

審議結果報告書

令和5年11月29日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] レブロジル皮下注用25mg、同皮下注用75mg
[一般名] ルスパテルセプト（遺伝子組換え）
[申請者名] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和5年5月18日

[審議結果]

令和5年11月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和 5 年 11 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

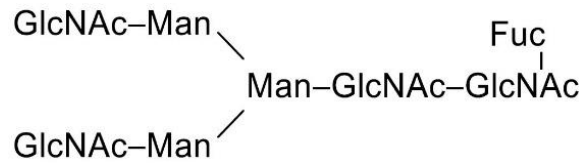
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] レブロジル皮下注用 25 mg、同皮下注用 75 mg
[一 般 名] ルスパテルセプト（遺伝子組換え）
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 5 年 5 月 18 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にルスパテルセプト（遺伝子組換え） 37.5 mg 又は 87.5mg を含有する注射用凍結乾燥製剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[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、CHO 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。

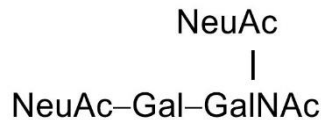
Luspatercept is a recombinant fusion glycoprotein, whose amino acid residues at positions 1-107, 108-110 and 111-335 correspond to amino acid residues at positions 7-113 of modified human activin receptor type IIB (L55D; extracellular domain), a linker, and an Fc domain of human IgG1, respectively. Luspatercept is produced in CHO cells. Luspatercept is a glycoprotein (molecular weight: ca. 94,000) composed of 2 subunits consisting of 335 amino acid residues each.

N185 :



GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

T101、T107、T111、T113 :



NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、GalNAc : *N*-アセチルガラクトサミン

分子式 : $C_{3350}H_{5070}N_{906}O_{1044}S_{38}$ (タンパク質部分、2 量体)

単量体 $C_{1675}H_{2537}N_{453}O_{522}S_{19}$

分子量 : 約 94,000

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (R4 薬) 第 547 号、令和 4 年 9 月 21 日付け薬生薬
審発 0921 第 1 号)

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の骨髓異形成症候群に伴う貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、造血器悪性腫瘍及び血栓塞栓症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

骨髓異形成症候群に伴う貧血

[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 1.0 mg/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 1.75 mg/kg を超えないこと。

[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。

審査報告(1)

令和5年9月29日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	レプロジル皮下注用 25 mg、同皮下注用 75 mg
[一般名]	ルスパテルセプト（遺伝子組換え）
[申請者]	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日]	令和5年5月18日
[剤形・含量]	1バイアル中にルスパテルセプト（遺伝子組換え）37.5 mg 又は 87.5mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	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）に伴う貧血
[申請時の用法・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 1.0 mg/kg を3週間間隔で皮下投与する。なお、貧血の程度等により適宜増減する。ただし、最大投与量は1回 1.75 mg/kg とする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	25
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	66
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	66

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

MDS は、造血幹細胞において 5 番染色体長腕部欠失等の染色体異常や遺伝子変異により、血球細胞の形態学的な異常（異形成）が生じることを特徴とする骨髄不全症候群であり、80～90%の MDS 患者では正常な血液細胞が産生されず、貧血が認められる（Blood Rev 2013; 27: 243-59 等）。

本薬は、米国 Acceleron 社（現 Merck 社）及び米国 Celgene 社（現 Bristol-Myers Squibb 社）により創製された、ヒトアクチビン受容体 II B の ECD 配列を、ヒト IgG1 の Fc 領域に融合した組換え糖タンパクである。本薬は、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。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Celgene 社により、赤血球輸血依存で、ESA に対して不応、不耐容又は不適格、かつ RS 陽性の低リスク MDS 患者を対象とした第Ⅲ相試験（001 試験）が 2016 年 2 月から実施された。その後、赤血球輸血依存で、ESA による治療歴のない低リスク MDS 患者を対象とした第Ⅲ相試験（002 試験）が 2019 年 1 月から実施された。

米国及び EU では、001 試験を主要な試験成績として、いずれも 2019 年 4 月に ESA に不応若しくは不耐容又は不適格かつ赤血球輸血が必要な低リスク MDS に伴う貧血に係る承認申請が行われた。米国では 2020 年 4 月に「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).」を効能・効果として承認された。EU では 2020 年 6 月に「Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia due to very low, low and intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts, who had an unsatisfactory response to or are ineligible for erythropoietin-based therapy.」を効能・効果として承認された。また、米国及び EU では、002 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 2 月及び 2023 年 ■ 月に ESA による治療歴のない赤血球輸血が必要な低リスク MDS に伴う貧血に係る承認申請が行われ、米国では 2023 年 8 月に「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.」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。

なお、2023 年 8 月時点において、本薬は MDS 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。

本邦においては、申請者により、上記の 002 試験への患者登録が 20■ 年 ■ 月から開始された。その後、申請者により、赤血球輸血非依存の低リスク MDS 患者を対象とした第Ⅱ相試験（003 試験）が 2019 年 6 月から実施された。

今般、001 試験、002 試験及び 003 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3型	MMV
クロマトグラフィー	■	■	■	■
低 pH ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■*
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	≥17.57	≥21.84	≥14.12	≥8.52

*: ■

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法Ⅰ、製法Ⅱ、製法Ⅲ及び申請製法とする）。なお、第Ⅰ相試験には製法Ⅰ、第Ⅱ相試験には製法Ⅰ、製法Ⅱ及び製法Ⅲ、並びに第Ⅲ相試験には製法Ⅲの原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法Ⅰから製法Ⅱ：■及び■の最適化
- 製法Ⅱから製法Ⅲ：■及び■の変更、並びに■の最適化
- 製法Ⅲから申請製法：■及び■の変更、並びに■の最適化

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（■、■、■、■、■、■及び■）、分子量、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N-結合型糖鎖プロファイル、N-結合型糖鎖結合部位、O-結合型糖鎖プロファイル、シアル酸
生物学的性質	生物活性（TGF-βシグナル伝達阻害活性）、TGF-βスーパーファミリー（GDF-11、GDF-8、BMP-6及びBMP-10）に対する結合活性
	FcγR結合活性（■、■及び■）、FcRn結合活性
	ADCC活性、CDC活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- 生物活性（TGF-βシグナル伝達阻害活性）は、CAGA12プロモーター²⁾制御下でルシフェラーゼ遺伝子を発現するヒト横紋筋肉腫由来 A204細胞株を用いたレポーターアッセイにより検討され、TGF-βシグナル伝達阻害活性が確認された（原薬及び製剤の規格試験での試験系）。
- TGF-βリガンドファミリー（GDF-11、GDF-8、BMP-6及びBMP-10）に対する結合活性は、SPR法により評価され、本薬のGDF-11に対する結合活性が確認された。一方、GDF-11以外のTGF-βスーパーファミリーに対する結合活性は確認されなかった。

²⁾ TGF-β応答遺伝子のプロモーター領域に存在するSmad2/3のDNA結合領域を含む。

- FcγR 結合活性は ELISA 法、FcRn 結合活性は ELISA 法及び SPR 法により確認された。
- ADCC 活性は、[redacted] を [redacted]、[redacted]、[redacted] を標的細胞とした [redacted] により検討され、ADCC 活性は認められないことが確認された。
- CDC 活性は、[redacted] 存在下で、[redacted] 及び [redacted] を発現する [redacted] [redacted] を用いた試験系により評価され、CDC 活性は認められないことが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、[redacted] 及び [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] が目的物質関連物質とされた。

*不純物A、*不純物B、*不純物C、*不純物D 及び*不純物E が目的物質由来不純物とされた。*不純物D 及び*不純物Eは、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理され *不純物A、*不純物B 及び *不純物C は製造工程で管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、pH、電荷プロファイル（icIEF）、純度試験（CE-SDS（非還元及び還元）及び SEC）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（[redacted]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法Ⅲ	3	-80°C±15°C	60 カ月	HDPE 製蓋付き PETG 製ボトル
	申請製法	3		48 カ月*	
加速試験	申請製法	3	5±3°C	6 カ月	
苛酷試験	申請製法	3	40±2°C/ 75±5%RH	6 カ月	

*：60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。苛酷試験では、[redacted] における [redacted] の減少、[redacted] における *不純物D の増加及び [redacted] の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、HDPE 製蓋付き PETG 製ボトルを用いて、-80±15°Cで保存するとき、60 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（3 mL）あたり本薬 37.5 mg 又は 87.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80 及び精製白糖が添加剤として含まれる。なお、注射用水 0.68 又は 1.6 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク濃度は 50 mg/mL）した際に本薬をそれぞれ 25 mg 又は 75 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、混合、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻締め及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、 、 、 及び 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C 及び申請製法とする）。なお、第 I 相試験には製法 A、第 II 相試験には製法 A、製法 B 及び申請製法、第 III 相試験には製法 C 及び申請製法の製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B： 、 （ から ）及び の変更、並びに の最適化
- 製法 B から製法 C： の変更及び の最適化
- 製法 C から申請製法： 及び の変更、並びに の最適化

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ ）、浸透圧、pH、電荷プロファイル（icIEF）、純度試験（溶状、CE-SDS（非還元及び還元）及び SEC）、水分、エンドトキシン、無菌、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、溶解時間、ポリソルベート 80、生物活性（ ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、審査の過程において、ポリソルベート 80 が設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TGF- β スーパーファミリーに対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-2)

43種類のTGF- β スーパーファミリー(アクチビン受容体II B³⁾のリガンド)に対する本薬及びRAP-536⁴⁾の結合親和性が、SPR法により検討された。その結果、本薬及びRAP-536のK_D値は表5のとおりであった。

表5 TGF- β スーパーファミリーに対する本薬及びRAP-536の結合親和性

リガンド*1	K _D 値 (nmol/L)		リガンド*1	K _D 値 (nmol/L)	
	本薬	RAP-536		本薬	RAP-536
BMP6	0.4398*2	0.4551	GDF1	19.22	17.60
アクチビン B	0.1634	0.1024	GDF5	—	—
GDF11/BMP11	0.04792	0.03032	マウス GDF5	9.309	8.339
GDF8	0.3555	0.1335	GDF6	—	—
BMP10	0.3369	0.1319	マウス GDF6	—*2	—*2
アクチビン A	6.200	2.243	GDF7	—	—
BMP9	1.727	0.6614	マウス GDF7	—*2	—*2
BMP7	1.526*2	1.001*2	GDF9	—	—
GDF3	9.222	7.437	GDF15	—	—
BMP2	—	—	インヒビン A	42.95	—
アクチビン AB	8.262	8.212	TGF- β 1	—	—
アクチビン AC	29.97	35.73	TGF- β 2	—	—
アクチビン C	—	—	TGF- β 3	—	—
BMP4	—	—	ペルセフィン	—	—
BMP3b/GDF10	—	—	アルテミン	—	—*2
BMP5	2.363*2	1.877*2	ニュールツリン	—	—
BMP8b	29.45	24.62	MIS	—	—
BMP4/7	29.89*2	47.70*2	GDNF	—	—
BMP2/6	0.8853*2	0.3552*2	NODAL	—	—*2
BMP8a	—	—	Lefty-2	—	—
BMP15/GDF9b	—	—	マウス Lefty-1	—	—
BMP3a	—	—			

n=1、—：結合せず、*1：特に記載のない限り、ヒト由来のリガンド、*2：対照(抗ヒトIgG抗体又は抗マウスIgG抗体)群において非特異的結合が確認されている

3.1.2 TGF- β スーパーファミリーを介したシグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-3)

ヒトTGF- β スーパーファミリーを介した下流のシグナル伝達分子(Smad2/3及びSmad1/5/8)の活性化に対する本薬の阻害作用が、以下のとおり検討された。その結果、本薬のIC₅₀値は表6のとおりであった。

- CAGA12プロモーター²⁾制御下でルシフェラーゼ遺伝子を発現するA204細胞株を用いて、各種ヒトTGF- β スーパーファミリー(GDF11、GDF8、アクチビンB又はアクチビンA)存在下でのSmad2/3の活性化に対する本薬の阻害作用が、生物発光量を指標に検討された。
- BMP応答性⁵⁾ルシフェラーゼ遺伝子を導入した①ヒト膠芽腫由来T98G細胞株及び②ヒト肝細胞癌由来HepG2細胞株を用いて、各種ヒトTGF- β スーパーファミリー(①BMP9及びBMP10、並びに

³⁾ ヒト及び各動物種由来のアクチビン受容体II BのECDにおけるアミノ酸配列について、ヒト(19~137番目のアミノ酸)とカニクイザル(25~143番目のアミノ酸)、ウシ(19~137番目のアミノ酸)、ウサギ(40~158番目のアミノ酸)、マウス(19~137番目のアミノ酸)及びラット(19~137番目のアミノ酸)との間の相同性は、いずれも99%超であった。

⁴⁾ 本薬と同一のアクチビン受容体II BのECD配列を、マウスIgG2aのFc領域に融合した組換え糖タンパク

⁵⁾ BMP応答遺伝子のプロモーター領域に存在するSmad1/5/8のDNA結合領域を含む。

②BMP6) 存在下での Smad1/5/8 の活性化に対する本薬の阻害作用が、生物発光量を指標に検討された。

表 6 各種リガンド存在下での Smad2/3 又は Smad1/5/8 の活性化に対する阻害作用

細胞株	リガンド	Smad	n	IC ₅₀ 値 (ng/mL)
A204 細胞株	GDF11	Smad2/3	2	7.1*
	GDF8		4	88.0±6.45
	アクチビン B		1	14,400
	アクチビン A		1	26,800
T98G 細胞株	BMP9	Smad1/5/8	1	>3,333
	BMP10		1	>10,000
HepG2 細胞株	BMP6		1	>10,000

平均値±標準誤差 (n=1 の場合は個別値)、* : 平均値

3.1.3 赤血球パラメータに対する作用 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-5、4.2.1.1-12、4.2.1.1-13、4.2.1.1-14、4.2.1.1-15、4.2.1.1-16)

マウス (8 又は 9 例/群) を用いて、本薬反復投与の赤血球パラメータ (赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値) に対する作用が検討された。本薬の初回投与日を試験開始日 (第 0 日) とし、本薬 0.1、0.3、1、3 又は 10 mg/kg が週 2 回、8 週間反復皮下投与され、赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値が測定された。その結果、第 56 日目における各赤血球パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 マウスに本薬を反復皮下投与した際の各赤血球パラメータに対する作用

	本薬 0.1 mg/kg	本薬 0.3 mg/kg	本薬 1 mg/kg	本薬 3 mg/kg	本薬 10 mg/kg
n	9	8	9	9	9
赤血球数 (×10 ¹² /L)	10.6±0.19	10.8±0.13	11.0±0.40	12.1±0.19*	13.7±0.31*
Hb 濃度 (g/dL)	15.1±0.30	15.1±0.27	15.0±0.60	16.7±0.30*	18.9±0.46*
HCT 値 (%)	42.3±0.69	42.2±0.50	42.5±1.36	45.7±0.60*	51.0±0.81*

平均値±標準誤差、* : 対照 (PBS) 群に対して p<0.001 (Student's t 検定)

マウス (6~8 例/群) を用いて、本薬単回投与の赤血球パラメータ (赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値) に対する作用が検討された。本薬 10 mg/kg が単回腹腔内投与され、投与 0、12、24、48 及び 72 時間後の赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値が測定された。その結果、各赤血球パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 マウスに本薬を単回腹腔内投与した際の各赤血球パラメータに対する作用

本薬投与後の経過時間 (時間)	0	12	24	48	72
n	6	8	8	8	7
赤血球数 (×10 ¹² /L)	10.7±0.11	11.9±0.18* ²	12.1±0.16* ²	11.9±0.20* ²	12.1±0.09* ²
Hb 濃度 (g/dL)	15.7±0.36	17.8±0.23* ²	17.9±0.19* ²	17.5±0.31* ¹	18.1±0.15* ²
HCT 値 (%)	44.5±0.61	49.1±0.59* ²	50.1±0.72* ²	49.3±0.76* ²	50.1±0.31* ²

平均値±標準誤差、*¹ : 対照 (TBS) 群に対して p<0.01 (Student's t 検定)、*² : 対照 (TBS) 群に対して p<0.001 (Student's t 検定)

マウス (4 例/群) を用いて、本薬/EPO 投与の赤血球パラメータ (赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値) に対する作用が検討された。本薬 10 mg/kg 若しくは EPO 1,800 U/kg 単独、又は本薬 10 mg/kg と EPO 1,800 U/kg との併用で単回腹腔内投与され、投与 3 日後の赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値が測定された。その結果、各赤血球パラメータは表 9 のとおりであった。

