正常マウス、溶媒又はRAP-536を皮下投与したNHD13マウスのヘマトキシリン対比染色脾臓組織切片を、リン酸化Smad2/3免疫染色したときの代表例。スケールバーは10 $\mu$ m (上) 及び100 $\mu$ m (下) を示す。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 1) 作用発現時間

該当資料なし

#### 2) 作用持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 閉経後健康成人女性でのルスパテルセプト単回投与時の血中濃度 (外国人データ)<sup>6)</sup>

海外第I相試験 (A536-02試験) の外国人閉経後健康成人女性を対象に、ルスパテルセプトを0.125mg/kg又は0.25mg/kgで単回皮下投与した。その結果、最高血清中濃度 ( $C_{max}$ ) は投与7~14日後に認められ、消失半減期 (T-HALF) の平均値は約15~16日であった。ルスパテルセプトの投与0時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) の平均値は、0.25mg/kg投与では0.125mg/kg投与の約2倍となった。

##### 閉経後健康成人女性にルスパテルセプトを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	0.125mg/kg (n=7)	0.25mg/kg (n=5)
$T_{max}$ (day)	14 (7-21)	7 (4-14)
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	0.59 (0.27)	1.79 (0.28)
$AUC_{0-\infty}$ (day $\cdot\mu$ g/mL)	23.8 (10.5)	55.0 (5.6)
CL/F (mL/day/kg)	6.42 (3.36)	4.58 (0.52)
$V_z/F$ (L/kg)	0.142 (0.061)	0.099 (0.017)
T-HALF (day)	16.2 (2.2)	14.9 (1.6)

$T_{max}$ については中央値 (範囲)、その他のパラメータは平均値 (標準偏差) を示す。

##### 2) 閉経後健康成人女性でのルスパテルセプト反復投与時の血中濃度 (外国人データ)<sup>6)</sup>

海外第I相試験 (A536-02試験) の外国人の閉経後健康成人女性を対象に、ルスパテルセプトを0.0625mg/kg又は0.125mg/kgで2回皮下投与した。その結果、2回目投与の $C_{max}$ は主に投与7日後にみられた。投与間隔14日間での濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{0-14d}$ ) に基づく初回投与に対する2回目投与時の累積係数の平均値 (AR) は、0.0625mg/kg群では1.6、0.125mg/kg群では2.2であった。

##### 閉経後健康女性にルスパテルセプトを反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	初回投与 (1日目)		2回目投与 (15日目)	
	0.0625mg/kg (n=6)	0.125mg/kg (n=5)	0.0625mg/kg (n=6)	0.125mg/kg (n=5)
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	NC	NC	0.61 (0.17)	1.0 (0.2)
$AUC_{0-14d}$ (day $\cdot\mu$ g/mL)	4.67 (1.09)	6.09 (2.28)	7.38 (2.00)	12.0 (2.13)
AR	NA	NA	1.6 (0.2)	2.2 (0.7)

平均値 (標準偏差) を示す。

初回投与時の $C_{max}$ 及び $T_{max}$ については、多くの患者で $C_{max}$ が観察されたのが2回目の投与前付近であったため、ノンコンパートメント法によるパラメータの算出は行わなかった。

### 3) 低リスク骨髄異形成症候群の外国人患者でのルスパテルセプト単回投与時の血中濃度（外国人データ）<sup>13)</sup>

海外第Ⅱ相試験（A536-03試験）のIPSSによるリスク分類が、Low又はIntermediate-1の骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する外国人患者を対象に、ルスパテルセプト（0.125、0.25、0.5、0.75、1.0、1.33、1.75mg/kg）を初回投与後の薬物動態を評価した。拡大コホートでは、1.0mg/kgを投与した。薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

#### 低リスク骨髄異形成症候群の外国人患者でのルスパテルセプト初回皮下投与後の薬物動態パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>0-21d</sub> (day・μg/mL)
0.125mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	0.64 (34.9)	10 (7-14)	9.29 (32.2)
0.25mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	0.96 (93.0)	7 (6-9)	12.6 (95.0)
0.5mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	2.33 (27.2)	10 (7-15)	36.9 (4.2)
0.75mg/kg <sup>*1</sup> (n=6)	3.76 (42.3)	7 (7-8)	51.8 (35.9)
1.0mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	4.35 (12.9)	7 (6-9)	62.5 (25.2)
1.33mg/kg <sup>*1</sup> (n=6)	7.46 (14.6)	8 (6-14)	113 (17.0)
1.75mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	9.66 (7.52)	7 (6-7)	138 (1.1)
拡大コホート1 <sup>*1</sup> (n=31)	5.80 (26.2)	7 (5-10)	78.8 (25.8)
拡大コホート2 <sup>*2</sup> (n=49)	5.86 (24.8)	7 (6-21)	83.5 (27.1)
拡大コホート3 <sup>*2</sup> (n=9)	4.85 (37.1)	7 (7-11)	67.8 (33.8)

C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-21d</sub>については幾何平均値（変動係数%）、T<sub>max</sub>については中央値（範囲）を示す。

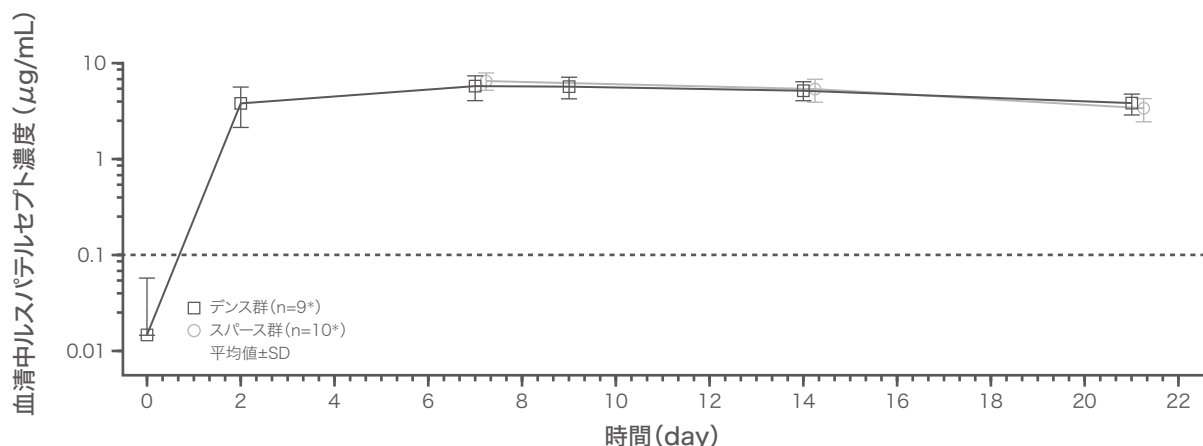
\*1：凍結液剤

\*2：凍結乾燥粉末製剤

### 4) 低リスク骨髄異形成症候群の日本人患者でのルスパテルセプト単回投与時の血中濃度<sup>13)</sup>

国内第Ⅱ相試験（ACE-536-MDS-003）において、赤血球輸血非依存で、環状鉄芽球陽性又は陰性を問わない、IPSS-Rによるリスク分類が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19例を対象にルスパテルセプト1.0mg/kgを開始用量として3週間間隔で皮下投与したときの初回投与後の薬物動態を評価した。対象患者のうち9例では頻回な採血を実施し（デンス群）、その他の10例ではスパースな採血を実施した（スパース群）。その結果得られた血清中濃度推移及び薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）は以下のとおりであった。