表9 マウスに本薬/EPOを単回腹腔内投与した際の各赤血球パラメータに対する作用

	対照 (TBS) 群	本薬群	EPO 群	本薬/EPO 群
赤血球数 ($\times 10^{12}/L$)	9.0 \pm 0.25	9.7 \pm 0.25	9.5 \pm 0.23	10.8 \pm 0.10*
Hb 濃度 (g/dL)	14.0 \pm 0.44	15.2 \pm 0.42	15.2 \pm 0.46	17.3 \pm 0.21*
HCT 値 (%)	37.7 \pm 1.31	40.3 \pm 1.20	41.2 \pm 1.18	46.2 \pm 0.57*

平均値 \pm 標準誤差、n=4、*：対照群に対して p<0.001、かつ本薬群又は EPO 群に対して p<0.01 (いずれも Student's t 検定)

マウス (5 例/群) を用いて、本薬/抗 EPO 抗体投与の赤血球パラメータ (赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値) に対する作用が検討された。本薬又は抗 EPO 抗体の初回投与日を試験開始日 (第 0 日) とし、本薬 10 mg/kg 及び抗 EPO 抗体 5.5 mg/kg が単独又は併用で腹腔内投与され、第 4 及び 7 日目⁶⁾ における赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値が測定された。その結果、各赤血球パラメータは表 10 のとおりであった。

表10 マウスに本薬/抗 EPO 抗体を腹腔内投与した際の各赤血球パラメータに対する作用

		対照 (TBS) 群	本薬群	抗 EPO 抗体群	本薬/抗 EPO 抗体群
赤血球数 ($\times 10^{12}/L$)	第 4 日目	10.8 \pm 0.12	11.8 \pm 0.08* ³	9.7 \pm 0.15* ³	11.3 \pm 0.15* ¹
	第 7 日目	10.4 \pm 0.07	11.2 \pm 0.09* ³	9.4 \pm 0.37* ¹	10.1 \pm 0.27
Hb 濃度 (g/dL)	第 4 日目	15.8 \pm 0.12	17.0 \pm 0.22* ²	13.6 \pm 0.26* ³	16.1 \pm 0.24
	第 7 日目	16.2 \pm 0.25	17.5 \pm 0.12* ²	14.2 \pm 0.65* ¹	15.0 \pm 0.22* ²
HCT 値 (%)	第 4 日目	45.8 \pm 0.44	48.7 \pm 0.37* ³	40.9 \pm 0.62* ³	47.0 \pm 0.52
	第 7 日目	42.8 \pm 0.41	45.1 \pm 0.40* ²	39.0 \pm 1.56* ¹	41.3 \pm 0.91

平均値 \pm 標準誤差、n=5、*1：対照群に対して p<0.05 (Student's t 検定)、*2：対照群に対して p<0.01 (Student's t 検定)、*3：対照群に対して p<0.001 (Student's t 検定)

マウス (5 例/群) を用いて、抗 EPO 抗体投与後に RAP-536/抗 EPO 抗体投与した際の赤血球パラメータ (赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値) に対する作用が検討された。RAP-536 の初回投与日 (第 0 日) の 4 日前から抗 EPO 抗体 120 μ g を 2 日間間隔で腹腔内投与後、第 0 日から RAP-536 10 mg/kg (皮下投与) 及び抗 EPO 抗体 120 μ g (腹腔内投与) が単独又は併用で投与され、第 4 及び 9 日目⁷⁾ における赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値が測定された。その結果、各赤血球パラメータは表 11 のとおりであった。

表11 マウスに抗 EPO 抗体投与後、RAP-536/抗 EPO 抗体を腹腔内投与した際の各赤血球パラメータに対する作用

		対照 (TBS) 群	RAP-536 群	抗 EPO 抗体群	RAP-536 /抗 EPO 抗体群
赤血球数 ($\times 10^{12}/L$)	第 4 日目	9.4 \pm 0.11	10.1 \pm 0.25	7.2 \pm 0.33* ³	8.4 \pm 0.16* ²
	第 9 日目	8.8 \pm 0.17	10.0 \pm 0.13* ¹	7.4 \pm 0.27* ³	8.0 \pm 0.38* ¹
Hb 濃度 (g/dL)	第 4 日目	14.7 \pm 0.19	15.6 \pm 0.43	11.2 \pm 0.53* ³	13.1 \pm 0.23* ²
	第 9 日目	13.7 \pm 0.34	15.3 \pm 0.19* ¹	11.4 \pm 0.46* ³	11.8 \pm 0.62* ²
HCT 値 (%)	第 4 日目	40.6 \pm 0.73	42.4 \pm 1.52	30.1 \pm 1.22* ³	34.5 \pm 0.79* ³
	第 9 日目	37.8 \pm 0.86	41.3 \pm 0.65	30.9 \pm 1.24* ³	31.9 \pm 1.62* ²

平均値 \pm 標準誤差、n=5、*1：対照群に対して p<0.05 (Student's t 検定)、*2：対照群に対して p<0.01 (Student's t 検定)、*3：対照群に対して p<0.001 (Student's t 検定)

MDS モデルマウスである NHD13 マウス⁸⁾ (8~11 例/群) 又は野生型マウス (9~14 例/群) を用いて、赤血球パラメータ (赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値) に対する RAP-536 の作用が検討された。RAP-

⁶⁾ ①本薬が第 0 日に、抗 EPO 抗体が第 0 及び 2 日に単独又は併用で投与され、第 4 日目に赤血球パラメータを測定する群、若しくは②本薬が第 0 及び 2 日に、抗 EPO 抗体が第 0、2、4 及び 6 日に単独又は併用で投与され、第 7 日目に赤血球パラメータを測定する群に分けて実施された。

⁷⁾ ①本薬が第 0 日に、抗 EPO 抗体が第-4、-2、0 及び 2 日に単独又は併用で投与され、第 4 日目に赤血球パラメータを測定する群、若しくは②本薬が第 0、2 及び 7 日に、抗 EPO 抗体が第-4、-2、0、2、4、6 及び 8 日に単独又は併用で投与され、第 9 日目に赤血球パラメータを測定する群に分けて実施された。

⁸⁾ NUP98-HOXD13 融合遺伝子 (NUP98 遺伝子のエクソン 12 と HOXD13 遺伝子のエクソン 2 が融合) を有するマウス。

536 10 mg/kg が週 2 回、7 カ月間反復皮下投与され、赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値が測定された。その結果、投与 1、4 及び 7 カ月後における各赤血球パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 NHD13 マウス又は野生型マウスにおける各赤血球パラメータに対する RAP-536 の作用

赤血球パラメータ	本薬投与後の期間	群	n	NHD13 マウス	n	野生型マウス
赤血球数 ($\times 10^{12}/L$)	1 カ月後	対照	11	8.3 \pm 0.17	9	9.0 \pm 0.21
		RAP-536	10	9.2 \pm 0.13 ^{*3}	12	9.6 \pm 0.26
	4 カ月後	対照	9	6.5 \pm 0.28	12	8.6 \pm 0.14
		RAP-536	9	8.1 \pm 0.21 ^{*3}	11	9.4 \pm 0.39 ^{*1}
	7 カ月後	対照	8	6.2 \pm 0.21	13	9.3 \pm 0.13
		RAP-536	11	7.6 \pm 0.40 ^{*1}	14	9.8 \pm 0.26
Hb 濃度 (g/dL)	1 カ月後	対照	11	12.8 \pm 0.26	9	13.5 \pm 0.26
		RAP-536	10	14.0 \pm 0.17 ^{*2}	12	14.1 \pm 0.38
	4 カ月後	対照	9	10.7 \pm 0.45	12	12.8 \pm 0.20
		RAP-536	9	13.1 \pm 0.27 ^{*3}	11	14.0 \pm 0.55
	7 カ月後	対照	8	10.7 \pm 0.66	13	13.9 \pm 0.16
		RAP-536	11	13.0 \pm 0.55 ^{*1}	14	14.8 \pm 0.41
HCT 値 (%)	1 カ月後	対照	11	38.4 \pm 0.89	9	41.4 \pm 0.84
		RAP-536	10	41.9 \pm 0.84 ^{*1}	12	43.0 \pm 1.18
	4 カ月後	対照	9	32.2 \pm 1.47	12	38.2 \pm 0.65
		RAP-536	9	39.0 \pm 1.07 ^{*2}	11	41.4 \pm 1.65
	7 カ月後	対照	8	34.8 \pm 1.83	13	44.8 \pm 0.59
		RAP-536	11	41.3 \pm 2.32	14	47.7 \pm 1.30

平均値 \pm 標準誤差、*1: 対照 (TBS) 群に対して $p < 0.05$ (Student's t 検定)、*2: 対照 (TBS) 群に対して $p < 0.01$ (Student's t 検定)、*3: 対照 (TBS) 群に対して $p < 0.001$ (Student's t 検定)

4、8 及び 10 カ月齢⁹⁾ の NHD13 マウス (4~6 例/群) 等を用いて、赤血球パラメータ (赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値) 等に対する RAP-536 の作用が検討された。RAP-536 10 mg/kg が週 2 回、8 週間 (4 カ月齢マウス) 又は 6 週間 (8 及び 10 カ月齢マウス) 反復皮下投与され、赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値について以下の結果等が得られた。

- 4 カ月齢マウスにおいて、対照 (TBS) 群と比較して、RAP-536 群で統計学的に有意な赤血球数及び Hb 濃度の増加が認められた (それぞれ $p \leq 0.01$ 及び $p \leq 0.05$ 、Student's t 検定)。
- 10 カ月齢マウスにおいて、対照 (TBS) 群と比較して、RAP-536 群で統計学的に有意な赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値の増加が認められた (いずれも $p \leq 0.05$ 、Student's t 検定)。

3.1.4 赤血球の半減期に対する作用 (CTD 4.2.1.1-6)

マウス (5 例/群) を用いて、血中に存在する赤血球の半減期に対する RAP-536 の作用が、ビオチン標識した赤血球数を指標にフローサイトメトリー法により検討された。赤血球をビオチン標識した後、RAP-536 10 mg/kg が週 2 回、又は EPO 1,500 U/kg 若しくは溶媒対照 (TBS) が週 3 回、5 週間反復皮下投与され、赤血球数が算出された。その結果、RAP-536 群、EPO 群及び対照群における赤血球の半減期は、それぞれ 21.8 \pm 0.34、17.4 \pm 0.18 及び 21.8 \pm 0.75 日であった。

マウス (3 又は 5 例/群) を用いて、RAP-536 投与により産生された赤血球の半減期に対する RAP-536 の作用が、ビオチン標識した赤血球数を指標にフローサイトメトリー法により検討された。RAP-536 10 mg/kg が週 2 回、又は EPO 1,500 U/kg 若しくは溶媒対照 (TBS) が週 3 回、6 週間反復皮下投与され

⁹⁾ 4、8 及び 10 カ月齢の NHD13 マウスでは、それぞれ初期、中期及び後期の MDS と同様の病態を呈することが報告されている (Blood 2005; 106: 287-95)。

た。その後、赤血球をビオチン標識し、上記と同じ用法・用量にて6週間反復皮下投与され、赤血球数が算出された。その結果、RAP-536群、EPO群、対照群における赤血球の半減期は、それぞれ26.4±0.47、23.6±0.66及び25.3±0.26日であった。また、赤血球をビオチン標識する前にのみRAP-536を投与した際の赤血球の半減期は28.2±0.91日であった。

3.1.5 血漿量に対する作用 (CTD 4.2.1.1-7)

ラット (5又は6例/群) を用いて、血漿量に対するRAP-536の作用が検討された。RAP-536の初回投与日を試験開始日 (第0日) とし、RAP-536 10 mg/kg 又は溶媒対照 (TBS) が第0及び4日目、EPO 1,000 U/kg が第0、2及び4日目に皮下投与され、蛍光標識した血漿タンパクのクリアランス率を測定することにより、第7日目における血漿量が算出された。その結果、RAP-536群及びEPO群の血漿量 (平均値±標準誤差) は、それぞれ11.40±0.68及び13.33±0.35 mLであり、対照群の血漿量 (15.35±0.78 mL) と比較して、RAP-536群及びEPO群で統計学的に有意な血漿量の減少が認められた (それぞれ p=0.0045及び0.0404、Student's t 検定)。

3.1.6 赤血球前駆細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

マウス (5例/群) を用いて、赤芽球細胞 (赤血球前駆細胞) に対するRAP-536の作用が検討された。RAP-536 10 mg/kg が単回皮下投与され、投与72時間後の骨髄及び脾臓における赤芽球細胞の分化成熟段階の細胞 (好塩基性赤芽球、多染性赤芽球及び正染性赤芽球、並びに後期正染性赤芽球及び網赤血球) の割合が、CD71及びTer119染色を指標に、フローサイトメトリー法により測定された。その結果、対照 (TBS) 群と比較して、RAP-536群で、骨髄及び脾臓における好塩基性赤芽球の割合が減少し、骨髄における多染性赤芽球及び正染性赤芽球の割合が増加した。

マウス (8例/群) を用いて、赤血球前駆細胞に対するRAP-536の作用が検討された。RAP-536の初回投与日を試験開始日 (第1日) とし、RAP-536 10 mg/kg が第1及び3日目に皮下投与され、第8日目の大腿骨 (骨髄) 及び脾臓由来の赤血球前駆細胞のコロニー形成に対する作用が、コロニー形成法により検討された。その結果、大腿骨 (骨髄) 及び脾臓由来の赤血球前駆細胞のコロニー形成に対するRAP-536の作用は、表13のとおりであった。また、大腿骨 (骨髄) 及び脾臓由来の赤血球前駆細胞の1コロニーに含まれる有核細胞数及び大腿骨1本又は脾臓あたりの赤血球前駆細胞の総細胞数に対するRAP-536の作用はそれぞれ表14及び表15のとおりであった。

表13 大腿骨 (骨髄) 及び脾臓由来のCFU-E、BFU-E、CFU-GM、CFU-GEMM及びCFCのコロニー形成に対するRAP-536の作用

赤血球前駆細胞	コロニー数 (個)			
	大腿骨 (骨髄)		脾臓	
	対照 (TBS) 群	RAP-536 群	対照 (TBS) 群	RAP-536 群
CFU-E	279±125	141±33 ^{*1}	42±15	157±50 ^{*4}
BFU-E	10±2	7±2	15±3	21±4 ^{*2}
CFU-GM	83±6	67±8 ^{*3}	20±5	25±5
CFU-GEMM	2±1	1±1 ^{*1}	0±1	1±1
CFC	95±7	75±9 ^{*3}	36±8	46±8

平均値±標準偏差、n=8、*1: 対照群に対して p<0.01 (Student's t 検定)、*2: 対照群に対して p<0.005 (Student's t 検定)、*3: 対照群に対して p<0.0005 (Student's t 検定)、*4: 対照群に対して p<0.0001 (Student's t 検定)

表 14 大腿骨（骨髄）及び脾臓由来の CFU-E、BFU-E、CFU-GM 及び CFC の
1 コロニーに含まれる有核細胞数^{*1} に対する RAP-536 の作用

赤血球前駆細胞	大腿骨（骨髄）		脾臓	
	対照（TBS）群	RAP-536 群	対照（TBS）群	RAP-536 群
CFU-E	660±884	754±185	8,170±2,906	2,130±721 ^{*4}
BFU-E	3,071±679	4,902±1,644	14,725±3,499	10,040±1,694 ^{*2}
CFU-GM	364±27	458±59 ^{*2}	10,833±2,657	8,679±2,022
CFC	318±25	412±57 ^{*3}	5,970±1,231	4,509±773

平均値±標準偏差、n=8、*1：（1 ディッシュあたりの有核細胞数¹⁰） / （1 ディッシュあたりのコロニー数の平均値）、*2：対照群に対して p<0.005（Student's t 検定）、*3：対照群に対して p<0.001（Student's t 検定）、*4：対照群に対して p<0.0001（Student's t 検定）

表 15 大腿骨 1 本又は脾臓あたりの CFU-E、BFU-E、CFU-GM 及び CFC の総細胞数^{*1} に対する RAP-536 の作用

赤血球前駆細胞	大腿骨 1 本		脾臓	
	対照（TBS）群	RAP-536 群	対照（TBS）群	RAP-536 群
CFU-E	42,277±18,879	26,461±8,008	15,435±7,184	55,421±23,055 ^{*2}
BFU-E	5,444±1,518	4,559±1,776	8,140±2,200	10,836±2,152
CFU-GM	43,383±8,777	41,976±9,311	11,125±3,818	12,903±3,735
CFC	49,684±9,873	46,873±10,977	19,492±5,918	24,027±5,710

平均値±標準偏差、n=8、*1：（コロニー数）×（大腿骨 1 本又は脾臓あたりの有核細胞数¹¹） / （1 ディッシュあたりの有核細胞数¹⁰）、*2：対照群に対して p<0.0005（Student's t 検定）

3.1.7 EPO 産生に対する作用（CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-10、4.2.1.1-11、4.2.1.1-13）

マウス（7 又は 8 例/群）を用いて、EPO 遺伝子の発現量及び血清 EPO 濃度に対する本薬の作用が検討された。本薬 10 mg/kg が単回腹腔内投与され、①腎臓における EPO mRNA の発現量及び②血清 EPO 濃度が、それぞれ①RT-PCR 法及び②ECL 法により検討された。その結果、投与 12 時間後において、対照（TBS）群と比較して、本薬群で EPO mRNA の発現量及び血清 EPO 濃度の統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p≤0.05、Student's t 検定）。

マウス（5 例/群）を用いて、血清 EPO 濃度及び赤血球パラメータ（赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値）に対する本薬の作用が検討された。本薬の初回投与日を試験開始日（第 0 日）とし、本薬 10 mg/kg が第 0 及び 4 日目に皮下投与され、第 14 及び 30 日目における血清 EPO 濃度が、ELISA 法により検討された。また、第 18 及び 34 日目における赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値が測定された。その結果、血清 EPO 濃度及び各赤血球パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 本薬投与の血清 EPO 濃度及び各赤血球パラメータに対する作用

	1 回目の測定 ^{*1}		2 回目の測定 ^{*2}	
	対照（TBS）群	本薬群	対照（TBS）群	本薬群
血清 EPO 濃度（pg/mL）	42.0±3.77	89.0±11.19 ^{*4}	21.0±0.78	21.9±2.42
赤血球数（×10 ¹² /L）	9.5±0.22	10.6±0.09 ^{*4}	9.7±0.11	10.6±0.27 ^{*3}
Hb 濃度（g/dL）	15.0±0.36	16.2±0.24 ^{*3}	15.0±0.16	15.9±0.43
HCT 値（%）	40.3±1.03	43.3±0.70	40.9±0.56	42.0±1.22

平均値±標準誤差、n=5、*1：血清 EPO 濃度は第 14 日目、赤血球パラメータは第 18 日目に測定、*2：血清 EPO 濃度は第 30 日目、赤血球パラメータは第 34 日目に測定、*3：対照群に対して p<0.05（Student's t 検定）、*4：対照群に対して p<0.01（Student's t 検定）

マウス（5 例/群）を用いて、血清 EPO 濃度及び赤血球パラメータ（赤血球数、Hb 濃度及び HCT 値）

¹⁰ 1 ディッシュに播種された有核細胞数は、それぞれ大腿骨由来 CFU-E では 1×10⁵、CFU-E 以外の大腿骨由来赤血球前駆細胞では 3×10⁴、脾臓由来 CFU-E では 3×10⁵、CFU-E 以外の脾臓由来赤血球前駆細胞では 2×10⁵ であった。

¹¹ ①大腿骨及び②脾臓由来の有核細胞数（平均値±標準誤差）（×10⁶）は、それぞれ①対照群で 15.8±3.6、RAP-536 群で 18.7±2.9、②対照群で 109.6±18.8、RAP-536 群で 104.9±22.5 であった。

に対する本薬の作用が検討された。本薬の初回投与日を試験開始日（第1日）とし、本薬 10 mg/kg が週 2 回、3、7 又は 28 日間反復皮下投与され、第 4、8 及び 29 日目に、血清 EPO 濃度が、ELISA 法により検討された。また、同日における赤血球パラメータが測定された。その結果、血清 EPO 濃度及び各赤血球パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 本薬投与の血清 EPO 濃度及び各赤血球パラメータに対する作用

	3日間投与（第4日目）		7日間投与（第8日目）		28日間投与（第29日目）	
	対照（TBS）群	本薬群	対照（TBS）群	本薬群	対照（TBS）群	本薬群
血清 EPO 濃度（pg/mL）	46.0±16.99	24.0±1.67	32.6±4.90	50.8±2.70*1	94.6±22.94	153.4±27.44
赤血球数（×10 ¹² /L）	9.0±0.43	10.3±0.11*1	8.9±0.32	9.9±0.41	8.9±0.27	11.3±0.20*3
Hb 濃度（g/dL）	14.1±0.62	16.2±0.26*1	14.0±0.51	15.1±0.64	13.9±0.45	16.7±0.33*3
HCT 値（%）	38.6±1.89	43.8±0.43*1	38.5±1.19	40.9±1.95	38.2±1.06	44.5±1.02*2

平均値±標準誤差、n=5、*1：対照群に対して p<0.05（Student's t 検定）、*2：対照群に対して p<0.01（Student's t 検定）、*3：対照群に対して p<0.001（Student's t 検定）

マウス（5 例/群）を用いて、本薬/抗 EPO 抗体投与の EPO 遺伝子の発現量及び血清 EPO 濃度に対する作用が検討された。本薬又は抗 EPO 抗体の初回投与日を試験開始日（第 0 日）とし、本薬 10 mg/kg 及び抗 EPO 抗体 5.5 mg/kg が単独又は併用で腹腔内投与され、第 4 及び 7 日目⁶⁾に、①腎臓における EPO mRNA の発現量及び②血清 EPO 濃度が、それぞれ①RT-PCR 法及び②ECL 法により検討された。その結果、EPO mRNA の発現量及び血清 EPO 濃度は表 18 のとおりであった。

表 18 本薬/抗 EPO 抗体投与の EPO mRNA の発現量及び血清 EPO 濃度に対する作用

		対照（TBS）群	本薬群	抗 EPO 抗体群	本薬/抗 EPO 抗体群
EPO mRNA 発現量*1	第 4 日目	7.5±2.11	8.2±3.69	24.5±3.11*3	15.3±1.76*2
	第 7 日目	4.8±0.89	20.3±6.36*2	21.2±1.95*4	47.2±10.21*3
血清 EPO 濃度（pg/mL）	第 4 日目	56.6±6.63	57.5±7.96	885.8±49.34*4	759.4±21.97*4
	第 7 日目	42.3±5.31	105.6±13.84*3	1,661.6±64.35*4	1,962.3±105.91*4

平均値±標準誤差、n=5、*1：18S リボソーム mRNA により補正した値、*2：対照群に対して p<0.05（Student's t 検定）、*3：対照群に対して p<0.01（Student's t 検定）、*4：対照群に対して p<0.001（Student's t 検定）

3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた①1 カ月間反復皮下又は静脈内投与毒性試験及び②3 カ月間反復皮下投与毒性試験において、①本薬 0.4、2、10 若しくは 30 mg/kg 皮下投与又は 10 mg/kg 静脈内投与、及び②本薬 1、6 又は 30 mg/kg 皮下投与による一般状態、心拍数、血圧、心電図、呼吸数等に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった（5.2 参照）。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

MDS は、造血幹細胞において 5 番染色体長腕部欠失等の染色体異常や遺伝子変異により、血球細胞の形態学的な異常（異形成）が生じることを特徴とする骨髄不全症候群であり、正常な血液細胞が産生されず、80～90%の MDS 患者において貧血が認められる（Blood Rev 2013; 27: 243-59 等）。また、MDS 患

者由来の骨髄細胞では、TGF- β を介したシグナル伝達分子 (Smad2/3) が活性化していることが報告されている (Blood 2008; 112: 3434-43)。

本薬は、ヒトアクチビン受容体 II B の ECD 配列を、ヒト IgG1 の Fc 領域に融合した組換え糖タンパクである。本薬は、TGF- β スーパーファミリー (GDF11 等) と結合し (3.1.1 参照)、TGF- β シグナル伝達経路を阻害すること (3.1.2 参照) により、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 (3.1.6 参照)、成熟した赤血球数の増加を誘導すると考えられている (3.1.3 参照)。

本薬の作用機序に加え、MDS モデルマウスにおいて本薬による赤血球パラメータの回復が認められたこと (3.1.3 参照) 等も考慮すると、MDS に伴う貧血に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と本邦で MDS に伴う貧血に係る効能・効果で承認されている DAR との間の薬理学的特性の差異について、以下のように説明している。

本薬及び DAR は、いずれも造血幹細胞から赤血球への分化・成熟を促進させる点で同一であるが、DAR は EPO 受容体と結合し、シグナル伝達を活性化させることで、赤芽球細胞への分化を促進させる一方、本薬は、EPO とは独立して働く、赤芽球細胞の分化・成熟を抑制する TGF- β スーパーファミリー (GDF-11 等) と結合し、その機能を抑制することで赤芽球細胞の分化・成熟を促進させる点で異なる (Blood 2011; 118: 6258-68)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サル、ラット等において検討された。

①サル及びラット血清並びに②ラット乳汁中の本薬の定量は ELISA 法により行われた (定量下限: それぞれ①78.13¹²⁾ 及び 50.0¹³⁾ ng/mL 並びに②100 ng/mL)。また、サル血清中の抗ルスパテルセプト抗体の検出は ECL 法により行われた。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与

雌雄サルに本薬 10 mg/kg を 4 週間反復静脈内投与、又は本薬 0.4、2、10 及び 30 mg/kg を 4 週間反復皮下投与し、初回投与時における血清中本薬濃度が検討された (表 19)。本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。また、本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬 10 mg/kg 皮下投与時の BA は、雄及び雌でそれぞれ 70 及び 83% であった。

抗ルスパテルセプト抗体は 4/42 例で検出された。

¹²⁾ サルを用いた 4 週間反復皮下又は静脈内投与試験等における定量下限

¹³⁾ サルを用いた 26 週間反復皮下投与試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験、ラットを用いた本薬の乳汁中排泄を検討する試験等における定量下限

表 19 初回投与時における本薬の PK パラメータ (雌雄サル、4 週間反復静脈内又は皮下投与)

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} * (h)	CL (mL/h/kg)	V _F (mL)
静脈内	10	雄	5	316±28	—	52,345±11,816	199±52	0.198±0.042	—
	10	雌	5	234±61	—	41,332±4,563	171±20	0.245±0.029	—
皮下	0.4	雄	3	5.3±1.7	43.1±12.2	1,288±794	128±71	—	138±25
	0.4	雌	3	5.0±0.1	55.7±15.9	1,191±294	127±40	—	147±26
	2	雄	3	29.5±5.9	47.4±16.0	7,475±3,835	131±52	—	129±24
	2	雌	3	29.5±1.5	54.5±5.1	8,135±1,150	150±19	—	114±6
	10	雄	5	134±10	40.5±9.2	36,671±5,708	160±37	—	141±18
	10	雌	5	145±22	45.3±9.5	34,504±6,371	134±15	—	130±17
	30	雄	5	400±57	41.3±13.7	105,476±14,614	153±20	—	142±23
	30	雌	5	408±37	41.5±10.7	99,584±12,422	148±26	—	147±23

平均値±標準偏差、—：算出せず、*：静脈内投与では t_{1/2β}

雌雄サルに本薬 0.3、1 及び 6 mg/kg を Q2W で 26 週間反復皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 20)。本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。また、本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

抗ルスパテルセプト抗体は 1/30 例で検出された。

表 20 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、26 週間反復皮下投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{336h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	
1	0.3	雄	5	3.85±0.710	62.4±21.5	858±62.9	169±58.1	
		雌	5	3.90±0.432	72.0±24.0	875±68.6	172±32.0	
	1	雄	5	11.3±1.99	72.0±29.4	2,270±789	153±54.1	
		雌	5	13.0±0.961	52.8±10.7	2,868±298	198±26.6	
	6	雄	5	74.4±5.90	34.8±19.2	15,042±3,334	166±70.2	
		雌	5	67.5±11.2	57.6±13.1	14,740±1,413	181±42.9	
85	0.3	雄	5	5.72±0.614	62.4±32.2	1,214±196	197±59.4	
		雌	5	5.38±0.673	67.2±20.1	1,204±113	160±37.6	
	1	雄	5	15.6±3.47	62.4±21.5	3,491±1,237	153±51.5	
		雌	5	20.5±2.55	81.6±13.1	4,829±935	197±40.9	
	6	雄	5	96.8±13.3	39.6±25.3	20,789±5,550	147±42.5	
		雌	5	98.0±20.8	62.4±21.5	20,566±3,790	154±17.8	
	183*	0.3	雄	5	5.36±0.551	62.4±32.2	1,219±177	178±37.3
			雌	4	5.46±0.57	54.0±23.0	1,240±171	168±18.4
1		雄	5	16.6±4.18	62.4±27.4	3,694±1,392	138±40.3	
		雌	5	22.9±2.06	69.6±34.4	5,130±508	166±28.2	
6		雄	5	119±24.2	38.4±21.5	22,525±5,774	124±27.5	
		雌	5	104±19.2	52.8±10.7	20,729±5,215	133±27.6	

平均値±標準偏差、*：0.3 mg/kg 群の雌 1 例において、第 127～232 日目に抗ルスパテルセプト抗体が検出されたことから、当該動物を第 183 日目の PK パラメータの算出から除外した

4.2 分布

ラットに単回皮下投与した際の本薬の分布容積 (12.1 mL) 及びラットの血液量 (13.5 mL) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) を考慮すると、本薬の組織移行性は低く、主に循環血中に分布すると考えられることから、本薬の組織分布に関する検討は実施しなかった、と申請者は説明している。

妊娠ラットに本薬 3、10 及び 30 mg/kg を妊娠 6 日目から分娩 20 日後まで Q2W で反復皮下投与し、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。その結果、妊娠 20 日目の投与①8 及び②24 時間後における母動物に対する胎児中の血清中本薬濃度比は、それぞれ①0.05～0.33 及び②0.04～0.16 であった。以上より、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。

4.3 代謝及び排泄

本薬はタンパク製剤であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えること等から、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

授乳中の妊娠ラットに本薬 30 mg/kg を単回皮下投与し、本薬の乳汁中排泄が検討された。その結果、投与①24、②48 及び③72 時間後における本薬の乳汁/血清中濃度比は、それぞれ①0.06~0.13、②0.13~0.14 及び③0.12~0.17 であった。以上より、本薬は乳汁中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験及びその他の試験（腎障害モデル試験）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラット (CTD 4.2.3.2-1) 及びカニクイザル (CTD 4.2.3.2-3) を用いた 4 週間反復皮下又は静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) における初回投与時の成績に基づき、本薬の概略の致死量及び急性毒性が評価された。ラット及びカニクイザルにおいて検討した最高用量まで本薬に関連する死亡は認められず、本薬の概略の致死量は、ラットで 60 mg/kg 超 (皮下投与)、カニクイザルで 30 mg/kg 超 (皮下投与) 及び 10 mg/kg 超 (静脈内投与) と判断された。また、単回投与後の急性症状は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

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 (表 21)。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・Hb・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、本薬の赤血球成熟促進作用に関連する変化であると考えられる。また、肝臓及び副腎への影響については、臨床試験においてこれらの毒性所見に関連する重篤な有害事象は認められていないこと (7.3 参照) から、安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。