#### 低リスク骨髄異形成症候群の日本人患者でのルスパテルセプト初回皮下投与後の血清中濃度推移



破線は定量下限値 (<100ng/mL) を示す。

デンス群：投与前、投与2、7、9、14、21日後に検体採取

スパース群：投与前、投与7、14、21日後に検体採取

\*：本試験に登録された21例中2例を、除外基準への抵触、治験実施計画書からの逸脱、投与中止又は十分なPK検体が採取されなかったなど複数の理由により除外した。



**低リスク骨髄異形成症候群の日本人患者でのルスパテルセプト初回皮下投与後の薬物動態パラメータ\* (ノンコンパートメント解析)**

投与量	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>0-21d</sub> (day·μg/mL)
1.0mg/kg (n=9*)	5.713 (29.27)	7.921 (2.884-13.75)	94.28 (29.31)

C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-21d</sub>については幾何平均値(変動係数%)、T<sub>max</sub>については中央値(範囲)を示す。

\*: デンス群: 投与前、投与2、7、9、14、21日後に検体採取

**5) 低リスク骨髄異形成症候群の外国人患者でのルスパテルセプト反復投与時の薬物動態パラメータ (外国人データ)<sup>13)</sup>**

海外第Ⅱ相試験 (A536-03試験) のIPSSによるリスク分類が、Low又はIntermediate-1の骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する外国人患者を対象に、ルスパテルセプト (0.125、0.25、0.5、0.75、1.0、1.33、1.75mg/kg) を3週間間隔で最大5サイクル皮下投与した。拡大コホートでは、開始用量を1.0mg/kgとし、赤血球輸血を受けた場合又は同じ用量レベルで直近2サイクルの間に望ましいヘモグロビン反応が得られなかった場合に、最高用量1.75mg/kgまで増量することを許容した (1.33mg/kgへの増量後、1.75mg/kgに増量する2段階の増量)。その結果、1mg/kg投与換算したときのルスパテルセプトのトラフ濃度平均値は、1回目投与で41.3ng/mL/mg、4回目投与で60.7ng/mL/mgであり、その比(累積係数)は約1.47であった。また、3回目投与のルスパテルセプトのトラフ濃度平均値は57.9ng/mL/mgであったことから、ルスパテルセプトの血清中濃度は3回目投与後に定常状態に到達したと考えられた。

**低リスク骨髄異形成症候群の外国人患者でのルスパテルセプト反復投与時の薬物動態パラメータ (外国人データ)**

投与量	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>ss</sub> (day·μg/mL)
0.125mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	0.66 (30.0)	9 (8-15)	24.8 (60.9)
0.25mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	0.94 (74.3)	6 (3-7)	26.1 (57.5)
0.5mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	2.51 (31.1)	6 (2-10)	72.8 (39.8)
0.75mg/kg <sup>*1</sup> (n=6)	4.67 (49.4)	2 (1-8)	117 (37.2)
1.0mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	4.80 (15.9)	5 (2-9)	103 (29.2)
1.33mg/kg <sup>*1</sup> (n=6)	8.42 (20.5)	5 (4-12)	240 (43.1)
1.75mg/kg <sup>*1</sup> (n=3)	10.4 (18.6)	6 (2-10)	236 (10.8)
拡大コホート1 <sup>*1</sup> (n=31)	6.24 (27.6)	6 (2-10)	149 (30.6)
拡大コホート2 <sup>*2</sup> (n=49)	6.38 (27.8)	5 (2-11)	171 (40.0)
拡大コホート3 <sup>*2</sup> (n=9)	5.80 (42.9)	2 (2-11)	142 (39.1)

C<sub>max</sub>及びAUC<sub>ss</sub>については幾何平均値(変動係数%)、T<sub>max</sub>については中央値(範囲)を示す。

\*1: 凍結液剤

\*2: 凍結乾燥粉末製剤

## 6) 低リスク骨髓異形成症候群の日本人患者でのルスパテルセプト反復投与時の薬物動態パラメータ<sup>14)</sup>

日本人及び外国人骨髓異形成症候群患者454例を対象とした母集団薬物動態解析を実施した。そのうち、国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003試験) に登録されたIPSS-Rによるリスク分類がVery low、Low又はIntermediateの骨髓異形成症候群に伴う赤血球輸血を必要としない貧血を有する日本人患者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

### 低リスク骨髓異形成症候群の日本人患者でのルスパテルセプト反復投与時の薬物動態パラメータ推定値 (母集団薬物動態解析)

投与量	C <sub>max,ss</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (day)	AUC <sub>ss</sub> (day・μg/mL)
1.0mg/kg (n=21)	11.1 (21.8)	6.33 (5.71-7.08)	190 (23.3)

C<sub>max,ss</sub>及びAUC<sub>ss</sub>については幾何平均値 (変動係数%)、T<sub>max</sub>については中央値 (範囲) を示す。

C<sub>max,ss</sub>及びAUC<sub>ss</sub>については開始用量1.0mg/kg、3週間間隔で反復皮下投与したときの定常状態時の予測曝露量。

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響<sup>13)</sup>

ルスパテルセプト投与中の鉄キレート剤の併用 (ありvsなし) がルスパテルセプトの見かけのクリアランス (CL/F) に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。母集団薬物動態解析の結果、鉄キレート療法の影響は統計学的に有意ではなく、鉄キレート剤の併用は、ルスパテルセプトの薬物動態に影響を及ぼさなかった。さらに最終PKモデルにおいて、CL/F又は中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V1/F) のETAと鉄キレート剤併用との間に影響を及ぼすとの傾向は認められなかった。

## 4. 効能又は効果

骨髓異形成症候群に伴う貧血

## 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 (抜粋)

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。
Grade3 <sup>注)</sup> 以上の副作用	Grade1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

## 2. 薬物速度論的パラメータ<sup>13)</sup>

### (1) 解析方法

一次吸収及び一次消失を伴う1コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数 (外国人データ)

IPSSによるリスク分類が、Low又はIntermediate-1の骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する外国人患者にルスパテルセプト (0.125、0.25、0.5、0.75、1.0、1.33、1.75mg/kg) を3週間間隔で最大5サイクル皮下投与した。その結果、吸収速度定数 (Ka) の幾何平均値 (変動係数%) は、それぞれ0.16/day (93.7)、0.40/day (126)、0.50/day (250)、1.09/day (117)、0.46/day (266)、0.36/day (59.8)、0.41/day (251) であり、吸収速度定数 (Ka) の推定値の個体間変動は大きかった (最大266%)。

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス (外国人データ)

IPSSによるリスク分類が、Low又はIntermediate-1の骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する外国人患者にルスパテルセプト (0.125、0.25、0.5、0.75、1.0、1.33、1.75mg/kg) を3週間間隔で最大5サイクル皮下投与した。その結果、見かけのクリアランス (CL/F) の幾何平均値 (変動係数%) はそれぞれ、0.340L/day (46.5)、0.744L/day (82.7)、0.455L/day (48.2)、0.485L/day (36.3)、0.822L/day (30.9)、0.430L/day (41.2)、0.594L/day (9.9) であり、いずれの用量でもおおむね同程度であった。

## 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 (抜粋)

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。
Grade3 <sup>注)</sup> 以上の副作用	Grade1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

#### (5) 分布容積 (外国人データ)

IPSSによるリスク分類が、Low又はIntermediate-1の骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する外国人患者にルスパテルセプト(0.125、0.25、0.5、0.75、1.0、1.33、1.75mg/kg)を3週間間隔で最大5サイクル皮下投与した。その結果、中央コンパートメントの見かけの分布容積(V1/F)の幾何平均値(変動係数%)はそれぞれ、7.1L(36.8)、13.1L(189)、9.2L(38.5)、10.3L(21.8)、10.6L(50.7)、8.8L(24.0)、8.4L(16.2)であり、いずれの用量でもおおむね同程度であった。

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析<sup>13)</sup>

#### (1) 解析方法

一次吸収及び一次消失過程を有する1コンパートメントモデル

#### (2) パラメータ変動要因

体重、年齢、性別、ベースライン時のアルブミン、ベースライン時の総ビリルビン、ベースライン時の赤血球輸血量、環状鉄芽球陽性及びベースライン時のEPO値などの内因性要因は、ルスパテルセプトの見かけのクリアランス(CL/F)及び中央コンパートメントの見かけの分布容積(V1/F)に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