表 21 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	皮下	4週間 (Q2W) + 回復 8週間	0*1、6、20、60	<p>≥6：赤血球数高値、MCH 低値、腎臓膜性増殖性糸球体腎炎発生頻度上昇、肝細胞凝固壊死、肝小葉中間帯肝細胞空胞化*2、胃腺部粘膜固有層鉍質沈着、胸腺うっ血 (雌雄)、Hb 高値、血小板数低値、血中 ALT・AST・ALP 高値、(雄)、MCV*3 低値、副腎うっ血、副腎皮質壊死・鉍質沈着 (雌)</p> <p>≥20：胸腺赤色部位/赤色化 (雌雄)、体重低値、RDW 高値 (雄)、Hb・HCT 高値、白血球数・リンパ球数高値、血中 AST 高値 (雌)</p> <p>60：MPV・単球数高値、血中尿素窒素高値 (雌雄)、HCT 高値、MCV 低値、副腎うっ血 (雄)、MCHC 低値、RDW 高値、血小板数低値、好塩基球数高値、血中カリウム・無機リン・Cre 高値、血中 ALT・ALP・クレアチンホスホキナーゼ高値、肺重量低値、副腎黒色/黄色部位 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	<6	4.2.3.2-1
雌雄ラット (Sprague Dawley)	皮下	13週間 (Q2W) + 回復 10週間	<p>成熟ラット 0*1、1、3、15</p> <p>若齢ラット 0*1、15</p>	<p>【成熟ラット】</p> <p>≥1：血中抗ルスパテルセプト抗体産生、副腎皮質束状帯うっ血、腎臓膜性増殖性糸球体腎炎、肝臓小葉中間帯肝細胞空胞化 (雌雄)</p> <p>≥3：赤血球数・Hb・HCT 高値、網状赤血球数高値、(雌雄)、肝臓・腎臓重量低値 (雄)</p> <p>15：MCHC・MCH 低値、血中尿素窒素高値 (雌雄)、血小板数低値、血中グルコース低値 (雄)、肝臓重量低値 (雌)</p> <p>1 及び 3：副腎皮質束状帯皮質壊死 (雄)</p> <p>【若齢ラット】</p> <p>15：血中抗ルスパテルセプト抗体産生、赤血球数・Hb・HCT・網状赤血球数高値、MCV・MCH・MCHC 低値、RDW 高値、血小板数低値、白血球数・リンパ球数・好塩基球数高値、血中 ALP・尿素窒素高値、血中グルコース低値、肝臓重量低値、副腎皮質束状帯うっ血・壊死、腎臓膜性増殖性糸球体腎炎 (雌雄)、腎臓重量低値 (雄)、副腎重量高値・皮質束状帯鉍質沈着、肝臓小葉中間帯肝細胞空胞化 (雌)</p> <p>いずれのラットも回復性あり</p>	<1	4.2.3.2-2
雌雄カニクイザル	皮下又は静脈内	皮下又は静脈内 4週間 (Q2W) + 回復 10週間	<p>皮下 0*1、0.4、2、10、30</p> <p>静脈内 10</p>	<p>【皮下経路】</p> <p>≥2：赤血球数・Hb・HCT 高値 (雌雄)、網状赤血球数高値</p> <p>≥10：RDW 高値 (雌雄)</p> <p>30：血中尿素窒素高値*4 (雌雄)、網状赤血球数高値、血中 Cre 高値*4 (雌)</p> <p>【静脈内経路】</p> <p>10：赤血球数・Hb・HCT・RDW 高値 (雌雄)、血中尿素窒素高値 (雄)、網状赤血球数高値 (雌)</p> <p>いずれの投与経路も回復性あり</p>	皮下：30 静脈内：10	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	皮下	13週間 (Q2W) + 回復 10週間	0*1、1、6、30	<p>≥1：Hb・HCT 高値、腎臓膜性増殖性糸球体腎炎、胸腺退縮 (雌雄)、赤血球数・網状赤血球数高値、血中 ALP 高値 (雄)、胸腺重量低値 (雌)</p>	1	4.2.3.2-4

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
				<p>≥6: 血中有核赤血球、血中尿素窒素・Cre 高値、腎臓糸球体メザンギウム顆粒状沈着物*5 (雌雄)、RDW 高値、MCH・MCHC 低値、血中フェリチン高値、胸腺重量低値 (雄)、赤血球数・網状赤血球数低値、血中 ALP 高値 (雌)</p> <p>30: 血中多染性赤血球・赤血球大小不同頻度・程度増加、腎臓間質出血 (雌雄)、腎臓皮質暗色化・菲薄化、腎臓間質線維化 (雄)、RDW 高値、MCH・MCHC 低値、血中フェリチン高値 (雌)</p> <p>回復期間終了後 30: 腎臓膜性増殖性糸球体腎炎・間質線維化及び出血</p> <p>その他の所見について回復性あり</p>		
雌雄カニクイザル	皮下	26 週間 (Q2W) + 回復 13 週間	0*1、0.3、1、6	<p>≥0.3: 赤血球数・Hb・HCT 高値 (雌雄)、単球数高値、顎下リンパ節髄外造血亢進 (雌)</p> <p>≥1: 血中 Cre 高値、腎臓膜性増殖性糸球体腎炎、脳脈絡叢混合性炎症細胞浸潤・血管変性・間質ヘモジデリン沈着・間質泡沫状マクロファージ浸潤・間質好酸性蛋白様物質沈着 (雌雄)、RDW 高値、単球数高値、顎下リンパ節髄外造血亢進、腎臓糸球体顆粒沈着物*5 (雄)、尿中マイクロアルブミン/Cre 比高値、腎臓間質細胞及び細胞外器質空胞化、脳脈絡叢 C3 染色増加 (雌)</p> <p>6: 網状赤血球数高値、MCH 低値、血中尿素窒素・フェリチン高値、腎臓尿細管上皮タンパク蓄積・硝子円柱・変性/萎縮、腎臓間質性混合炎症細胞浸潤・線維化/線維増生、脳脈絡叢間質色素性マクロファージ (雌雄)、MCV 低値、血中 ALP 高値、尿中マイクロアルブミン/Cre 比高値、腋窩リンパ節髄外造血亢進、脳脈絡叢 C3・IgG・IgM/アルブミン染色増加 (雄)、RDW 高値、腎臓尿細管出血、腎臓糸球体顆粒沈着物*5 (雌)</p> <p>1: 腎臓間質細胞・細胞外器質空胞化、腎臓間質出血 (雄)、腎臓間質出血 (雌)</p> <p>0.3: 腋窩リンパ節髄外造血亢進 (雌)</p> <p>回復期間終了後 ≥1: 腎臓傍糸球体肥大/過形成 (雌雄) 6: 腎臓膜性増殖性糸球体腎炎・間質性混合炎症細胞浸潤・糸球体萎縮、腎臓髓質尿細管変性/萎縮、腎臓髓質間質細胞・細胞外器質空胞化 (雌雄)、腎臓糸球体周囲線維化/線維増生、腎臓皮質尿細管変性/再生性変化、腎臓間質出血・ヘモジデリン沈着 (雄) 1: 腎臓皮質尿細管変性/再生性変化</p> <p>その他の所見について回復性あり</p>	0.3	4.2.3.2-5

*1: 10 mmol/L TBS (pH 7.2)、*2: 6 mg/kg 群の雄を除く、*3: 60 mg/kg 群を除く、*4: 関連する変化が認められず、毒性学的意義は低いと判断、*5: 免疫組織学的染色により IgM、IgG 若しくは C3 を主成分とする

5.3 遺伝毒性試験

本薬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。

5.4 がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。幼若ラットへの本薬 10 mg/kg 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（表 23）。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた皮下経路における受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた皮下経路における胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた皮下経路における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が実施された（表 22）。

雌の生殖能及び受胎能・初期胚発生に対する無毒性量は 3 mg/kg と判断され、当該用量を雌ラットに投与した際の本薬の AUC_{0-336h} (6,682 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、ヒトにおける臨床曝露量¹⁴⁾と同程度（約 1.0 倍）であった。

ラット及びウサギを用いた皮下経路における胚・胎児発生に関する試験では、母動物に後肢の腫脹及び運動障害等が認められたが、運動障害は肢部の腫脹が原因であり神経筋機能及び一般状態に影響を及ぼさなかったこと、並びに臨床試験等においてこれらの毒性所見に関連する有害事象は認められていないこと（7.3 参照）から、安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。また、胚・胎児発生に対する無毒性量は、ラット及びウサギでいずれも 5 mg/kg であった。当該無毒性量での妊娠雌動物における本薬の AUC_{0-336h} はそれぞれ 12,332 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （ラット妊娠 10 日目）及び 24,840 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （ウサギ妊娠 11 日目）であり、臨床曝露量¹⁴⁾の約 1.9 倍（ラット）及び約 3.8 倍（ウサギ）であった。

ラットを用いた皮下経路における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では、F₁ 出生児の主な毒性所見として腎臓系球体傷害に関連する所見が認められ、F₁ 出生児の発育に対する無毒性量は 3 mg/kg 未満と判断された。ラット出生児に認められた腎臓系球体傷害について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する予定である、と申請者は説明している。

また、申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のよう

に説明している。

本薬投与による催奇形性は認められなかったものの、本薬を妊娠動物へ投与した場合に、胚・胎児死亡、骨格変異の増加等が認められた。以上より、本薬は胚・胎児発生に有害な影響を及ぼす可能性が考えられることから、当該内容について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本薬を投与しないことが望ましい旨を注意喚起する。また、本薬を雌へ投与した場合に初期胚発生への影響が認められたことから、妊娠可能な女性には本薬投与中及び最終投与後 3 カ月間¹⁵⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨を、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する。

¹⁴⁾ PPK 解析（6.2.4 参照）に基づき、低リスク MDS 患者に本薬 1.75 mg/kg を Q3W で投与した際の定常状態における AUC_{0-504h} は 6,468 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と予測された。

¹⁵⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本薬のヒトでの半減期（幾何平均値：14.1 日）（6.2.4 参照）の 5 倍を超える期間に基づき設定された。

表 22 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見*3	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)	皮下	雄：交配 28 日前～剖検前日 雌：交配 15 日前～妊娠 3 日 (Q2W)	0*2、1、3、15	親動物 15：後肢腫脹、後肢運動障害、握力反射低下・消失 (雌) 初期胚発生 15：黄体数・着床数・生存胚数低値	親動物 (一般毒性)：15 (雄)、3 (雌) 親動物 (生殖能)：15 (雄)、3 (雌) 受胎能・初期胚発生：3	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (Sprague Dawley)	皮下	1、15 及び 29 日*1	0*3、15	親動物 15：血中 FSH 低値、卵巣・子宮重量低値 初期胚発生 15：着床前胚損失率高値、着床数・生存胚数低値 3 回目投与後の無処置雄との交配において異常なし	—	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌ラット (Sprague Dawley)	皮下	妊娠 3 日及び 10 日 帝王切開：妊娠 21 日	0*2、5、15、30	母動物 ≥5：子宮重量低値*4 30：後足趾及び後肢変色、後肢運動障害・腫脹・握力反射低下・指湾曲、円背位*5、脱水*5、体重増加量低値*6、腎臓周囲嚢胞*7、妊娠母動物数低値*6 胚・胎児発生 ≥15：胎児重量低値 30：同腹胎児数・生存胎児数低値、吸収胚数・着床後胚損失率高値 15：非対称性胸骨中心有胎児数・同腹胎児数高値*8	母動物 (一般毒性及び生殖能)：30 胚・胎児発生：5	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 4 日及び 11 日 帝王切開：妊娠 29 日	0*2、5、20、40	母動物 ≥20：眼瞼腫脹、眼充血、体重・体重増加量・摂餌量低値、糞便量減少、子宮重量低値 40：削瘦、流涙、結膜発赤、眼瞼下垂、赤色尿、泌尿生殖器・口周囲・顔面腫脹、前肢運動障害、歩行異常、注射部位落屑 胚・胎児発生 ≥20：胎児体重低値、胚吸収有母動物数高値 40：同腹胎児数・生存胎児数低値、吸収胚数・着床後胚損失率高値、舌骨・胸骨分節骨格変異*8 有同腹胎児数・胎児数・同腹胎児発生率高値、前肢指骨骨化部位数低値*8	母動物 (一般毒性及び生殖能)：5 胚・胎児発生：5	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Sprague Dawley)	皮下	母動物：妊娠 6、20 及び妊娠 20 日の 14 日後 (3 回投与)	0*3、3、10、30	【母動物】 所見なし 【F1 出生児】 ≥3：体重低値、腎臓膜性増殖性糸球体腎炎・尿管萎縮・形成不全・血管拡張・出血	母動物 (一般毒性)：30 母動物 (生殖能)：30 F1 出生児 (一般毒性)：<3	4.2.3.5.3-1

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見*3	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
						F ₁ 出生児 (生殖能) : 30	

*1 : 2 回目投与後及び3 回目の投与後 14 日目に無処置雄と交配、*2 : 10 mmol/L TBS (pH 7.2)、*3 : 9% ショ糖及び 0.02% ポリソルベート 80 含有 10 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 6.3~6.7)、*4 : 30 mg/kg では胚・胎児死亡の増加に起因し、当該所見は観察されなかった、*5 : 軽度かつ一過性であることから、毒性学的意義は低いと判断された、*6 : 生存胎児数又は胎児体重の低値に関連した二次的な影響であり、母動物に対する毒性を示すものではないと判断された、*7 : 機能的な異常は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された、*8 : 変異所見

5.6 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いて皮下経路における反復投与毒性試験が実施された (表 23)。幼若動物に対する特有の毒性所見として、局所腫脹に起因すると考えられる後肢運動障害、骨塩量及び骨密度の低下及び造血器悪性腫瘍の発生が認められた。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験における無毒性量は、一般毒性について 1 mg/kg 未満、生殖能について雄で 1 mg/kg 及び雌で 1 mg/kg 未満と判断された。

骨への影響について、①骨折や骨への影響に関連する運動障害等の機能的異常は認められなかったこと、②骨への影響に関連する病理学的所見も認められなかったことから毒性学的意義は低いと考える。また、免疫フェノタイピング検査において、本薬投与により、T 細胞、B 細胞及び NK 細胞数の上昇が認められたが、免疫活性に関連する異常所見が認められないことから毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

表 23 幼若動物を用いた毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見*3	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 幼若 ラット (Sprague Dawley)	皮下	生後 7 日 ~ 91 日 (Q2W 、7 回投 与) + 回復 18 週間	0*1、1、3、 10	<p><u>死亡例</u> 10 : 1/52 例 (雌) 後肢腫脹・発赤、後肢歩行異常・運動障害</p> <p><u>生存例</u> ≥1 : 赤血球数・Hb・HCT 高値、尿中 Lipocalin-2・TIM-1 高値、心臓重量低値、腎臓膜性増殖性糸球体腎炎 (雌雄)、後肢腫脹*2・運動障害*2、骨面積増加、骨塩量低値、交尾率低下、尿中蛋白低値、腎臓重量低値、副腎皮質出血・うっ血・凝固壊死・線維増生・線維化*2 (雌) ≥3 : 尿中アルブミン/Cre 比高値、腎臓尿管萎縮/髄質尿管細管低形成、腎臓慢性進行性腎症発現頻度・重症度増加、腎臓皮質尿管鉍質沈着、胃腺胃粘膜鉍質沈着 (雌雄)、後肢腫脹・運動障害*2、血小板数低値、白血球数・リンパ球数高値、血中総蛋白・アルブミン低値、交尾率低下、尿中蛋白低値、骨面積増加、骨塩量低値、大腿骨骨幹端骨密度減少 (雄)、MCH 低値、副腎髄質凝固壊死 (雌) 10 : MCV 低値、RDW 高値、血中尿素窒素高値、大腿骨骨幹骨密度減少、腎臓髄質尿管拡張 (雌雄)、後肢赤色化、体重・体重増加量・摂餌量低値、包皮分離遅延、運動性・歩行スコア低下、体温低下、MCH 低値、前肢腫脹、中足骨慢性炎症・線維化・軟骨化生・骨膜新生骨形成 (雄)、血小板数低値、大腿骨骨幹端骨密度減少、肝臓重量低値 (雌)</p> <p>免疫フェノタイピング ≥3 : 血中 CD45 陽性リンパ球数・NK 細胞数・B 細胞数・T 細胞数・ヘルパー T 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数高値 (雌雄)</p> <p>回復期間中</p>	<p>一般毒性 : <1</p> <p>生殖能 : 1 (雄)、 <1 (雌)</p>	4.2.3.5.4-2

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見*3	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				<u>死亡例</u> 3 : 1/52 例 (雌)、後肢腫脹・発赤、後肢歩行異常・運動障害 <u>生存例</u> ≥1 : 腎臓膜性増殖性糸球体腎炎、腎臓皮質尿細管鉍質沈着 (雌雄)、後肢腫脹、腎臓尿細管萎縮/髓質尿細管低形成、胃腺胃粘膜鉍質沈着 (雄)、後肢運動障害*2、副腎皮質線維増生・線維化 (雌) ≥3 : 後肢運動障害、尿中蛋白・アルブミン/Cre 比高値、腎臓皮質尿細管鉍質沈着 (雌雄)、血中総蛋白・アルブミン低値、腎臓慢性進行性腎症重症度増加 (雄)、腎臓髓質尿細管拡張、胃腺胃粘膜鉍質沈着 (雌) 10 : 腎臓髓質尿細管拡張 (雄)、尿中 TIM-1 高値、腎臓尿細管萎縮/髓質尿細管低形成 (雌) その他所見回復性あり <u>造血器悪性腫瘍</u> 10 : リンパ球性白血病 : 1 例、顆粒球性白血病 : 1 例 (雄)、悪性リンパ腫 : 1 例 (雌)		

*1 : 10 mmol/L TBS (pH 7.2) 、*2 : 3 mg/kg の雌を除く

5.7 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において本薬の皮下投与による局所刺激性が評価され、局所刺激性は認められなかった。

5.8 その他の毒性試験

5.8.1 腎毒性試験

5/6 腎摘出、UUL 又は偽手術を施したラットに、本薬又は RAP-536⁴⁾ を反復投与し、腎機能が低下した条件における本薬の腎臓に対する影響が評価された (表 24)。その結果、5/6 腎摘出モデルでは、偽手術群及び UUL モデルと比較して、本薬及び RAP-536 投与群で糸球体及び尿細管傷害の悪化が認められた。