### 4. 吸収(日本人・外国人データ)<sup>14)</sup>

ルスパテルセプトを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、ヒトでは評価されていない。骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する日本人及び外国人患者におけるルスパテルセプトの最高血清中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)の中央値(範囲)は、投与後約7(3~21)日であった(ノンコンパートメント解析)。ルスパテルセプトの吸収は皮下投与部位の違い(上腕部、大腿部又は腹部)による有意な影響は受けなかった。

### 5. 分布(日本人・外国人データ)

骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する日本人及び外国人患者にルスパテルセプトを3週間間隔で反復皮下投与し、母集団薬物動態解析を行った。その結果、中央コンパートメントの見かけの分布容積(V1/F)の幾何平均値(変動係数%)は、9.6L(26.7%)であった。分布容積は血液量より大きく、細胞外液量より小さいことから、ルスパテルセプトは主に細胞外液に分布することが示唆された<sup>14)</sup>。

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

##### <参考:ラット><sup>15)</sup>

交配済みSDラット(6匹/群)にルスパテルセプトを3、10及び30mg/kgの用量で妊娠6日及び20日に皮下投与したときの妊娠20日における母動物及び胎児の血清中のルスパテルセプト濃度を測定した。その結果、ルスパテルセプトの母動物血清中濃度に対する胎児血清中濃度の比は0.04~0.33であり、平均胎盤通過率(母動物血清中濃度に対する胎児血清中濃度の比の平均値×100)は13.4%であった。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### <参考:ラット><sup>15)</sup>

妊娠SDラット(9匹)にルスパテルセプトを30mg/kgの用量で単回皮下投与したときの投与後

約24、48及び72時間における乳汁中及び血清中のルスパテルセプト濃度を測定した。その結果、ルスパテルセプトの血清中濃度に対する乳汁中濃度の比は0.06～0.17であり、平均乳汁移行率（血清中濃度に対する乳汁中濃度の比×100）は12%であった。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

代謝に関する試験は実施しなかった。

ルスパテルセプトは、通常の異化作用により複数の組織内で低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる<sup>14)</sup>。

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

排泄に関する試験は実施しなかった。

ルスパテルセプトは高分子量（約76kDa）のタンパク製剤であり、糸球体でろ過される分子量の閾値（約65kDa）を超えているため、尿中に排泄されないと考えられる。

骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する日本人及び外国人患者にルスパテルセプトを3週間間隔で反復皮下投与し、母集団薬物動態解析を行った結果、見かけのクリアランス (CL/F) 及び血清中半減期 (T-HALF) の幾何平均値 (変動係数%) は、それぞれ0.473L/day (42.9%) 及び14.1日 (31.7%) であった。見かけのクリアランスは用量 (0.125～1.75mg/kg) や反復投与により変化しなかった<sup>14)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 腎機能障害患者における薬物動態 (日本人・外国人データ)<sup>14)</sup>

骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する日本人及び外国人患者にルスパテルセプトを3週間間隔で反復皮下投与し、母集団薬物動態解析を行った。その結果、定常状態における最高血清中濃度 (C<sub>max,ss</sub>) 及び濃度時間曲線下面積 (AUC<sub>ss</sub>) の幾何平均値について、腎機能障害による臨床的に意味のある差は認められなかった。

なお、重度腎機能障害患者 [個別化推定糸球体ろ過量 (eGFR) 15mL/min以上30mL/min未満] は1例のみであったため、重度腎機能障害のカテゴリーにおける薬物動態データは十分に得られていない。

### 骨髄異形成症候群患者における腎機能障害カテゴリー別の薬物動態パラメータ推定値 (母集団薬物動態解析)

	腎機能正常* <sup>1</sup> 患者 (n=161)	軽度腎機能障害* <sup>2</sup> 患者 (n=199)	中等度腎機能障害* <sup>3</sup> 患者 (n=87)	重度腎機能障害* <sup>4</sup> 患者 (n=1)
C <sub>max,ss</sub> (μg/mL)	8.72 (28.9%)	9.60 (29.3%)	10.5 (30.1%)	7.98
AUC <sub>ss</sub> (day・μg/mL)	139 (36.3%)	158 (36.2%)	178 (36.3%)	128

数値は幾何平均値 (変動係数%) を示す。  
 開始用量1.0mg/kg、3週間間隔で反復皮下投与したときの定常状態時の予測曝露量。  
 個別化eGFRはMDRD式によるeGFR及び個別の体表面積を用いて算出した。  
 \*1: 個別化eGFR 90mL/min以上  
 \*2: 個別化eGFR 60mL/min以上90mL/min未満  
 \*3: 個別化eGFR 30mL/min以上60mL/min未満  
 \*4: 個別化eGFR 15mL/min以上30mL/min未満

### (2) 肝機能障害患者における薬物動態 (日本人・外国人データ)<sup>14)</sup>

骨髄異形成症候群に伴う貧血を有する日本人及び外国人患者にルスパテルセプトを3週間間隔で反復皮下投与し、母集団薬物動態解析を行った。その結果、ルスパテルセプトのクリアランスに対して、肝機能分類\*、肝酵素上昇及び総ビリルビン上昇が及ぼす影響は認められなかった。また、定常状態における最高血清中濃度 (C<sub>max,ss</sub>) 及び濃度時間曲線下面積 (AUC<sub>ss</sub>) の幾何平均値について、肝機能障害による臨床的に意味のある差は認められなかった。

なお、重度肝機能障害患者は1例のみであったため、重度肝機能障害のカテゴリーにおける薬物動態データは十分に得られていない。

\*: NCI-ODWG (米国国立がん研究所臓器機能不全ワーキンググループ) 基準に基づいて分類

### 骨髄異形成症候群患者における肝機能障害カテゴリー別の薬物動態パラメータ推定値 (母集団薬物動態解析)

	肝機能正常* <sup>1</sup> 患者 (n=299)	軽度肝機能障害* <sup>2</sup> 患者 (n=124)	中等度肝機能障害* <sup>3</sup> 患者 (n=30)	重度肝機能障害* <sup>4</sup> 患者 (n=1)
C <sub>max,ss</sub> (μg/mL)	9.62 (29.8%)	9.12 (31.1%)	9.21 (28.3%)	10.1
AUC <sub>ss</sub> (day・μg/mL)	158 (36.9%)	147 (38.0%)	147 (38.3%)	163

数値は幾何平均値 (変動係数%) を示す。  
 開始用量1.0mg/kg、3週間間隔で反復皮下投与したときの定常状態時の予測曝露量。  
 \*1: 総ビリルビン、AST及びALTが基準値上限以下  
 \*2: 総ビリルビンが基準値上限以下でASTもしくはALTが基準値上限を超える、又は総ビリルビンが基準値上限の1~1.5倍を超え、ALTもしくはASTは問わない  
 \*3: 総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍を超え、ALT又はASTは問わない  
 \*4: 総ビリルビンが基準値上限の3倍を超え、ALT又はASTは問わない

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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

#### 【解説】

一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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]

#### 【解説】

8.1 本剤は骨髄異形成症候群の患者に使用されるため、適正使用の観点から設定した。

8.2 本剤投与中は必要以上のヘモグロビン濃度の上昇に十分に注意し、適切にヘモグロビン濃度に応じて投与量を検討する必要があることから設定した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

##### 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カ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]

##### 【解説】

動物実験において、ラットの雌に受胎能等への影響が認められたことから、本剤の企業中核データシート (CCDS) 及び非臨床試験成績に基づき設定した。(「IX.非臨床試験に関する項目\_2.毒性試験\_(5) 生殖発生毒性試験」の項参照)。