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、抗ルスパテルセプト抗体が存在しない条件においても糸球体傷害が認められたことから、糸球体への影響は本薬の直接作用による可能性があるが、その発現機序は現時点で不明である。臨床試験における腎機能障害に関連する有害事象の発現率は対照群と比較して本薬投与群でわずかに高い傾向が認められているものの (7.R.3.4 参照)、腎機能障害に関連する重篤な有害事象の発現例数は限られていることから、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。なお、腎傷害モデルを用いた試験において、腎機能が低下した条件では本薬の糸球体傷害性が悪化する可能性が示唆されていることを考慮し、腎機能に対する本薬の影響に関するヒトにおける安全性については、「7.R.3.4 腎機能障害」の項に記載する。

表 24 腎毒性試験

試験系	試験方法	試験成績*2	添付資料 CTD
ラット 5/6 腎摘出又は UUL モデ ル	ラット 5/6腎摘出 又は UUL モデル に本薬 0*1、0.5、 5 又は RAP-536 (10 mg/kg) を Q2W で 13 週間 皮下投与	<p>【5/6 腎摘出モデル】 <u>本薬投与群：</u> ≥0.5：尿中アルブミン・osteopontin 高値、腎臓糸球体肥大、細胞密度増加・メ サンギウム基質増加・傍上皮肥大・過形成・メサンギウム融解程度上昇、腎臓 糸球体硝子体蓄積・上皮性半月体形成・ポーマン嚢肥厚・ポーマン腔拡張・萎 縮発現頻度・程度上昇、腎臓尿細管拡張・好塩基性化・間質性線維増殖・線維 化・単核炎症性細胞浸潤発現頻度・程度上昇、糸球体及び尿細管間質 Smad2 タ ンパク・αSMA 免疫染色性増加 5：尿中 TIM-1 高値</p> <p><u>RAP-536 投与群：</u> 10：尿中アルブミン・osteopontin 高値、腎臓糸球体肥大、細胞密度増加・メサン ギウム基質増加・傍上皮肥大・過形成・メサンギウム融解程度上昇、腎臓糸球 体硝子体蓄積・上皮性半月体形成・ポーマン嚢肥厚・ポーマン腔拡張・萎縮発 現頻度・程度上昇、腎臓尿細管拡張・好塩基性化・間質性線維増殖・線維化・ 単核炎症性細胞浸潤発現頻度・程度上昇、糸球体及び尿細管間質 Smad2 タンパ ク・αSMA 免疫染色性増加</p> <p>【UUL モデル】 <u>本薬投与群：</u> 尿中 lipocalin-2 高値</p> <p><u>RAP-536 投与群：</u> 尿中 lipocalin-2 高値</p>	4.2.3.7.3-1 参考

*1：10 mmol/L クエン酸緩衝液、*2：腎臓に関連する主な所見のみ記載

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 脳脈絡叢への影響について

申請者は、本薬のカニクイザルへの反復投与において、臨床曝露量¹⁴⁾未満で認められた脳脈絡叢の異常所見及び当該毒性所見に関するヒトにおける安全性について、以下のように説明している。

脳脈絡叢の免疫組織化学的検査により間質の補体 (C3) 顆粒の増加が認められ、泡沫状マクロファージによる補体成分の処理の増加を示唆するものと考えられる。脈絡叢の泡沫状マクロファージ浸潤は、PEG 含有製剤への曝露により認められるが、脈絡叢の機能に影響を及ぼさず有害所見ではないと考えられている (Toxicol Pathol 2018; 46: 616-35)。本薬投与による脳脈絡叢の病変は軽度な変化であり、カニクイザルを用いた反復投与試験で脳脈絡叢異常に関連する毒性所見は認められていない。さらに、臨床試験において、精神神経系障害に係る有害事象として頭痛及び浮動性めまいが複数例に認められているものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な精神神経系障害に係る有害事象は認められていない (7.R.3.2 参照)。以上を踏まえると、脳脈絡叢の異常所見について毒性学的意義は低く、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

カニクイザルで認められた脈絡叢の異常所見について、上記の申請者の説明を了承した。しかしながら、臨床試験において精神神経障害に関連する有害事象が発現していることから、当該毒性所見に関するヒトにおける安全性については、「7.R.3.2 精神神経障害」の項で議論する。

5.R.2 小児への影響について

申請者は、本薬を幼若動物へ反復投与した場合に認められた後肢運動障害、骨密度低下及び造血器悪性腫瘍の発生について、以下のように説明している。

後肢運動障害については有害性を有するが、骨密度低下は関連する毒性所見が認められていないことから有害性は低いと考える。また、造血器悪性腫瘍の発生について、本薬投与との関連は現時点で不明であるものの、添付文書において幼若動物を用いた毒性試験において造血器悪性腫瘍が認められた旨を注意喚起する。さらに、本申請は成人のみを対象としたものであるが、当該毒性試験において造血器腫瘍が認められたこと等を考慮し、本邦の製造販売後に当該事象の発現状況について情報収集を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本申請では成人のみを対象としたものであるが、今後、本薬を小児に適用を拡大する場合には、小児を対象とした臨床試験において後肢運動障害及び骨量低下に対するモニタリングを実施する等、安全性の面から配慮が必要であると考え。また、造血器悪性腫瘍については、当該事象の発現リスクと本薬の有益性を十分考慮した上で、本薬の適応の可否を慎重に検討する必要があると考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

今般の申請で提出された臨床試験において使用された製剤は表 25 のとおりであり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された。なお、製法 C 及び申請製法の製剤は同一の処方である。

表 25 各臨床試験で使用された製剤

製剤の製法 (2.2.3 参照)	試験名
製法 A	海外第 I 相試験 (02 試験)、海外第 II 相試験 (03 試験及び 05 試験)
製法 B	海外第 II 相試験 (03 試験及び 05 試験)
製法 C	国際共同第 III 相試験 (002 試験)、海外第 III 相試験 (001 試験)
申請製法	国内第 II 相試験 (003 試験)、国際共同第 III 相試験 (002 試験)

ヒト血清中の本薬の定量は ELISA 法により行われた (定量下限 : 50¹⁶⁾ 又は 100¹⁷⁾ ng/mL)。また、ヒト血清中の①抗ルスパテルセプト抗体及び②抗ルスパテルセプト中和抗体の検出は、それぞれ①ECL 法及び②ELISA 法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

MDS 患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

¹⁶⁾ 02 試験、03 試験、05 試験及び 001 試験における定量下限

¹⁷⁾ 002 試験及び 003 試験における定量下限

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 003 試験<2019年6月~実施中 [データカットオフ日 : 2022年7月1日] >)

赤血球輸血非依存の低リスク MDS 患者 21 例 (PK 解析対象は 19 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 1.0 mg/kg¹⁸⁾ を Q3W で皮下投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

初回投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{21day} (幾何平均値 (幾何変動係数%)) は、それぞれ 5.713 (29.27) µg/mL 及び 94.28 (29.31) µg·day/mL であり、t_{max} (中央値 (最小値, 最大値)) は 7.921 (2.884, 13.75) day であった¹⁹⁾。

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 03 試験<2013年1月~2018年10月>)

低リスク MDS 患者²⁰⁾ 116 例 (PK 解析対象は 116 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 3 週間として、本薬 0.125~1.75 mg/kg²¹⁾ を Q3W で最大 5 サイクル皮下投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

初回投与時における本薬の PK パラメータは表 26 のとおりであった。本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

初回投与時に対する 4 回目投与時における用量補正したトラフ濃度の比は 1.47 であった。

表 26 本薬の PK パラメータ

	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} * (day)	AUC _{21day} (µg·day/mL)
用量漸増コホート	0.125	3	0.64 (34.9)	10 (7, 14)	9.29 (32.2)
	0.25	3	0.96 (93.0)	7 (6, 9)	12.6 (95.0)
	0.5	3	2.33 (27.2)	10 (7, 15)	36.9 (4.2)
	0.75	6	3.76 (42.3)	7 (7, 8)	51.8 (35.9)
	1.0	3	4.35 (12.9)	7 (6, 9)	62.5 (25.2)
	1.33	6	7.46 (14.6)	8 (6, 14)	113 (17.0)
	1.75	3	9.66 (7.52)	7 (6, 7)	138 (1.1)
拡大コホート 1	1.0	31	5.80 (26.2)	7 (5, 10)	78.8 (25.8)
拡大コホート 2	1.0	49	5.86 (24.8)	7 (6, 21)	83.5 (27.1)
拡大コホート 3	1.0	9	4.85 (37.1)	7 (7, 11)	67.8 (33.8)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、* : 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

03 試験、04 試験²²⁾、ACE-536-B-THAL-001 試験²³⁾ 及び 001 試験において、心電図測定時点の血清中本薬濃度が測定可能であった 638 例のデータに基づき、血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線

¹⁸⁾ 開始用量は 1.0 mg/kg とされ、1.75 mg/kg まで増量することが可能とされた。

¹⁹⁾ 頻回採血を実施した 9 例の血清中本薬濃度を用いて、ノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出した。

²⁰⁾ ①用量漸増コホート及び拡大コホート 1、②拡大コホート 2 並びに③拡大コホート 3 において、それぞれ①血清 EPO 濃度が 500 U/L 超の患者、又は 500 U/L 以下の場合には ESA が不応、不耐容又は適応とならない患者、②RS 陽性で ESA の投与期間が 4 週間未満かつ血清 EPO 濃度が 200 U/L 以下の患者、又は RS 陰性の患者、及び③ベースラインの血清 EPO 濃度が 500 U/L 以下であり、ESA の前治療歴のない RS 陰性の患者が対象とされた。

²¹⁾ 拡大コホートでは、初回投与時の用量は 1.0 mg/kg とされ、1.75 mg/kg まで増量することが可能とされた。

²²⁾ βサラセミア患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

²³⁾ βサラセミア患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血清中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との間に明確な関連は認められなかった。

上記の結果等から、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低い、と申請者は説明している。

6.2.4 PPK 解析

03 試験及び 001 試験で得られた本薬の PK データ (260 例、2,403 測定時点)²⁴⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0)。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL/F 及び②V1/F に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性別、血清 EPO 濃度、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、赤血球輸血量、原薬の製造工程と剤形、鉄キレート剤の併用、RS の状態、皮下注射部位、抗ルスパテルセプト抗体、腎機能障害²⁵⁾ 及び肝機能障害²⁶⁾、並びに②体重、年齢、性別、血清 EPO 濃度、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、赤血球輸血量、原薬の製造工程と剤形、RS の状態、皮下注射部位、腎機能障害²⁵⁾ 及び肝機能障害²⁶⁾ が検討された。その結果、本薬の①CL/F 及び②V1/F に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、年齢及びアルブミン、並びに②体重及びアルブミンが選択された。当該共変量が本薬の PK パラメータに及ぼす影響は限定的であったこと²⁷⁾ から、当該共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

また、03 試験、001 試験、002 試験及び 003 試験で得られた本薬の PK データ (454 例、4,031 測定時点)²⁸⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.3)。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1 コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL/F 及び②V1/F に対する共変量として、それぞれ①人種、年齢、体重、IPSS-R に基づくリスク分類、RS の状態、血清 EPO 濃度、赤血球輸血量、Hb、AST、総ビリルビン、アルブミン、肝機能

²⁴⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。体重: 76.3 (46.0, 124) kg、年齢: 72 (27, 95) 歳、性別 (男性 159 例、女性 101 例)、血清 EPO 濃度: 138 (9.8, 2,450) U/L、AST: 21.0 (7.00, 96.0) U/L、総ビリルビン: 14.0 (4.00, 68.0) $\mu\text{mol/L}$ 、アルブミン: 44.0 (31.0, 52.6) g/L、輸血量: 15.1 (0, 43.4) Unit/24 weeks、原薬の製造工程と剤形 (25 mg ██████████ (製法 A 及び製法 B) 58 例、50 mg ██████████ (製法 B) 49 例、25 又は 75 mg ██████████ (製法 C) 153 例)、鉄キレート剤の併用 (併用 100 例、非併用 160 例)、RS の状態 (陽性 216 例、陰性 30 例、不明 14 例)、皮下注射部位 (腕、腹部、大腿、複数部位又は欠測のいずれかであり、それぞれの例数は時点ごとに異なる)、腎機能障害 (正常 70 例、軽度 134 例、中等度 56 例)、肝機能障害 (正常 154 例、軽度 82 例、中等度 23 例、重度 1 例) 及び ALT: 23.5 (5.00, 190) U/L

²⁵⁾ eGFR (mL/min/1.73m^2) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

²⁶⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

²⁷⁾ ①体重、②年齢及び③アルブミンについて、中央値の患者に対する 5 及び 95% タイル値の患者における CL/F の比は、それぞれ①0.78 及び 1.25、②1.17 及び 0.93、並びに③1.27 及び 0.88 であった。また、①体重及び②アルブミンについて、中央値の患者に対する 5 及び 95% タイル値の患者における V1/F の比は、それぞれ①0.75 及び 1.29 並びに②1.13 及び 0.94 であった。

²⁸⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。人種 (白人 353 例、黒人又はアフリカンアメリカン 3 例、アジア人 38 例、その他 60 例)、年齢: 72 (27, 95) 歳、体重: 74 (33, 124) kg、IPSS-R に基づくリスク分類 (Very Low 37 例、Low 298 例、Intermediate 103 例、High 13 例、Very High 1 例、欠測 2 例)、RS の状態 (陽性 350 例、陰性 93 例、不明 11 例)、血清 EPO 濃度: 106 (7.8, 2,920) U/L、赤血球輸血量: 12.1 (0, 43.4) Unit/24 weeks、Hb: 8.1 (4.7, 11.0) g/dL、AST: 19.0 (6.00, 96.0) U/L、総ビリルビン: 0.819 (0.175, 3.98) mg/dL、アルブミン: 44 (31, 54) g/L、肝機能障害 (正常 299 例、軽度 124 例、中等度 30 例、重度 1 例)、eGFR: 79.3 (29.1, 162) mL/min、ESA 治療歴の有無 (あり 200 例、なし 254 例)、抗ルスパテルセプト抗体 (陰性 387 例、投与前陽性 19 例、投与後陽性 35 例、欠測 13 例)

障害²⁶⁾、eGFR、ESA 治療歴の有無及び抗ルスパテルセプト抗体、並びに②人種、年齢、体重、IPSS-R に基づくリスク分類、RS の状態、血清 EPO 濃度、赤血球輸血量、Hb、AST、総ビリルビン、アルブミン、肝機能障害²⁶⁾、eGFR 及び ESA 治療歴の有無が検討された。その結果、本薬の①CL/F 及び②V1/F に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、年齢、アルブミン、eGFR 及び ESA 治療歴の有無、並びに②体重及びアルブミンが選択された。当該共変量が本薬の PK パラメータに及ぼす影響は限定的²⁹⁾であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

また、上記の PPK 解析に基づき、MDS 患者に本薬を投与した場合における $t_{1/2}$ （幾何平均値（幾何変動係数%））は 14.1（31.7）日と推定された。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

002 試験の結果に基づき、本薬の曝露量³⁰⁾（第 1～24 週における時間平均 AUC）と RBC-TI（赤血球輸血を必要としない状態（赤血球輸血非依存））の達成率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。

その結果、開始用量 1.0 mg/kg から増量を行わなかった患者において、本薬の曝露量の増加に伴い、RBC-TI の達成率が上昇する傾向が認められた。また、開始用量 1.0 mg/kg から増量（1.0～1.75 mg/kg）を行った患者を含む試験全体集団において、本薬の曝露量と RBC-TI の達成率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

002 試験の結果に基づき、①本薬が増量不可とされた第 1～6 週及び②本薬が増量可能とされた期間を含む第 1～48 週において、本薬の曝露量³⁰⁾（有害事象発現時の AUC）と Grade 3 以上の有害事象、用量調節（減量、休薬又は投与中止）に至った有害事象、疲労、無力症、高血圧、骨痛、関節痛及び浮動性めまいとの関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。

その結果、上記①の期間において、本薬の曝露量と上記の事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。また、上記②の期間において、本薬の曝露量の増加に伴い用量調節に至った有害事象、疲労、無力症の発現率が減少する傾向が認められたが、本薬の曝露量と Grade 3 以上の有害事象、高血圧、骨痛、関節痛及び浮動性めまいの発現率との間に明確な関連は認められなかった。

²⁹⁾ ①体重、②年齢、③アルブミン及び④eGFR について、中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者における CL/F の比は、それぞれ①0.781 及び 1.36、②1.13 及び 0.926、③1.21 及び 0.863 並びに④0.922 及び 1.09 であった。ESA 治療歴の有無について、治療歴のない患者に対する治療歴がある患者における CL/F の比は 1.14 であった。また、①体重及び②アルブミンについて、中央値の患者に対する 5 及び 95%タイル値の患者における V1/F の比は、それぞれ①0.759 及び 1.40 並びに②1.10 及び 0.931 であった。