#### (5) 妊婦

##### 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]

##### 【解説】

動物実験において、胚・胎児発生への影響が認められたことから、本剤のCCDS及び非臨床試験成績に基づき設定した。(「IX.非臨床試験に関する項目\_2.毒性試験\_(5) 生殖発生毒性試験」の項参照)。

#### (6) 授乳婦

##### 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)。

##### 【解説】

動物実験において、乳汁中への移行が認められたことから、非臨床試験成績に基づき設定した。(「VII.薬物動態に関する項目\_5.分布\_(3) 乳汁への移行性」の項参照)。

#### (7) 小児等

##### 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。

##### 【解説】

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

#### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

設定されていない



## 8. 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。

### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

### (2) その他の副作用

2) その他の副作用			
	3%以上	1～3%未満	1%未満
消化器	悪心	下痢、嘔吐	
神経系	頭痛	浮動性めまい	失神寸前の状態
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

### 【解説】

臨床試験成績及び本剤のCCDSに基づき設定した。副作用の発現頻度は、国内第Ⅱ相試験（ACE-536-MDS-003）、国際共同第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-002）及び海外第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-001）を統合した結果に基づき記載した。

◆副作用頻度一覧表等

国内第Ⅱ相試験 (ACE-536-MDS-003) における副作用発現状況  
(データカットオフ日: 2022年7月1日、臨床検査値異常を含む)

安全性評価対象例数	21例	副作用発現例数	7例	副作用発現率	33.3%
-----------	-----	---------	----	--------	-------

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全体	Grade 3/4
全副作用	7 (33.3)	3 (14.3)
胃腸障害	2 (9.5)	0 (0.0)
下痢	1 (4.8)	0 (0.0)
口内炎	1 (4.8)	0 (0.0)
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)
眼障害	1 (4.8)	0 (0.0)
網膜出血	1 (4.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	0 (0.0)
注射部位反応	1 (4.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (4.8)	0 (0.0)
臨床検査	1 (4.8)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (4.8)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.8)	1 (4.8)
高血圧	1 (4.8)	1 (4.8)

MedDRA ver 25.0

国際共同第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-002 : COMMANDS) における副作用発現状況  
(データカットオフ日: 2022年8月31日、臨床検査値異常を含む)

安全性評価対象例数	178例	副作用発現例数	54例	副作用発現率	30.3%
-----------	------	---------	-----	--------	-------

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全体	Grade 3/4
全副作用	54 (30.3)	13 (7.3)
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)
歩行障害	1 (0.6)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	1 (0.6)	0 (0.0)
注射部位発疹	1 (0.6)	0 (0.0)
胃腸障害	14 (7.9)	1 (0.6)
悪心	9 (5.1)	0 (0.0)
下痢	4 (2.2)	1 (0.6)
腹痛	2 (1.1)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)
便秘	1 (0.6)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (0.6)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害	10 (5.6)	1 (0.6)
頭痛	5 (2.8)	0 (0.0)
浮動性めまい	4 (2.2)	1 (0.6)
味覚不全	1 (0.6)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.6)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (5.6)	2 (1.1)
呼吸困難	6 (3.4)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	2 (1.1)	1 (0.6)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.6)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (0.6)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.6)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	8 (4.5)	4 (2.2)
好中球減少症	4 (2.2)	2 (1.1)
血小板減少症	3 (1.7)	2 (1.1)
血小板増加症	2 (1.1)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (0.6)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)
リンパ球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)
血管障害	6 (3.4)	4 (2.2)
高血圧	6 (3.4)	4 (2.2)
臨床検査	4 (2.2)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全体	Grade 3/4
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0 (0.0)
血清フェリチン減少	1 (0.6)	0 (0.0)
血清フェリチン増加	1 (0.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	4 (2.2)	0 (0.0)
高尿酸血症	3 (1.7)	0 (0.0)
食欲減退	1 (0.6)	0 (0.0)
眼障害	3 (1.7)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.6)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
視覚障害	1 (0.6)	0 (0.0)
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)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.7)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.6)	0 (0.0)
骨痛	1 (0.6)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (1.1)	0 (0.0)
乳房痛	1 (0.6)	0 (0.0)
過少月経	1 (0.6)	0 (0.0)
陰茎湾曲症	1 (0.6)	0 (0.0)
陰茎痛	1 (0.6)	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)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (0.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.6)	1 (0.6)
急性骨髄性白血病	1 (0.6)	0 (0.0)
急性骨髄性白血病への転化	1 (0.6)	1 (0.6)
精神障害	1 (0.6)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA ver 25.0

海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-MDS-001 : MEDALIST) における副作用発現状況  
(データカットオフ日: 2020年11月26日、臨床検査値異常を含む)

安全性評価対象例数	153例	副作用発現例数	71例	副作用発現率	46.4%
-----------	------	---------	-----	--------	-------

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全体	Grade 3/4
全副作用	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 (0.0)
注射部位紅斑	3 (2.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	3 (2.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	2 (1.3)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	2 (1.3)	0 (0.0)
発熱	2 (1.3)	1 (0.7)
酩酊感	1 (0.7)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0 (0.0)
注射部位不快感	1 (0.7)	0 (0.0)
注射部位発疹	1 (0.7)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
胃腸障害	19 (12.4)	1 (0.7)
悪心	11 (7.2)	0 (0.0)
下痢	5 (3.3)	0 (0.0)
嘔吐	3 (2.0)	1 (0.7)
上腹部痛	1 (0.7)	0 (0.0)
便秘	1 (0.7)	0 (0.0)
口渇	1 (0.7)	0 (0.0)
非感染性歯肉炎	1 (0.7)	0 (0.0)
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 (0.0)
骨痛	3 (2.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (0.7)	1 (0.7)
関節痛	1 (0.7)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.7)	0 (0.0)
筋痙攣	1 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (0.7)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	13 (8.5)	0 (0.0)
頭痛	7 (4.6)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (1.3)	0 (0.0)
錯感覚	2 (1.3)	0 (0.0)
味覚不全	1 (0.7)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.7)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.7)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (6.5)	0 (0.0)
そう痒症	3 (2.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	3 (2.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)
乾癬様皮膚炎	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.7)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.7)	0 (0.0)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全体	Grade 3/4
乾癬	1 (0.7)	0 (0.0)
発疹	1 (0.7)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	1 (0.7)	0 (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 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.7)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ増加	1 (0.7)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.7)	0 (0.0)
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)
貧血	1 (0.7)	0 (0.0)
骨髄障害	1 (0.7)	1 (0.7)
溶血	1 (0.7)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (0.7)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (3.3)	0 (0.0)
高血糖	2 (1.3)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.7)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (0.7)	0 (0.0)
心臓障害	4 (2.6)	1 (0.7)
動悸	2 (1.3)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.7)
心房細動	1 (0.7)	0 (0.0)
血管障害	4 (2.6)	0 (0.0)
高血圧	4 (2.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (2.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.7)	0 (0.0)
丹毒	1 (0.7)	0 (0.0)
乳腺炎	1 (0.7)	0 (0.0)
眼障害	2 (1.3)	0 (0.0)
境界域緑内障	1 (0.7)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	0 (0.0)
挫傷	2 (1.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (1.3)	1 (0.7)
急性腎障害	1 (0.7)	1 (0.7)
多尿	1 (0.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3)	1 (0.7)
呼吸困難	1 (0.7)	0 (0.0)
肺線維症	1 (0.7)	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.7)	1 (0.7)
急性骨髄性白血病への転化	1 (0.7)	1 (0.7)
精神障害	1 (0.7)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.7)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0 (0.0)
陰茎縮小	1 (0.7)	0 (0.0)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

**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。

#### 14.1.2 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。
- (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。
- (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。
- (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。

**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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

**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。

**14.2.2** 他の薬剤と混合しないこと。

### 【解説】

本剤の組成・性状及びCCDSに基づいて設定し、薬剤調製時及び薬剤投与時に必要な注意事項を記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 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<sup>16)</sup>。
- 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。
- 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。