³⁰⁾ 03 試験、001 試験、002 試験及び 003 試験で得られた本薬の PK データに基づき実施された PPK 解析（6.2.4 参照）により推定された。

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

- 本薬はタンパク製剤であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えること
- PPK 解析 (6.2.4 参照) により、腎機能及び肝機能の程度別に本薬の曝露量を推定した結果は下記のとおりであり、腎機能障害及び肝機能障害の程度によらず本薬の曝露量は同程度であったこと
 - 腎機能が正常な患者 (161 例)、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害³¹⁾ を有する患者 (それぞれ 199、87 及び 1 例) における定常状態の AUC (幾何平均値 (幾何変動係数%)) は、それぞれ 139 (36.3)、158 (36.2)、178 (36.3) 及び 128³²⁾ $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であった。
 - 肝機能が正常な患者 (299 例)、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害²⁶⁾ を有する患者 (それぞれ 124、30 及び 1 例) における定常状態の AUC (幾何平均値 (幾何変動係数%)) は、それぞれ 158 (36.9)、147 (38.0)、147 (38.3) 及び 163³²⁾ $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であった。

6.2.7 本薬の PK の国内外差

国内第 II 相試験 (003 試験) 及び海外第 II 相試験 (03 試験) において、初回投与時における本薬の C_{max} 及び $\text{AUC}_{21\text{day}}$ に明確な差異は認められなかったこと (6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照) 等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていない、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 抗ルスパテルセプト抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗ルスパテルセプト抗体の発現状況は、国内第 II 相試験 (003 試験)、国際共同第 III 相試験 (002 試験)、海外第 I 相試験 (02 試験)、海外第 II 相試験 (03 試験及び 05 試験)、海外第 III 相試験 (001 試験) において検討された。①002 試験、②03 試験及び 05 試験、並びに③001 試験で本薬が投与された患者において、それぞれ①10/178 例 (5.6%)、②12/107 例 (11.2%) 及び③11/153 例 (7.2%) で本薬投与後に抗ルスパテルセプト抗体が検出された。このうち、①9 例 (5.1%)、②4 例 (3.7%) 及び③5 例 (3.3%) で抗ルスパテルセプト中和抗体が検出された。なお、003 試験及び 02 試験では、本薬投与後に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。

申請者は、検体中の本薬が抗ルスパテルセプト抗体の測定に及ぼす影響について、以下のよう説明している。

抗ルスパテルセプト抗体の測定法 (6.1 参照) において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は、血清中抗ルスパテルセプト抗体濃度に応じ (i) 0.1 又は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ³³⁾ 及び (ii) 1 又は

³¹⁾ eGFR (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

³²⁾ 個別値

³³⁾ 02 試験における、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値 (陽性対照 0.5 及び 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して、それぞれ 0.1 及び 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

25 µg/mL³⁴⁾であった。当該方法が使用された臨床試験で得られた多くの検体中本薬濃度はそれぞれ(i) 0.1 及び(ii) 1 µg/mL 超であったこと³⁵⁾を考慮すると、検体中の本薬が抗ルスパテルセプト抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できないと考える。

また、申請者は、抗ルスパテルセプト抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本申請で提出した第Ⅲ相試験である 002 試験及び 001 試験において、本薬が申請用法・用量で投与された患者における抗ルスパテルセプト抗体陽性例及び陰性例での血清中本薬濃度は表 27 のとおりであり、抗ルスパテルセプト抗体が陰性の患者と比較して、陽性の患者では血清中本薬濃度が低値を示す傾向が認められた。しかしながら、臨床試験で用いられた抗ルスパテルセプト抗体の測定法では、検体中に共存する本薬が抗ルスパテルセプト抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性が否定できないこと等を考慮すると、抗ルスパテルセプト抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考えられる。

表 27 抗ルスパテルセプト抗体陽性例及び陰性例における血清中本薬濃度*

試験名	測定時点	抗ルスパテルセプト抗体陽性例		抗ルスパテルセプト抗体陰性例	
		例数	血清中本薬濃度 (µg/mL)	例数	血清中本薬濃度 (µg/mL)
002	第 4 週目投与前	3	2.24 (34.4)	135	3.26 (43.0)
	第 16 週目投与前	3	0.351 (1,224.5)	118	4.84 (55.8)
	第 22 週目投与前	4	0.306 (462.2)	107	5.31 (49.5)
	第 25 週目投与前	1	0.131	15	5.46 (44.7)
	第 37 週目投与前	3	0.586 (797.8)	31	5.10 (53.1)
	第 49 週目投与前	2	0.057、1.867	20	6.06 (35.8)
001	第 4 週目投与前	8	0.740 (469.4)	132	2.74 (57.8)
	第 10 週目投与前	1	0.913	136	3.76 (77.7)

幾何平均値(幾何変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値) *: 血清中濃度は投与量により補正し、1 mg/kg を投与した場合の血清中濃度として算出した

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて、抗ルスパテルセプト抗体が陽性の患者数は限定的であったことを考慮すると、現時点において、抗ルスパテルセプト抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、抗ルスパテルセプト抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 28 に示す国内第Ⅱ相試験 1 試験、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅰ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 2 試験が提出された。

³⁴⁾ 003 試験、002 試験、03 試験、05 試験及び 001 試験における、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値(陽性対照 0.5 及び 16 µg/mL に対して、それぞれ 1 及び 25 µg/mL)

³⁵⁾ 上記(i)の方法が使用された臨床試験において、本薬 0.125 mg/kg を単回投与することとされた用量レベルの第 71 日目を除き、抗ルスパテルセプト抗体採取時点における検体中本薬濃度の中央値は 0.1 µg/mL を上回った。また、上記(ii)の方法が使用された臨床試験において、03 試験、05 試験及び 001 試験における最終投与 84 日後を除き、抗ルスパテルセプト抗体採取時点における検体中本薬濃度の中央値は 1 µg/mL を上回った。

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	003	II	赤血球輸血非依存の低リスク MDS 患者	21	本薬 1.0 mg/kg Q3W で開始し、その後は 0.45～1.75 mg/kg Q3W で皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	002	III	赤血球輸血依存で、ESA による治療歴のない低リスク MDS 患者	①178 ②178	①本薬群：本薬 1.0 mg/kg Q3W で開始し、その後 0.45～1.75 mg/kg Q3W で皮下投与 ②EPO α 群：EPO α 450 IU/kg QW で開始し、その後は 337.5～1,050 IU/kg QW で皮下投与	有効性 安全性
	海外	001	III	赤血球輸血依存で、ESA に対して不応、不耐容又は不適格、かつ RS 陽性の低リスク MDS 患者	①153 ②76	①本薬 1.0 mg/kg 又は②プラセボを Q3W で開始し、その後は 0.45～1.75 mg/kg で皮下投与	有効性 安全性
参考	海外	02	I	健康成人	32	本薬 0.0625、0.125 及び 0.25 mg/kg 又はプラセボを Q2W で 2 回皮下投与	安全性 PK
		03	II	低リスクの MDS 患者	116 ①27 ②89	①用量漸増コホート：本薬 0.125～1.75 mg/kg Q3W で皮下投与 ②用量拡大コホート：本薬 1.0 mg/kg Q3W で開始し、その後は 0.5～1.75 mg/kg Q3W で皮下投与	有効性 安全性
		05	II	03 試験を完了した MDS 患者	75	03 試験の最終投与量又は本薬 1.0 mg/kg Q3W で開始し、0.125～1.75 mg/kg Q3W で皮下投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 003 試験<2019 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 7 月 1 日] >)

赤血球輸血非依存³⁶⁾の低リスク MDS³⁷⁾患者 (目標症例数 : 20 例³⁸⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 16 施設で実施された。なお、本試験では RS の状態 (RS 陽性又は陰性)³⁹⁾にかかわらず患者を組み入れることとされた。

用法・用量は、本薬 1.0 mg/kg を開始用量として Q3W で皮下投与し、目標 Hb 濃度 (10.0～12.0 g/dL) を達成するよう 0.45～1.75 mg/kg Q3W の範囲で調節⁴⁰⁾することとされ、投与中止基準に該当しない限

³⁶⁾ 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 Hb 濃度 (2 回測定 of 平均値) が 10.0 g/dL 未満の貧血症状を有する患者

³⁷⁾ IPSS-R (Blood 2012; 120: 2454-65) によるリスク分類の Very Low、Low 又は Intermediate リスクに該当し、WHO 分類改訂第 4 版に基づき MDS と診断され、骨髄中の芽球割合が 5% 未満の患者

³⁸⁾ 主要評価項目とされた HI-E の達成割合が 10% 以下であることを帰無仮説とし、本薬の HI-E の達成割合を 45% と仮定して、有意水準片側 0.025、検出力 95% として目標症例数が算出された。なお、本薬の HI-E の達成割合は、海外第 II 相試験において、HI-E を達成した患者割合 [95%CI] (%) が 63 [48, 76] であったこと (Lancet Oncol 2017; 18: 1338-47) に基づき設定された。

³⁹⁾ 骨髄中の RS が赤血球前駆細胞の 15% 以上 (ただし、SF3B1 遺伝子変異を有する場合は骨髄中の RS が赤血球前駆細胞の 5% 以上) の場合を RS 陽性、それ以外の場合を RS 陰性と定義された。

⁴⁰⁾ 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 1.75 mg/kg の順で漸増することとされた。

り 24 週間投与することとされた。また、それ以降は 24 週ごとに有効性及び原疾患の状態を評価し、投与継続の基準⁴¹⁾ を満たした患者については投与を継続することとされた。

また、本試験では、治験担当医師の判断により、赤血球輸血を実施することが可能とされたが、輸血実施に係る基準は設定されていなかった。

本試験に登録された 21 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、24 週間以内に IWG2006 基準 (Blood 2006; 108: 419-25) に基づく HI-E (赤血球輸血を受けることなく、連続 8 週間以上、Hb 濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上の増加) を達成した患者の割合⁴²⁾ [95%CI] (%) は、47.6 [25.7, 70.2] (10/21 例) (閾値を 10% とした正確二項検定、 $p < 0.0001$) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 42 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 002 試験<2019 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 8 月 31 日] >)

赤血球輸血依存⁴³⁾ で、ESA による治療歴のない低リスク MDS^{37), 44)} 患者 (目標症例数 : 350 例⁴⁵⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を EPO α (MDS に伴う貧血に対して本邦適応外) と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、142 施設で実施された。なお、本試験では RS の状態 (RS 陽性又は陰性)³⁹⁾ にかかわらず患者を組み入れることとされた⁴⁶⁾。

用法・用量は、本薬群では、本薬 1.0 mg/kg を開始用量として Q3W で皮下投与し、目標 Hb 濃度 (10.0～12.0 g/dL) を達成するよう 0.45～1.75 mg/kg Q3W の範囲で調節⁴⁰⁾ することとされた。EPO α 群では、EPO α 450 IU/kg を開始用量として QW で皮下投与し、目標 Hb 濃度 (10.0～12.0 g/dL) を達成するよう 337.5～1,050 IU/kg QW の範囲で調節することとされた。いずれの投与群においても投与中止基準に該当

41) 次の①及び②をいずれも満たすこととされた。①各評価時点の直近 12 週間以内に連続 8 週間以上 Hb 濃度がベースラインより 1.5 g/dL 以上の増加を達成、及び②IWG 基準 (Blood 2006; 108: 419-25) に基づく病勢進行が認められていない。

42) 低リスク MDS 患者を対象とした DAR の海外第Ⅲ相試験における HI-E の達成割合 (%) [95%CI] が 14.7 [7.6, 24.7] であったこと (Leukemia 2017; 31: 1944-50) から、95%CI の下限値に基づき、003 試験の HI-E の達成割合の閾値は 10% と設定された。

43) 無作為化前 8 週間の赤血球輸血量が 2～6 単位の患者が対象とされた。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 Hb 濃度が 9.0 g/dL 以下 (貧血症状がある場合) 又は Hb 濃度が 7.0 g/dL 以下 (貧血症状がない場合) でなければならないとされた。また、無作為化前の最後の赤血球輸血実施後の Hb 濃度が 11.0 g/dL 未満の患者が対象とされた。

44) 血清 EPO 濃度が 500 U/L 未満の患者が組入れ対象とされた。

45) 主要評価項目とされた 24 週間以内に連続 12 週間以上の RBC-TI を達成し、かつ平均 Hb 濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者の割合を本薬群 36%、EPO α 群 20% とそれぞれ仮定し、有意水準片側 0.025、検出力 90% とし目標症例数が算出された。なお、本薬及び EPO α の治療反応割合は 03 試験、05 試験及び低リスク MDS 患者を対象とした EPO α の海外第Ⅲ相試験に基づき設定された (Leukemia 2018; 32: 2648-58 等)。

46) RS の状態別の治療効果をより正確に評価するために、RS 陽性患者が確実に組み入れられるよう、002 試験開始時には RS 陽性の患者が無作為化する患者の 40%以上 60%以下となるよう組み入れることとされた。しかしながら、試験実施途中の患者の組入れ状況のモニタリングにより、無作為化された患者の約 70%が RS 陽性であった。試験期間を通じて RS 陰性の患者の割合が約 30%で安定していたこと、試験計画当初の RS 陰性患者の割合の下限 (40%) よりもわずかに低いのみであり、データの解釈に影響はないと考え、治験実施計画書改訂第 Ⅲ 版 (20 年 月 日付け) において、RS 陽性の組入れ割合に関する規定は削除された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 42 日以内の死亡は、本薬群 11/178 例 (6.2%)、EPO α 群 12/176 例 (6.8%) に認められた。死因は、本薬群で死亡 3 例⁵⁰⁾、COVID-19、COVID-19 の疑い、冠動脈不全、多臓器機能不全症候群、脳血管発作、虚血性脳卒中、腸管虚血及び AML 各 1 例、EPO α 群で COVID-19 肺炎及び敗血症性ショック各 2 例、敗血症、冠動脈不全、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック、心筋梗塞、発熱及び栄養障害各 1 例であった。このうち、本薬群の AML 1 例⁵¹⁾ は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡 (EPO α 群 1 例) の死因は栄養障害であり、治験薬との因果関係は否定された)。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 001 試験<2016 年 2 月~2020 年 11 月⁵²⁾>)

赤血球輸血依存⁵³⁾ で、ESA に対して不応、不耐容又は不適格⁵⁴⁾、かつ RS 陽性³⁹⁾ の低リスク MDS⁵⁵⁾ 患者 (目標症例数 : 210 例⁵⁶⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 65 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.0 mg/kg 又はプラセボを Q3W で皮下投与を開始し、赤血球輸血量の変化⁵⁷⁾ 等に基づいて 0.45~1.75 mg/kg の範囲で調節⁴⁰⁾ することとされ、本薬又はプラセボは投与中止基準に該当しない限り 24 週間投与することとされた。また、それ以降は 24 週ごとに有効性及び原疾患の状態を評価し、投与継続の基準⁵⁸⁾ を満たした患者については投与を継続することとされた。

また、本試験では、治験担当医師の判断により、Hb 濃度低値、貧血に伴う症状又は併存疾患が認められる場合に赤血球輸血が実施された。患者ごとにベースライン時の輸血歴に基づいて、治験期間中に輸血が必要とされる輸血前の Hb 閾値⁴⁸⁾ を設定し、赤血球輸血の際には、輸血前の Hb 閾値から Hb 濃度が 1 g/dL 上昇しないよう輸血量が調整された。

本試験に登録され、無作為化された 229 例 (本薬群 153 例、プラセボ群 76 例) が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

50) 詳細不明の死亡 3 例 (①71 歳男性、本薬投与開始から 518 日目に就寝中の死亡、本薬最終投与は 506 日目。②61 歳男性、本薬投与開始から 297 日目に原因不明の突然死。体調不良等の訴えなく疾患進行による死亡は否定的、本薬最終投与は 281 日目。③61 歳男性、本薬投与開始から 215 日目に原因不明の死亡、本薬最終投与は 190 日目。)

51) 71 歳男性。本薬投与 81 日目に AML への転化と診断され、本薬投与 83 日目に疾患進行により死亡した。

52) 主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析は、すべての患者の評価が完了した時点で実施されることとされた。本報告書では、001 試験の主要評価項目の結果については 2018 年 5 月 8 日データカットオフ時点の結果を記載し、その他の結果については、すべての患者の治験薬最終投与から 3 年経過した時点である 2020 年 11 月 26 日までの結果を記載する。

53) 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 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以下を満たす患者が対象とされた。