#### 【解説】

- 15.1.1 臨床試験において、抗ルスパテルセプト抗体の発現が報告されていることから、本剤のCCDS及び臨床試験成績に基づき設定した。
- 15.1.2 海外添付文書ではβサラセミアに対して本剤投与による髄外造血巣について注意喚起している。骨髄異形成症候群を対象とした国内第Ⅱ相試験(ACE-536-MDS-003)<sup>4)</sup>、国際共同第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-002)<sup>3)</sup>及び海外第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-001)<sup>2)</sup>では腫瘤を伴う髄外造血の発現は認められていないものの、2023年6月24日時点で、海外製造販売後の自発報告で骨髄異形成症候群患者において髄外造血巣の報告(詳細不明)があったことから設定した。
- 15.1.3 国内第Ⅱ相試験(ACE-536-MDS-003)、国際共同第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-002)及び海外第Ⅲ相試験(ACE-536-MDS-001)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が報告されたことに基づき、設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

#### 【解説】

- 15.2 動物実験において、造血器悪性腫瘍の発生が認められたことから、注意喚起を設定した。(「IX. 非臨床試験に関する項目\_2.毒性試験\_(4)がん原性試験」の項参照)。また動物実験において、出生児の腎臓に軽微な糸球体腎炎等の病理組織学的所見が認められたことから、注意喚起を設定した。(「IX. 非臨床試験に関する項目\_2.毒性試験\_(5)生殖発生毒性試験」の項参照)。



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>17)</sup>

試験の対象	動物種	ルスパテルセプト 投与量・投与経路	期間(投与間隔)	結果
心血管系機能 (心拍数、血圧、体温、 心電図)	カニクイザル	0.4、2、10、30mg/kg 皮下投与	1ヵ月間 (2週間間隔)	異常所見は認められなかった
		1、6、30mg/kg 皮下投与	3ヵ月間 (2週間間隔)	
		10mg/kg 静脈内投与	1ヵ月間 (2週間間隔)	
呼吸器系機能 (呼吸数)	カニクイザル	0.4、2、10、30mg/kg 皮下投与	1ヵ月間 (2週間間隔)	異常所見は認められなかった。
		1、6、30mg/kg 皮下投与	3ヵ月間 (2週間間隔)	
		10mg/kg 静脈内投与	1ヵ月間 (2週間間隔)	
神経系機能 (一般状態、行動、運動 機能、自己受容性感覚)	カニクイザル	0.4、2、10、30mg/kg 皮下投与	1ヵ月間 (2週間間隔)	異常所見は認められなかった。
		1、6、30mg/kg 皮下投与	3ヵ月間 (2週間間隔)	
		10mg/kg 静脈内投与	1ヵ月間 (2週間間隔)	

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>17)</sup>

ラット及びカニクイザルを用いた4、13及び26週間反復投与毒性試験が実施された主な全身毒性又は異常所見として、ラット及びカニクイザルへの反復皮下投与に共通して赤血球パラメータ(赤血球数・ヘモグロビン・HCT)高値、腎臓糸球体傷害に関連する異常値・所見、ラットへの反復投与では肝臓の肝細胞壊死・空胞化及び血中肝逸脱酵素上昇、副腎皮質の細胞壊死、うっ血及び鉍質沈着、カニクイザルへの反復投与では脳脈絡叢の空胞化及び混合性炎症細胞浸潤が認められた。赤血球パラメータの変動については、ルスパテルセプトの赤血球増加作用に関連する変化であると考えられた。

動物種	投与期間 (投与間隔)	性別：匹/群	ルスパテルセプト投与量・ 投与経路	無毒性量
SDラット	1ヵ月間 (2週間間隔、 合計2回)	雌雄：各15匹	6、20、60mg/kg 皮下投与	－（決定できなかった）
	3ヵ月間 (2週間間隔)	雌雄（成熟 <sup>*1</sup> ）： 各10匹	1mg/kg 皮下投与	－（決定できなかった）
		雌雄（若齢成熟 <sup>*2</sup> ）： 各15匹	3、15mg/kg 皮下投与	
カニクイザル	1ヵ月間 (2週間間隔、 合計2回)	雌雄：各3匹	0.4、2、10、30mg/kg 皮下投与	30mg/kg
		雌雄：各3匹	10mg/kg 静脈内投与	10mg/kg
	3ヵ月間 (2週間間隔)	雌雄：各3匹	1、6、30mg/kg 皮下投与	1mg/kg
	6ヵ月間 (2週間間隔)	雌雄：各5匹	0.3、1、6mg/kg 皮下投与	0.3mg/kg

\*1：投与開始時約17週齢

\*2：投与開始時約8週齢

#### 1) ラット1ヵ月間皮下投与

雌雄の各群で、副腎のうっ血、壊死及び鉍質沈着、腎臓の膜性増殖性糸球体腎炎、肝臓の肝細胞凝固壊死、胃腺部の粘膜固有層の鉍質沈着、胸腺のうっ血、関連する組織学的所見を伴わない心臓重量及び肺重量の減少が観察された。無毒性量は決定できなかった。

#### 2) 成熟及び若齢成熟ラット3ヵ月間皮下投与

成熟ラット（投与開始時約17週齢）の雌雄の全投与群で、副腎皮質のうっ血、腎臓の膜性増殖性糸球体腎炎、肝臓の小葉中間帯肝細胞の空胞化が観察された。また、若齢成熟ラット（投与開始時約8週齢）の雌雄でも、同様の所見が観察された。無毒性量は決定できなかった。

#### 3) サル1ヵ月間皮下投与、静脈内投与

雌雄の皮下投与30mg/kg投与群及び静脈内投与10mg/kg投与群で血中尿素窒素の増加、雌の皮下投与30mg/kg投与群でクレアチニン増加が観察された。無毒性量は皮下投与で30mg/kg、静脈内投与で10mg/kgと考えられた。

#### 4) サル3ヵ月間皮下投与

雌雄の6mg/kg以上の投与群で血中尿素窒素及びクレアチニンの増加、雄の1mg/kg以上の投与群、雌の6mg/kg以上の投与群でアルカリホスファターゼの増加が観察された。また、雌雄の1mg/kg以上の投与群で腎臓の膜性増殖性糸球体腎炎の発現頻度及び程度の増加が観察された。無毒性量は1mg/kgと考えられた。

#### 5) サル6ヵ月間皮下投与

雌雄の1mg/kg以上の投与群で、腎臓の膜性増殖性糸球体腎炎及び間質性変化、脳（脈絡叢）の血管変性、色素沈着（ヘモジデリン）、好酸性蛋白様物質沈着、混合性炎症細胞浸潤及び泡沫状マクロファージ浸潤が観察された。また、雌雄の6mg/kg投与群で、腎臓の間質の線維化・線維増殖及び間質性混合炎症細胞浸潤が観察された。無毒性量は0.3mg/kgと考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験

ルスパテルセプトはタンパク製剤であり、DNA及び他の染色体と直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

#### (4) がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。幼若ラットにルスパテルセプト10mg/kgを反復投与した場合に、背景病変として認められない造血器悪性腫瘍が3例に認められた(「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目\_12.その他の注意\_(2) 非臨床試験に基づく情報、「IX. 非臨床試験に関する項目\_2.毒性試験\_(7) その他の特殊毒性\_1) 幼若ラット毒性試験」の項参照)。

#### (5) 生殖発生毒性試験<sup>18)</sup>

試験種類	動物種	性別: 匹/群	投与量・ 投与経路	投与 スケジュール (投与間隔)	結果
受胎能及び 初期胚発生 に関する 試験	SDラット	雄: 25匹	1、3、 15mg/kg 皮下投与	交配28日前～交配期間 中及び剖検前日 (2週間間隔、合計4回)	雄親動物 (一般毒性、生殖毒性): 15mg/kg
		雌: 25匹	1、3、 15mg/kg 皮下投与	試験開始日(1日目)、 交配前の15日目 及び妊娠3日 (2週間間隔、合計3回)	雌親動物 (一般毒性、生殖毒性): 3mg/kg
胚・胎児発 生に関する 試験	SDラット	雌: 25匹	5、15、 30mg/kg 皮下投与	妊娠3日、10日 (1週間間隔、合計2回)	母動物(胚・胎児発生): 5mg/kg
	NZW ウサギ	雌: 25匹	5、20、 40mg/kg 皮下投与	妊娠4日、11日 (1週間間隔、合計2回)	母動物(一般毒性、胚・ 胎児発生): 5mg/kg
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	SDラット	雌: 22匹	3、10、 30mg/kg 皮下投与	妊娠6日、20日 妊娠20日投与の14日後 (2週間間隔、合計3回)	母動物(一般毒性、受胎能・生 殖能): 30mg/kg F1世代(一般毒性): - (決定 できなかった)、(行動指標、受胎 能・生殖能): 30mg/kg

##### 1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験(ラット)

雄では、後肢の運動障害がみられた15mg/kg投与群の1匹を除いて一般状態の変化はみられず、ルスパテルセプト投与に関連した影響は認められなかった。また、投与群の雄と交配させた無処置の雌に、交配能、受胎能及び胎児に対する影響は認められなかった。雌では、ルスパテルセプト投与に関連した一般状態の変化はみられず、剖検所見も認められなかった。15mg/kg投与群では、後肢の腫脹及び運動障害に加え、黄体数、着床数及び生存胚数の減少が観察された。一般毒性及び生殖毒性に関する無毒性量は、雄親動物で15mg/kg、雌親動物で3mg/kgと考えられた。なお、ラットでの15mg/kg投与群における曝露量は、臨床用量1.75mg/kgの3週間間隔投与におけるヒト曝露量の約5.0倍に相当する。また、追加試験において、雌ラットの受胎能に対する影響は14週間の回復期間後に回復することが確認された。

##### 2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット)

母動物では、全投与群で全身毒性及び補正体重(子宮重量を除外)について、ルスパテルセプト投与に関連した影響は認められなかった。胚・胎児では、15mg/kg投与群で、胎児体重の減少、骨格変異を有する胎児数及び同腹児数の増加、30mg/kg投与群で、妊娠数、同腹児数及び生存胎児数の減少、同腹吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が観察された。母動物の一般毒性に関する無毒性量は30mg/kg、胚・胎児の発生に関する無毒性量は5mg/kgと考えられた。なお、妊娠10日ラットでの15mg/kg投与群における曝露量は、臨床用量1.75mg/kgの3週間間隔投与におけるヒト曝露量の約5.0倍に相当する。

##### 3) 胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)

母動物では、20mg/kg以上の投与群で、胚吸収がみられた母動物数の増加が観察された。胚・胎児では、20mg/kg以上の投与群で胎児体重の減少、40mg/kg投与群で、同腹児数及び生存同腹児数の減少、吸収胚数、着床後胚損失率、舌骨・胸骨分節の骨格変異を有する1腹同腹児数、胎児数及び同腹児発生率の増加が観察された。母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生に関する

無毒性量はいずれも5mg/kgと考えられた。なお、妊娠11日ウサギでの40mg/kg投与群における曝露量は、臨床用量1.75mg/kgの3週間間隔投与におけるヒト曝露量の11.7倍に相当する。

#### 4) 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(ラット)

母動物では、全投与群で、生存率、体重、妊娠率及び分娩指標(妊娠期間、出生児数及び同腹児数)について、ルスパテルセプト投与に関連した影響は認められなかった。F1世代では、体重低値が、雌雄ともに出生時から哺育期間中、離乳後(生後28日)を通して交配前期間まで持続し、雄では交配期間中及び交配後期間まで持続した。また、全投与群で、腎臓の膜性増殖性糸球体腎炎、尿細管の萎縮・形成不全及び血管の拡張・散発的な出血が観察されたが、行動指標、受胎能及び生殖能への影響は認められなかった。母動物の一般毒性、受胎能・生殖能に関する無毒性量は30mg/kgと考えられ、また、F1世代の一般毒性に関する無毒性量は決定できなかったが、行動指標及び受胎能・生殖能に関する無毒性量は30mg/kgと考えられた。

なお、母動物での3mg/kg投与群における曝露量は、臨床用量1.75mg/kgの3週間間隔投与におけるヒト曝露量の約1.1倍に相当する。

### (6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない。ラット及びサル各反復投与毒性試験において局所刺激性を評価した結果、ルスパテルセプト投与に関連した影響は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 幼若ラット毒性試験<sup>18)</sup>

雌雄幼若SDラット(雌雄各52匹/群)に、ルスパテルセプト1、3及び10mg/kgを生後7日~91日に2週間間隔で計7回皮下投与した。その結果、幼若ラットで観察された所見は成熟ラットの反復投与毒性試験で認められた所見と概して同様であった。幼若ラットのみで観察された所見は、3mg/kg以上の投与群における腎臓の両側性尿細管萎縮及び髄質内層外側部の形成不全であった。その他、雄の10mg/kg投与群で、亀頭包皮分離の遅延、雄の3mg/kg以上の投与群及び雌の全投与群で、交尾率の低下が観察された。また、ルスパテルセプト投与との関連性は明らかでないが、10mg/kg投与群3匹に造血器悪性腫瘍[各1匹にリンパ腫(雌)、骨髄性白血病(雄)及びリンパ性白血病(雄)]が認められた。幼若ラットの無毒性量は一般毒性に関して1mg/kg未満、生殖能に関して雄1mg/kg、雌1mg/kg未満、発達及び神経行動学的影響に関して雄3mg/kg、雌10mg/kg、免疫学的影響に関して10mg/kgと考えられた。なお、幼若ラットでの10mg/kgの2週間間隔投与における曝露量は、臨床用量1.75mg/kgの3週間間隔投与におけるヒト曝露量の約3.1倍に相当する。

#### 2) ラット腎障害モデルを用いた腎毒性試験(ラット)<sup>19)</sup>

腎障害の進行に対するルスパテルセプトの作用について、ラット腎障害モデルを用いて検討した。SDラットに媒体(対照群)、ルスパテルセプト0.5及び5mg/kg又はRAP-536(ルスパテルセプトのマウス相同タンパク質)10mg/kgを2週間間隔で13週間皮下投与した。Week 3に5/6腎摘出を施し(6匹/群)、このうち3匹には偽手術を施した。その結果、ルスパテルセプト又はRAP-536を投与した群では、媒体を投与した対照群及びルスパテルセプトを投与した偽手術群と比較して、糸球体及び尿細管質性の病変の亢進が観察され、これらに関連して、形質転換成長因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )シグナル伝達マーカー[リン酸化Smad2(pSmad2)]及び上皮間葉転換マーカー[ $\alpha$ 平滑筋アクチン( $\alpha$ SMA)]の免疫染色が増加した。また、尿中腎毒性マーカー[尿中アルブミン、オステオポンチン、T細胞IgMチン1(TIM-1)]も増加した。なお、0.5mg/kg投与群における曝露量はヒト臨床曝露量よりも低いと推測された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：レプロジル<sup>®</sup>皮下注用25mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

レプロジル<sup>®</sup>皮下注用75mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ルスパテルセプト(遺伝子組換え)、劇薬

### 2. 有効期間

レプロジル<sup>®</sup>皮下注用25mg：60箇月

レプロジル<sup>®</sup>皮下注用75mg：60箇月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意点

#### 20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：レプロジル<sup>®</sup>で治療される骨髄異形成症候群(MDS)の患者さんへ

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)