54) 不応は、ESA の単独又は併用投与が無効又は効果が持続しないこと、不耐容は、ESA 単独又は併用投与後に不耐容又は有害事象による中止、並びに不適格は、ESA による治療歴がなく血清 EPO 濃度が 200 U/L 超とそれぞれ定義された。

55) IPSS-R において Very Low、Low 又は Intermediate リスクに該当し、WHO 分類及び FAB 分類に基づき MDS と診断され、かつ骨髓内の芽球が 5% 未満及び末梢血白血球数 13,000/ μ L 未満の患者が対象とされた。

56) 主要評価項目とされた 24 週間以内に連続 8 週間以上の RBC-TI を達成した患者の割合を本薬群 30%、プラセボ群 10% とそれぞれ仮定し、有意水準片側 0.025、検出力 90% として目標症例数が算出された。なお、本薬の治療反応割合は 03 試験に基づき設定された。

57) 直近の 6 週間で 1 単位以上の赤血球輸血が実施された場合等では増量され、Hb 濃度が 11.5 g/dL 以上の場合では 11 g/dL 以下になるまで休薬、Hb 濃度が 3 週間で 2 g/dL 以上の上昇を認めた場合等では減量された。

58) ①ベースラインと比較して赤血球輸血量の減少又は Hb 濃度の増加が認められている等の臨床的なベネフィットが得られている、及び②IWG 基準 (Blood 2006; 108: 419-25) に基づく病勢進行が認められていない、をいずれも満たすこととされた。

有効性について、主要評価項目とされた 24 週間以内に連続 8 週間以上の RBC-TI を達成した患者の割合は表 30 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 30 24 週間以内に連続 8 週間以上の RBC-TI を達成した患者の割合
(ITT 集団、2018 年 5 月 8 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	153	76
達成例	58	10
達成割合 [95%CI]	37.9 [30.2, 46.1]	13.2 [6.5, 22.9]
共通リスク差 [95%CI] *	24.6 [14.5, 34.6]	
p 値*	<0.0001	

* : ベースライン時の 8 週間あたりの赤血球輸血量 (6 単位以上、6 単位未満) 及びベースライン時の IPSS-R スコア (Very Low 又は Low、Intermediate) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準片側 0.025

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 42 日以内の死亡は、本薬群 8/153 例 (5.2%)、プラセボ群 4/76 例 (5.3%) に認められた。死因は、本薬群で敗血症 2 例、多臓器機能不全症候群、交通事故、大腸腺腫、脳出血、腎不全及び出血性ショック各 1 例、プラセボ群で敗血症、呼吸不全、全身健康状態悪化及び死亡⁵⁹⁾ 各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 02 試験<2011 年 9 月~2012 年 9 月>)

健康成人 (目標症例数 : 最大 40 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした二重盲検比較試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 32 例 (本薬群 24 例、プラセボ群 8 例) に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中 (同意取得後 71 日目まで) の死亡は認められなかった。

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 03 試験<2013 年 1 月~2018 年 10 月>)

低リスク MDS⁶⁰⁾ 患者 (目標症例数 : 最大 153 例) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

本試験に登録された 116 例 (用量漸増コホート 27 例、拡大コホート 89 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 56 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 05 試験<2014 年 10 月~2020 年 11 月>)

03 試験に登録された MDS 患者を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 12 施設で実施された。

本試験に登録された 75 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

⁵⁹⁾ 詳細不明の死亡 (81 歳男性、本薬投与開始から 396 日目に原因不明の死亡、最終投与は 386 日目)

⁶⁰⁾ IPSS (Blood 1997; 89: 2079-88) によるリスク分類の Low 又は Intermediate-1 リスクに該当し、WHO 分類に基づき MDS と診断された患者

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後約2カ月以内の死亡は9/75例(12.0%)に認められた。死因は、心不全、急性心不全、全身健康状態悪化、突然死⁶¹⁾、感染、敗血症、肝癌、AMLへの転化及び大動脈狭窄各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、低リスクMDS患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(002試験)及び海外第Ⅲ相試験(001試験)であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和3年12月10日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、002試験等に基づき体系的に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、001試験及び002試験の対象とされた低リスクMDS患者における貧血に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は001試験及び002試験における対照群の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

001試験が計画された当時、海外診療ガイドライン(NCCNガイドライン(MDS)v2.2015)において、001試験の対象患者に対する標準的な治療は確立されていなかったこと等から、001試験の対照群としてプラセボを設定した。

また、002試験が計画された当時、国内外の診療ガイドライン(NCCNガイドライン(MDS)v1.2018及び造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版日本血液学会編等)において、002試験の対象患者に対する標準的な治療としてESAが推奨されていたこと等から、002試験の対照群としてEPO α を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 本薬の有効性の評価項目について

申請者は、001試験及び002試験における有効性の評価項目について、それぞれ以下のように説明している。

①定期的な赤血球輸血の実施は、鉄過剰症、心不全等の合併症の上昇及び生存率の悪化との関連が報告されており(Blood 2013; 121: 4280-6, J Clin Oncol 2005; 23: 7594-603等)、赤血球輸血非依存(RBC-TI)を達成することには臨床的意義があると考えたこと、②IWG 2006基準(Blood 2006; 108: 419-25)において、赤血球輸血依存のMDS患者における効果判定基準として、8週間以上連続したRBC-TIの達成

⁶¹⁾ 61歳男性、本薬投与開始から469日目に突然死、本薬最終投与は450日目

が規定されていること等を考慮し、001 試験の主要評価項目として、24 週間以内に連続 8 週間以上の RBC-TI を達成した患者の割合を設定した。

また、002 試験では、上記の点に加え、下記の点等を考慮し、主要評価項目を、24 週間以内に連続 12 週間以上の RBC-TI を達成し、かつ平均 Hb 濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者の割合と設定した。

- IWG2006 基準 (Blood 2006; 108: 419-25) において、赤血球反応の血液学的回復の指標として、Hb 濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加する旨が規定されていること
- 本薬の有効性の検討にあたって、IWG 2006 基準で定められている効果判定の期間 (8 週間以上) よりも長期の 12 週間以上の RBC-TI を達成することに意義があると考えたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能である。ただし、申請者の説明のとおり定期的な赤血球輸血の実施と生存率の悪化との関連が報告されており、RBC-TI を達成することによる生命予後に及ぼす影響を検討することが重要と考えることから、本薬の有効性の評価にあたっては、001 試験及び 002 試験の主要評価項目を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

001 試験において、主要評価項目とされた 24 週間以内に連続 8 週間以上の RBC-TI を達成した患者の割合について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.3.1 参照)。

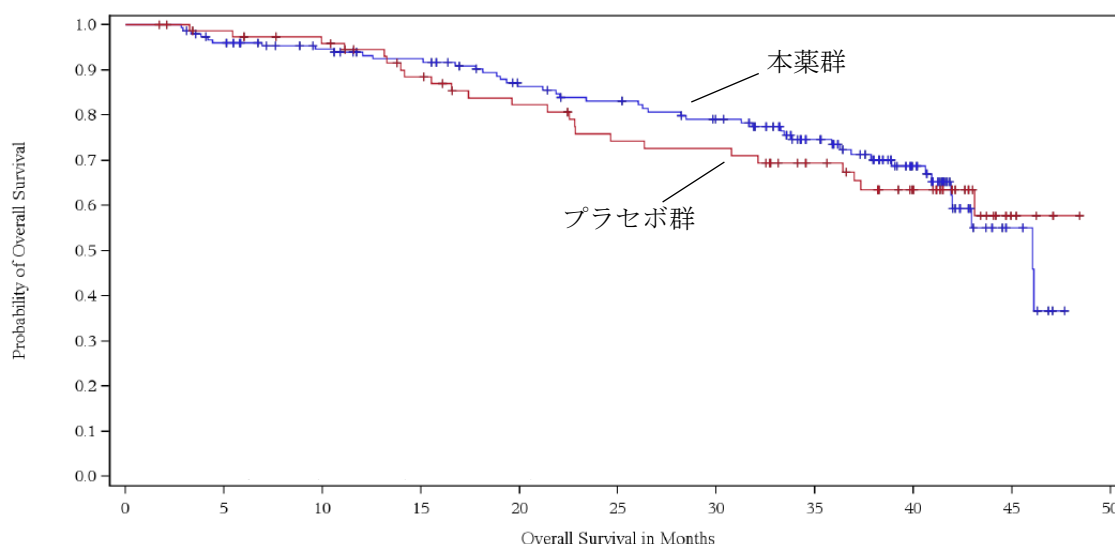
001 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について①48 週間以内及び②24 週間以内に連続 12 週間以上の RBC-TI を達成した患者の割合の順で、階層的な仮説検定を実施する計画とされ、①及び②のいずれの解析においても統計学的な有意差が認められた。

さらに、副次評価項目とされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 31 及び図 1 のとおりであった。

表 31 OS の解析結果 (ITT 集団、2020 年 11 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	153	76
死亡数 (%)	45 (29.4)	24 (31.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	46.0 [42.0, NE]	NE [43.1, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.986 [0.595, 1.636]	

* : ベースライン時の 8 週間あたりの赤血球輸血量平均値 (6 単位以上、6 単位未満) 及びベースライン時の IPSS-R スコア (Very Low 又は Low、Intermediate) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出



	Subjects at Risk									
本薬群	153	144	132	125	110	104	95	72	42	8
プラセボ群	76	72	68	59	52	46	45	37	24	4

図1 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2020年11月26日データカットオフ)

また、002試験において、主要評価項目とされた、24週間以内に連続12週間以上のRBC-TIを達成し、かつ平均Hb濃度がベースライン値より1.5g/dL以上増加した患者の割合について、EPO α 群に対する本薬群の優越性が検証された(7.1.2.1参照)。

002試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目とされた、24週間以内に①IWG2006基準(Blood 2006; 108: 419-25)に基づくHI-E⁶²を達成した患者の割合、②連続24週間のRBC-TIを達成した患者の割合及び③連続12週間以上のRBC-TIを達成した患者の割合の順で階層的な仮説検定を実施する計画とされた。上記①～③のいずれの解析においても統計学的な有意差が認められた。

さらに、副次評価項目とされたOSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表32及び図2のとおりであった。

表32 OSの解析結果 (ITT集団、2022年8月31日データカットオフ)

	本薬群	EPO α 群
例数	178	178
死亡数 (%)	32 (18.0)	32 (18.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	37.2 [33.9, NE]	NE [32.8, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.983 [0.592, 1.632]	

*: ベースライン時の8週間あたりの赤血球輸血量(4単位以上、4単位未満)、ベースライン時のRSの状態(RS陽性、RS陰性)及びベースライン時の血清EPO濃度(200U/L以下、200U/L超)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出

⁶²⁾ 連続8週間以上、①ベースライン時の赤血球輸血量が4単位未満の場合は、赤血球輸血を受けることなく、平均Hb濃度がベースライン値より1.5g/dL以上の増加、又は②ベースライン時の赤血球輸血量が4単位以上の場合は、ベースライン時の赤血球輸血量が4単位以上の減少。

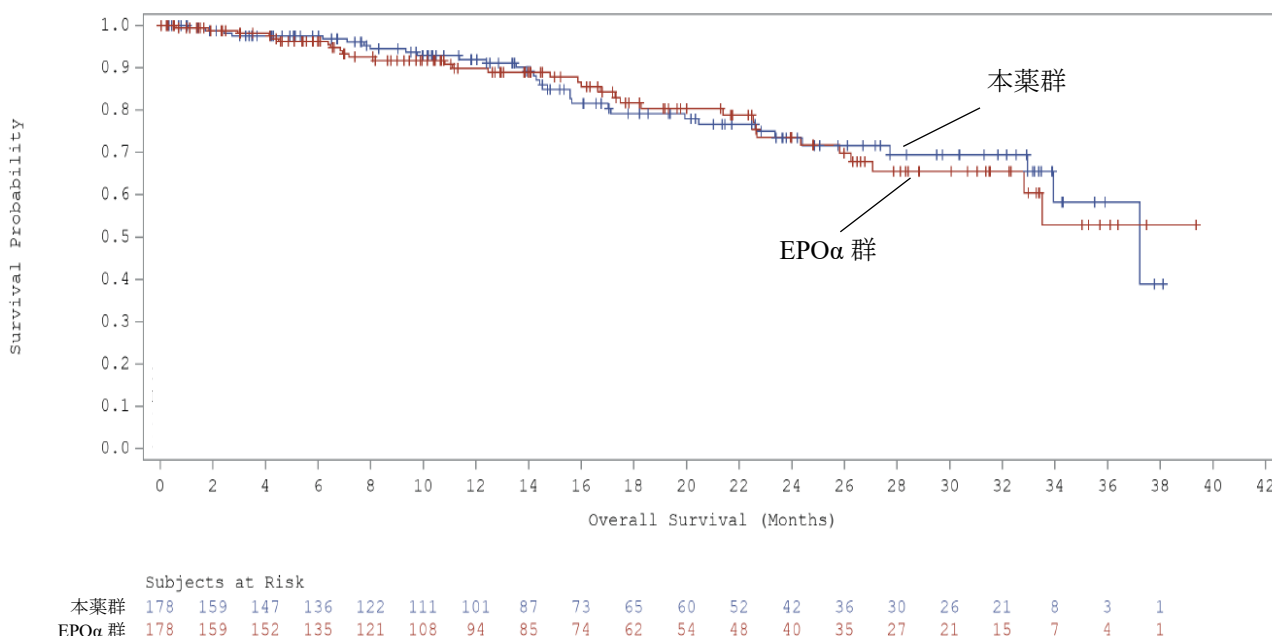


図2 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2022年8月31日データカットオフ)

次に、機構は、日本人患者に対する本薬の有効性について説明するよう申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

002試験の日本人集団において、主要評価項目とされた、24週間以内に連続12週間以上のRBC-TIを達成し、かつ平均Hb濃度がベースライン値より1.5 g/dL以上増加した患者の割合の結果は、表33のとおりであった。

表33 日本人集団における24週間以内に連続12週間以上のRBC-TIを達成し、かつ平均Hb濃度がベースライン値より1.5 g/dL以上増加した患者の割合の結果 (有効性解析対象、2022年8月31日データカットオフ)

	日本人集団	
	本薬群 5例	EPOα群 11例
患者数	3	6
達成割合 [95%CI]	60.0 [14.7, 94.7]	54.5 [23.4, 83.3]
リスク差* [95%CI]	-3.2 [-58.6, 52.2]	

*: ベースライン時の8週間あたりの赤血球輸血量 (4単位以上、4単位未満)、ベースライン時のRSの状態 (RS陽性、RS陰性) 及びベースライン時の血清EPO濃度 (200 U/L以下、200 U/L超) を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、001試験及び002試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 001試験において、主要評価項目とされた24週間以内に連続8週間以上のRBC-TIを達成した患者の割合について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考えること
- 002試験において、主要評価項目とされた24週間以内に連続12週間以上のRBC-TIを達成し、かつ平均Hb濃度がベースライン値より1.5 g/dL以上増加した患者の割合について、EPOα群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考えること
- 001試験及び002試験において、対照群と比較して本薬群のOSが明確に短縮する傾向は認められなかったこと

- 日本人患者における有効性について、①002 試験において検討された日本人患者数が限られていること、②日本人集団の本薬群の症例数が EPO α 群と比較して少ないことから、002 試験の結果に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。
 - 002 試験の日本人集団における、24 週間以内に連続 12 週間以上の RBC-TI を達成し、かつ平均 Hb 濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者の割合について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと
 - 002 試験と対象患者が異なるものの、赤血球輸血非依存の低リスク MDS 患者を対象とした国内第 II 相試験 (003 試験) において、本薬投与により一定の有効性が示されていること (7.1.1.1 参照)
 - 低リスク MDS の診断及び治療体系、並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.7 参照)

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、精神神経障害、肝機能障害、腎機能障害、高血圧、造血器悪性腫瘍及び血栓塞栓症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考えるが、これらの有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、001 試験、002 試験及び 003 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

001 試験、002 試験及び 003 試験における安全性の概要は、表 34 のとおりであった。

表 34 安全性の概要 (001 試験、002 試験及び 003 試験)

	例数 (%)				
	001 試験		002 試験		003 試験
	本薬群	プラセボ群	本薬群	EPO α 群	
	153 例	76 例	178 例	176 例	21 例
全有害事象	151 (98.7)	70 (92.1)	164 (92.1)	150 (85.2)	20 (95.2)
Grade 3 以上の有害事象	86 (56.2)	34 (44.7)	99 (55.6)	77 (43.8)	7 (33.3)
死亡に至った有害事象	8 (5.2)	4 (5.3)	11 (6.2)	12 (6.8)	0
重篤な有害事象	66 (43.1)	23 (30.3)	68 (38.2)	60 (34.1)	5 (23.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	22 (14.4)	6 (7.9)	17 (9.6)	11 (6.3)	5 (23.8)
治験薬の休薬に至った有害事象	42 (27.5)	4 (5.3)	48 (27.0)	40 (22.7)	5 (23.8)
治験薬の減量に至った有害事象	9 (5.9)	0	5 (2.8)	6 (3.4)	2 (9.5)