### 7. 国際誕生年月日

2019年11月8日(米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2024年1月18日

承認番号：レプロジル<sup>®</sup>皮下注用25mg：30600AMX00021000

レプロジル<sup>®</sup>皮下注用75mg：30600AMX00022000

薬価基準収載年月日：2024年4月17日

販売開始年月日：2024年5月20日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

10年：2024年1月18日～2034年1月17日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 コード
レプロジル® 皮下注用25mg	3399417D1026	3399417D1026	199282301	629928201
レプロジル® 皮下注用75mg	3399417D2022	3399417D2022	199283001	629928301

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Suragani RN, et al.: Nat Med. 2014; 20: 408-414. (PMID : 24658078)
- 2) 社内資料 (承認時評価資料) : ACE-536-MDS-001 試験 (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.)
- 3) 社内資料 (承認時評価資料) : ACE-536-MDS-002 試験 (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.)
- 4) 社内資料 (承認時評価資料) : ACE-536-MDS-003 試験 (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.)
- 5) Greenberg P, et al.: Blood. 2012; 120: 2454-2465. (PMID : 22740453)
- 6) 社内資料 (承認時評価資料) : 健康被験者を対象とした海外第I相試験 (2024年1月18日承認、CTD2.7.2.)
- 7) 社内資料 (承認時評価資料) : Low又はIntermediate-1リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とした海外第II相用量設定試験 (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.)
- 8) 社内資料 (承認時評価資料) : Low又はIntermediate-1リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とした海外第II相用量拡大試験 (2024年1月18日承認、CTD2.7.6.)
- 9) 社内資料 : 4試験 (A536-03試験、A536-04試験、ACE-536-B-THAL-001試験、MDS-001試験) の併合解析 (2024年1月18日承認、CTD 2.7.2.2.8)
- 10) Cheson BD, et al.: Blood. 2006; 108: 419-425. (PMID : 16609072)
- 11) 社内資料 (承認時評価資料) : *In vitro*薬理試験 (2024年1月18日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 12) 社内資料 (承認時評価資料) : *In vivo*薬理試験 (2024年1月18日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 13) 社内資料 (承認時評価資料) : 臨床薬理試験 (2024年1月18日承認、CTD2.7.2.2.)
- 14) 社内資料 (承認時評価資料) : 薬物動態 (2024年1月18日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 15) 社内資料 (承認時評価資料) : 分布 (2024年1月18日承認、CTD2.6.4.4)
- 16) 社内資料 (承認時評価資料) : 免疫原性 (2024年1月18日承認、CTD2.7.2.4)
- 17) 社内資料 (承認時評価資料) : 反復投与毒性試験 (2024年1月18日承認、CTD2.6.6.3)
- 18) 社内資料 (承認時評価資料) : 生殖発生毒性試験 (2024年1月18日承認、CTD2.6.6.6)
- 19) 社内資料 (承認時評価資料) : ラット腎障害モデルを用いた腎毒性試験 (2024年1月18日承認、CTD2.6.6.8.1)

## 2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2023年8月時点において、本剤はβサラセミアに伴う貧血、又は骨髄異形成症候群に伴う貧血に係る効能・効果にて、56の国又は地域で承認されている。

#### 米国の添付文書(2023年8月改訂)

国名	米国
会社名	Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company
販売名	REBLOZYL
承認日	2019年11月8日
剤形・規格	皮下投与、凍結乾燥品、25 mg/バイアル、75mg/バイアル
効能又は効果	<b>1 INDICATIONS AND USAGE</b> <b>1.1 Beta Thalassemia</b> REBLOZYL is indicated for the treatment of anemia in adult patients with beta thalassemia who require regular red blood cell (RBC) transfusions. <b>1.2 Myelodysplastic Syndromes Associated Anemia</b> REBLOZYL is indicated for the treatment of anemia without previous erythropoiesis stimulating agent use (ESA-naïve) in adult patients with very low-to intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) who may require regular red blood cell (RBC) transfusions. <b>1.3 Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts or Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis Associated Anemia</b> REBLOZYL is indicated for the treatment of anemia failing an erythropoiesis stimulating agent and requiring 2 or more red blood cell units over 8 weeks in adult patients with very low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) or with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T). <b>1.4 Limitations of Use</b> REBLOZYL is not indicated for use as a substitute for RBC transfusions in patients who require immediate correction of anemia.
用法及び用量	<b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> <b>2.1 Recommended Dosage for Beta Thalassemia</b> The recommended starting dose of REBLOZYL is 1 mg/kg once every 3 weeks by subcutaneous injection for patients with beta thalassemia. Prior to each REBLOZYL dose, review the patient's hemoglobin and transfusion record. Titrate the dose based on responses according to Table 1. Interrupt treatment for adverse reactions as described in Table 2. Discontinue REBLOZYL if a patient does not experience a decrease in transfusion burden after 9 weeks of treatment (administration of 3 doses) at the maximum dose level or if unacceptable toxicity occurs at any time. If a planned administration of REBLOZYL is delayed or missed, administer REBLOZYL as soon as possible and continue dosing as prescribed, with at least 3 weeks between doses. <b>2.2 Recommended Dosage for Myelodysplastic Syndromes Associated Anemia</b> The recommended starting dosage of REBLOZYL is 1 mg/kg once every 3 weeks by subcutaneous injection for the treatment of anemia of MDS. Prior to each REBLOZYL dose, review the patient's hemoglobin and transfusion record. Titrate the dose based on responses according to Table 3. Interrupt treatment for adverse reactions as described in Table 4. Discontinue REBLOZYL if a patient does not experience a decrease in transfusion burden including no increase from baseline hemoglobin after 9 weeks of treatment (administration of 3 doses) at the maximum dose level (1.75 mg/kg), or if unacceptable toxicity occurs at any time.



用法及び用量	If a planned administration of REBLOZYL is delayed or missed, administer REBLOZYL as soon as possible and continue dosing as prescribed, with at least 3 weeks between doses.
--------	---

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761136s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761136s009lbl.pdf) (2024年1月アクセス)

### 欧州の添付文書 (2024年3月改訂)

国名	欧州								
会社名	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG								
販売名	REBLOZYL								
承認日	2020年6月25日								
剤形・規格	皮下投与、凍結乾燥品、25 mg/バイアル、75mg/バイアル								
効能又は効果	<p>Reblozyl is indicated in adults for the treatment of transfusion-dependent anaemia due to very low, low and intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) (see section 5.1).</p> <p>Reblozyl is indicated in adults for the treatment of anaemia associated with transfusion-dependent and non-transfusion-dependent beta-thalassaemia (see section 5.1).</p>								
用法及び用量	<p>Prior to each Reblozyl administration, the haemoglobin (Hb) level of patients should be assessed. In case of a red blood cell (RBC) transfusion occurring prior to dosing, the pre-transfusion Hb level must be considered for dosing purposes.</p> <p>The recommended starting dose of Reblozyl is 1.0 mg/kg administered once every 3 weeks.</p> <p>・ <i>Myelodysplastic syndromes</i></p> <p>The recommended desired Hb concentration range is between 10 g/dL and 12 g/dL. Dose increase for insufficient response is provided below.</p> <p>Table 1: Dose increase for insufficient response</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose at 1 mg/kg</th> <th>Dose increase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>If after at least 2 consecutive doses at 1.0 mg/kg, a patient: ・ is not RBC transfusion- free, or ・ does not reach Hb concentration of <math>\geq</math> 10 g/dL and the Hb increase is <math>&lt;</math> 1 g/dL</td> <td>・ Dose should be increased to 1.33 mg/kg</td> </tr> <tr> <th>Dose at 1.33 mg/kg</th> <th>Dose increase</th> </tr> <tr> <td>If after at least 2 consecutive doses at 1.33 mg/kg, a patient: ・ is not RBC transfusion- free, or ・ does not reach Hb concentration of <math>\geq</math> 10 g/dL and the Hb increase is <math>&lt;</math> 1 g/dL</td> <td>・ Dose should be increased to 1.75 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>The dose increase should not occur more frequently than every 6 weeks (2 administrations) and should not exceed the maximum dose of 1.75 mg/kg every 3 weeks. The dose should not be increased immediately after a dose delay.</p> <p>For patients with a pre-dose Hb level of <math>&gt;</math> 9 g/dL and who have not yet achieved transfusion independence, a dose increase may be required at the physician's discretion; the risk of Hb increasing above the target threshold with concomitant transfusion cannot be excluded.</p> <p>If a patient loses response (i.e., transfusion independence), the dose should be increased by one dose level (see Table 2).</p> <p>・ <i>Transfusion-dependent <math>\beta</math>-thalassaemia</i></p> <p>In patients who do not achieve a response, defined as a reduction in RBC transfusion burden of at least a third after <math>\geq</math> 2 consecutive doses (6 weeks), at the 1.0 mg/kg starting dose, the dose should be increased to 1.25 mg/kg. The dose should not be increased beyond the maximum dose of 1.25 mg/kg every 3 weeks.</p> <p>If a patient loses response (if the RBC transfusion burden increases again after an initial response) the dose should be increased by one dose level (see Table 3).</p>	Dose at 1 mg/kg	Dose increase	If after at least 2 consecutive doses at 1.0 mg/kg, a patient: ・ is not RBC transfusion- free, or ・ does not reach Hb concentration of $\geq$ 10 g/dL and the Hb increase is $<$ 1 g/dL	・ Dose should be increased to 1.33 mg/kg	Dose at 1.33 mg/kg	Dose increase	If after at least 2 consecutive doses at 1.33 mg/kg, a patient: ・ is not RBC transfusion- free, or ・ does not reach Hb concentration of $\geq$ 10 g/dL and the Hb increase is $<$ 1 g/dL	・ Dose should be increased to 1.75 mg/kg
Dose at 1 mg/kg	Dose increase								
If after at least 2 consecutive doses at 1.0 mg/kg, a patient: ・ is not RBC transfusion- free, or ・ does not reach Hb concentration of $\geq$ 10 g/dL and the Hb increase is $<$ 1 g/dL	・ Dose should be increased to 1.33 mg/kg								
Dose at 1.33 mg/kg	Dose increase								
If after at least 2 consecutive doses at 1.33 mg/kg, a patient: ・ is not RBC transfusion- free, or ・ does not reach Hb concentration of $\geq$ 10 g/dL and the Hb increase is $<$ 1 g/dL	・ Dose should be increased to 1.75 mg/kg								

用法及び用量	<p>・ <i>Non-transfusion-dependent <math>\beta</math>-thalassaemia</i></p> <p>In patients who do not achieve or maintain a response, defined as an increase from baseline in pre-dose Hb of <math>\geq 1</math> g/dL, after <math>\geq 2</math> consecutive doses (6 weeks) at the same dose level (in absence of transfusions, i.e., at least 3 weeks after the last transfusion), the dose should be increased by one dose level (see Table 3). The dose should not exceed the maximum dose of 1.25 mg/kg every 3 weeks.</p>
--------	---

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240327162170/anx\\_162170\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240327162170/anx_162170_en.pdf)  
(2024年5月アクセス)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、海外での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

骨髄異形成症候群に伴う貧血

#### 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。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等への投与に関する海外情報

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2021年9月)

<https://www.tga.gov.au/resources/auspmd/reblozyl> (2024年1月アクセス)

<参考：オーストラリアの分類の概要>

Category D

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

米国及び欧州の添付文書における妊婦等への投与に関する記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年8月改訂)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings in animal reproduction studies, REBLOZYL may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on REBLOZYL use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, administration of luspatercept-aamt to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in adverse developmental outcomes including embryo-fetal mortality, alterations to growth, and structural abnormalities at exposures (based on area under the curve [AUC]) above those occurring at the maximum recommended human dose (MRHD) (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p>

<p>米国の添付文書 (2023年8月 改訂)</p>	<p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> In embryo-fetal development studies, luspatercept-aamt was administered subcutaneously at 5, 15, or 30 mg/kg on gestation days 3 and 10 (rats) or 5, 20, or 40 mg/kg on gestation days 4 and 11 (rabbits). Effects in both species included reductions in numbers of live fetuses and fetal body weights, and increases in resorptions, post-implantation losses, and skeletal variations (such as asymmetric sternal centra in rats and angulated hyoid in rabbits). Effects were observed at exposures (based on AUC) approximately 7-times (rats) and 16-times (rabbits) the MRHD of 1.75 mg/kg. In a pre- and postnatal development study, pregnant rats were administered luspatercept-aamt subcutaneously at 3, 10, or 30 mg/kg once every 2 weeks during organogenesis and through weaning, gestation day 6 through postnatal day 20. At all dose levels lower F<sub>1</sub> pup body weights and adverse kidney findings (such as membranoproliferative glomerulonephritis, tubular atrophy/hypoplasia, and vessel ectasia occasionally associated with hemorrhage) were observed. These effects were observed at exposures (based on AUC) approximately 1.6-times the MRHD of 1.75 mg/kg.</p> <p><b>8.2 Lactation</b> <u>Risk Summary</u> Luspatercept-aamt was detected in milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. There are no data on the presence of REBLOZYL in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with REBLOZYL, and for 3 months after the last dose.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b> <u>Pregnancy Testing</u> Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential before starting REBLOZYL treatment. <u>Contraception</u> <i>Females</i> REBLOZYL may cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with REBLOZYL and for at least 3 months after the last dose. <u>Infertility</u> <i>Females</i> Based on findings in animals, REBLOZYL may impair female fertility [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. Adverse effects on fertility in female rats were reversible after a 14-week recovery period.</p>
<p>欧州の添付文書 (2024年3月 改訂)</p>	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b> <u>Women of childbearing potential / Contraception in females</u> Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment with Reblozyl and for at least 3 months after the last dose. Prior to starting treatment with Reblozyl, a pregnancy test has to be performed for women of childbearing potential and the patient card has to be provided. <u>Pregnancy</u> Treatment with Reblozyl should not be started if the woman is pregnant (see section 4.3). There are no data from the use of Reblozyl in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Reblozyl is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). If a patient becomes pregnant, Reblozyl should be discontinued. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether luspatercept or its metabolites are excreted in human milk. Luspatercept was detected in the milk of lactating rats (see section 5.3). Because of the unknown adverse effects of luspatercept in newborns/infants, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding during therapy with Reblozyl and for 3 months after the last dose or to discontinue Reblozyl therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> The effect of luspatercept on fertility in humans is unknown. Based on findings in animals, luspatercept may compromise female fertility (see section 5.3).</p>

本邦における本品の使用上の注意「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

## 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)。

## (2) 小児等への投与に関する海外情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書(2023年8月改訂)	<b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Based on findings in juvenile animals, REBLOZYL is not recommended for use in pediatric patients [see <i>Non-Clinical Toxicology (13.1)</i> ].
欧州の添付文書(2024年3月改訂)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Reblozyl in the paediatric population for the indication of myelodysplastic syndromes, or in paediatric patients less than 6 years of age in $\beta$ -thalassaemia. The safety and efficacy of Reblozyl in the paediatric patients aged from 6 years to less than 18 years have not yet been established in $\beta$ -thalassaemia. For non-clinical data, see section 5.3.

本邦における本品の使用上の注意「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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。

## XⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

- ・適正使用ガイド（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

患者向け資料

- ・レプロジル<sup>®</sup>で治療される骨髄異形成症候群（MDS）の患者さんへ

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「X. 5. 患者向け資料」の項参照

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

問い合わせ先

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ

（住所）東京都千代田区大手町1-2-1

（TEL）0120-093-507

®：登録商標

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社