①001 試験及び②002 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、それぞれ①表 35 及び②表 36 であった。なお、①001 試験で対照群と比較して本薬群で発現率が 2% 以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象、並びに②002 試験で対照群と比較して本薬群で発現率が 2% 以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 35 対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象 (001 試験)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 153 例	プラセボ群 76 例
全有害事象*		
疲労	46 (30.1)	11 (14.5)
無力症	41 (26.8)	9 (11.8)
下痢	44 (28.8)	8 (10.5)
悪心	35 (22.9)	6 (7.9)
気管支炎	21 (13.7)	1 (1.3)
浮動性めまい	35 (22.9)	4 (5.3)
頭痛	27 (17.6)	5 (6.6)
背部痛	35 (22.9)	6 (7.9)
呼吸困難	30 (19.6)	5 (6.6)
Grade 3 以上の有害事象*		
貧血	15 (9.8)	5 (6.6)
転倒	11 (7.2)	2 (2.6)
高尿酸血症	9 (5.9)	1 (1.3)
鉄過剰	7 (4.6)	1 (1.3)
失神	6 (3.9)	1 (1.3)
無力症	6 (3.9)	0
大腿骨骨折	5 (3.3)	0
ALT 増加	4 (2.6)	0
重篤な有害事象*		
肺炎	8 (5.2)	2 (2.6)
大腿骨骨折	6 (3.9)	0
芽球増加を伴う不応性貧血	4 (2.6)	0
基底細胞癌	3 (2.0)	0
皮膚有棘細胞癌	3 (2.0)	0
狭心症	3 (2.0)	0
背部痛	3 (2.0)	0
失神	3 (2.0)	0
貧血	3 (2.0)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象*		
芽球増加を伴う不応性貧血	3 (2.0)	0
敗血症	3 (2.0)	0
治験薬の休薬に至った有害事象*		
大腿骨骨折	5 (3.3)	0
肺炎	4 (2.6)	0
尿路感染	3 (2.0)	0
無力症	3 (2.0)	0
好中球減少症	3 (2.0)	0
AST 増加	3 (2.0)	0

*: 全有害事象は対照群と比較して本薬群で発現率が 10% 以上高かった有害事象、それ以外は対照群と比較して本薬群で発現率が 2% 以上高かった有害事象を記載

表 36 対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象 (002 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	本薬群 178 例	EPO α 群 176 例
全有害事象*		
疲労	26 (14.6)	12 (6.8)
末梢性浮腫	23 (12.9)	12 (6.8)
高血圧	23 (12.9)	12 (6.8)
Grade 3 以上の有害事象*		
高血圧	15 (8.4)	8 (4.5)
呼吸困難	7 (3.9)	2 (1.1)
血小板減少症	7 (3.9)	1 (0.6)
COVID-19	6 (3.4)	2 (1.1)
失神	6 (3.4)	2 (1.1)
骨盤骨折	4 (2.2)	0
重篤な有害事象*		
骨盤骨折	4 (2.2)	0
治験薬の休薬に至った有害事象*		
下痢	4 (2.2)	0

*：全有害事象は対照群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象、それ以外は対照群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった有害事象を記載

申請者は、002 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

002 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 37 のとおりであった。

表 37 安全性の国内外差の概要 (002 試験)

	例数 (%)			
	外国人患者		日本人患者	
	本薬群 171 例	EPO α 群 163 例	本薬群 7 例	EPO α 群 13 例
全有害事象	158 (92.4)	141 (86.5)	6 (85.7)	9 (69.2)
Grade 3 以上の有害事象	96 (56.1)	74 (45.4)	3 (42.9)	3 (23.1)
死亡に至った有害事象	11 (6.4)	11 (6.7)	0	1 (7.7)
重篤な有害事象	66 (38.6)	57 (35.0)	2 (28.6)	3 (23.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	15 (8.8)	11 (6.7)	2 (28.6)	0
治験薬の休薬に至った有害事象	47 (27.5)	39 (23.9)	1 (14.3)	1 (7.7)
治験薬の減量に至った有害事象	5 (2.9)	6 (3.7)	0	0

002 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例で認められた有害事象は認められなかった。また、本薬群において日本人患者のみに認められた有害事象は、口唇炎、胆管炎、大腿骨頸部骨折、注入に伴う反応、汗疹、歯周炎及び腎障害各 1 例であった。このうち、胆管炎及び大腿骨頸部骨折は重篤な有害事象であるが、治験薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び 002 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、本薬の安全性の国内外差について、002 試験に組み入れられた日本人患者数は極めて限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、日本人患者のみで発現した有害事象が認めら

れていることを考慮すると、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 001 試験及び 002 試験の安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定されなかった重篤又は Grade 3 以上の有害事象、並びに本薬の海外添付文書で注意喚起されている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 精神神経障害

申請者は、本薬投与による精神神経障害の発現状況について、以下のように説明している。

精神神経障害に関連する有害事象として、MedDRA HLT の「無力症」、並びに MedDRA SOC の「精神障害」及び「神経系障害」に該当する PT を集計した。

001 試験及び 002 試験における精神神経障害の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの試験で発現率が 5%以上の精神神経障害の発現状況 (001 試験及び 002 試験)

PT*	例数 (%)							
	001 試験				002 試験			
	本薬群 153 例		プラセボ群 76 例		本薬群 178 例		EPO α 群 176 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
精神神経障害	123 (80.4)	26 (17.0)	38 (50.0)	8 (10.5)	83 (46.6)	17 (9.6)	65 (36.9)	12 (6.8)
疲労	46 (30.1)	7 (4.6)	11 (14.5)	2 (2.6)	26 (14.6)	1 (0.6)	12 (6.8)	1 (0.6)
無力症	41 (26.8)	6 (3.9)	9 (11.8)	0	22 (12.4)	0	25 (14.2)	1 (0.6)
浮動性めまい	35 (22.9)	0	4 (5.3)	0	16 (9.0)	1 (0.6)	15 (8.5)	0
頭痛	27 (17.6)	1 (0.7)	5 (6.6)	0	15 (8.4)	0	12 (6.8)	1 (0.6)
不眠症	13 (8.5)	0	4 (5.3)	0	9 (5.1)	0	6 (3.4)	2 (1.1)
失神	10 (6.5)	6 (3.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	7 (3.9)	6 (3.4)	5 (2.8)	2 (1.1)
錯乱状態	10 (6.5)	2 (1.3)	0	0	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
うつ病	9 (5.9)	1 (0.7)	5 (6.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
不安	9 (5.9)	0	1 (1.3)	0	7 (3.9)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)
倦怠感	8 (5.2)	0	3 (3.9)	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	1 (0.6)

* : 001 試験では MedDRA ver.23.0、002 試験では MedDRA ver.25.0

001 試験において、死亡に至った精神神経障害は、本薬群 1 例 (0.7% : 脳出血) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な精神神経障害は、本薬群 8 例 (5.2% : 失神 3 例、脳出血 2 例、無力症、錯乱状態及び痙攣発作各 1 例)、プラセボ群 5 例 (6.6% : 脳虚血、脳脊髄液漏、譫妄、頭蓋内出血及び自殺企図各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った精神神経障害は、本薬群 7 例 (4.6% : 疲労 2 例、無力症、脳出血、頭痛、記憶障害及びパーキンソン病各 1 例)、治験薬の減量に至った精神神経障害は、本薬群 2 例 (1.3%)、治験薬の休薬に至った精神神経障害は、本薬群 6 例 (3.9%) に認められた。

002 試験において、死亡に至った精神神経障害は、本薬群 2 例 (1.1% : 脳血管発作及び虚血性脳卒中各 1 例) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な精神神経障害は、本薬群 5 例 (2.8% : 脳血管発作 2 例、錯乱状態、譫妄、虚血性脳卒中及び重症筋無力症各 1 例 (重複あり))、EPO α 群 6 例 (3.4% : 錯乱状態、譫妄、意識変容状態、無力症、浮動性めまい、脳症、水頭症、白質脳症及び倦怠感各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、EPO α 群の無力症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った精神神経障害は、EPO α 群 1 例 (0.6% : 白質脳症)、治験薬の減量に至った精神神経障害は、本薬群 2 例 (1.1%)、EPO α 群 2 例 (1.1%)、治験薬の休薬に至った精神神経障害は、

本薬群 6 例 (3.4%)、EPO α 群 3 例 (1.7%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び 002 試験において①対照群と比較して本薬群で疲労、無力症、浮動性めまい等の有害事象の発現率が高い傾向が認められていること、及び②本薬との因果関係が否定できない Grade 3 の無力症等が認められていることを考慮すると、臨床試験における精神神経障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.3 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のよう説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する PT を集計した。

001 試験及び 002 試験における肝機能障害の発現状況は、表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの試験で複数例に発現した肝機能障害の発現状況 (001 試験及び 002 試験)

PT*	例数 (%)							
	001 試験				002 試験			
	本薬群 153 例		プラセボ群 76 例		本薬群 178 例		EPO α 群 176 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	29 (19.0)	6 (3.9)	9 (11.8)	1 (1.3)	18 (10.1)	3 (1.7)	17 (9.7)	4 (2.3)
AST 増加	10 (6.5)	2 (1.3)	1 (1.3)	0	5 (2.8)	1 (0.6)	7 (4.0)	1 (0.6)
ALT 増加	9 (5.9)	4 (2.6)	3 (3.9)	0	6 (3.4)	1 (0.6)	6 (3.4)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	5 (3.3)	0	0	0	5 (2.8)	2 (1.1)	3 (1.7)	0
高ビリルビン血症	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (3.4)	0	2 (1.1)	0
脂肪肝	3 (2.0)	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (2.0)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
肝腫大	2 (1.3)	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	0
低アルブミン血症	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	0
GGT 増加	2 (1.3)	0	0	0	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
国際標準比増加	0	0	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0
血中 ALP 増加	1 (0.7)	0	1 (1.3)	0	5 (2.8)	0	1 (0.6)	0
肝障害	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0

* : 001 試験では MedDRA ver.23.0、002 試験では MedDRA ver.25.0

001 試験において、重篤な肝機能障害は、本薬群 2 例 (1.3% : 腹水及び高ビリルビン血症) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は、本薬群 1 例 (0.7% : AST 増加及び ALT 増加各 1 例)、治験薬の減量に至った肝機能障害は、本薬群 2 例 (1.3%) 及び治験薬の休薬に至った肝機能障害は、本薬群 3 例 (2.0%) に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

002 試験において、重篤な肝機能障害は、EPO α 群 3 例 (1.7% : AST 増加、ALT 増加、肝機能異常及び肝炎各 1 例) に認められ、うち、肝炎 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の休薬に至った肝機能障害は、EPO α 群 2 例 (1.1%) に認められた。死亡に至った肝機能障害、治験薬の投与中止に至った肝機能障害及び治験薬の減量に至った肝機能障害は認められなかった。

なお、001 試験の本薬群 1 例及びプラセボ群 1 例は Hy's law (Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当した。001 試験の本薬群の 1 例は、5

歳男性であり、本薬投与後 393 日目に ALT 145 U/L、総ビリルビン値 43 μmol/L (2.5 mg/dL) となったものの、414 日目に軽快した。肝機能異常に伴う減量は行われなかった。なお、本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び 002 試験の本薬群において肝機能障害が一定の頻度で認められたこと等を考慮すると、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

腎機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」に該当する PT を集計した。

001 試験及び 002 試験における腎機能障害の発現状況は、表 40 のとおりであった。

表 40 腎機能障害の発現状況 (001 試験及び 002 試験)

PT*	例数 (%)							
	001 試験				002 試験			
	本薬群 153 例		プラセボ群 76 例		本薬群 178 例		EPOα 群 176 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	17 (11.1)	4 (2.6)	5 (6.6)	1 (1.3)	14 (7.9)	2 (1.1)	10 (5.7)	3 (1.7)
腎不全	7 (4.6)	2 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (0.6)	0	3 (1.7)	2 (1.1)
血中 Cre 増加	6 (3.9)	0	3 (3.9)	0	8 (4.5)	0	3 (1.7)	0
急性腎障害	4 (2.6)	2 (1.3)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)
蛋白尿	2 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
腎機能障害	1 (0.7)	0	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
乏尿	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
腎 CrCL 減少	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

*1：001 試験では MedDRA ver.23.0 及び 002 試験では MedDRA ver.25.0、*2：集計対象とされた事象の合計

001 試験において、死亡に至った腎機能障害は、本薬群 1 例 (0.7%：腎不全) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な腎機能障害は、本薬群 3 例 (2.0%：急性腎障害 2 例、腎不全 1 例)、プラセボ群 1 例 (1.3%：腎不全) に認められ、うち、本薬群の急性腎障害 1 例⁶³⁾ は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は、本薬群 1 例 (0.7%：腎不全) に認められた。治験薬の休薬に至った腎機能障害及び治験薬の減量に至った腎機能障害は認められなかった。

002 試験において、重篤な腎機能障害は、本薬群では認められず、EPOα 群 2 例 (1.1%：急性腎障害及び尿細管間質性腎炎各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は EPOα 群 1 例 (0.6%：急性腎障害)、治験薬の休薬に至った腎機能障害は EPOα 群 1 例 (0.6%) に認められた。死亡に至った腎機能障害及び治験薬の減量に至った腎機能障害は認めら

⁶³⁾ 71 歳男性、糖尿病等の既往あり。本薬投与 1 日目に Grade 2 の慢性腎臓病 (Cre 1.6 mg/dL) の診断。107 日目 (本薬最終投与日) に Grade 3 の慢性腎臓病 (Cre 1.79 mg/dL)、114 日目に肝機能障害等が認められ治験薬の投与を中止。120 日目に重篤な急性腎障害 (Cre 1.94 mg/dL) がみとめられ、因果関係は否定されなかった。

れなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び 002 試験の本薬群において①腎機能障害が一定の割合で認められたこと、及び②本薬との因果関係が否定できない重篤な急性腎障害が認められていることを考慮すると、臨床試験における腎機能障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧の発現状況について、以下のように説明している。

高血圧に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「高血圧（狭域）」に該当する PT 及び MedDRA PT の「可逆性後白質脳症候群」を集計した。

001 試験及び 002 試験における高血圧の発現状況は、表 41 のとおりであった。

表 41 高血圧の発現状況（001 試験及び 002 試験）

PT*	例数 (%)							
	001 試験				002 試験			
	本薬群 153 例		プラセボ群 76 例		本薬群 178 例		EPO α 群 176 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	16 (10.5)	4 (2.6)	7 (9.2)	3 (3.9)	25 (14.0)	17 (9.6)	13 (7.4)	9 (5.1)
高血圧	16 (10.5)	4 (2.6)	6 (7.9)	3 (3.9)	23 (12.9)	15 (8.4)	12 (6.8)	8 (4.5)
高血圧クリーゼ	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
本態性高血圧症	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
高血圧性腎症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
高血圧切迫症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
不安定高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

* : 001 試験では MedDRA ver.23.0、002 試験では MedDRA ver.25.0

001 試験において、死亡に至った高血圧、重篤な高血圧、治験薬の投与中止に至った高血圧、治験薬の休薬に至った高血圧及び治験薬の減量に至った高血圧は認められなかった。

002 試験において、重篤な高血圧は、本薬群 2 例（1.1%：高血圧性腎症及び高血圧切迫症各 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った高血圧は本薬群 1 例（0.6%：高血圧性腎症）、EPO α 群 1 例（0.6%：不安定高血圧）、治験薬の減量に至った高血圧は本薬群 1 例（0.6%）、EPO α 群 1 例（0.6%）、治験薬の休薬に至った高血圧は本薬群 2 例（1.1%）に認められた。死亡に至った高血圧は認められなかった。

高血圧の初回発現時期の中央値（範囲）（日）は、001 試験の本薬群 118.0（1.0～831.0）、プラセボ群 22.0（1.0～232.0）、002 試験の本薬群 64.0（1.0～379.0）、EPO α 群 145.0（19.0～436.0）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

002 試験において EPO α 群と比較して本薬群で高血圧の発現率が高い傾向が認められていることを考慮すると、臨床試験における高血圧の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA sub-SMQ（狭域）の「悪性疾患関連状態」、「悪性疾患関連の治療と診断の手法」、「血液学的悪性腫瘍」、「非血液学的悪性腫瘍」及び「悪性度不明の血液学的腫瘍」、「悪性度不明の非血液学的腫瘍」並びに MedDRA SMQ（狭域）の「腫瘍マーカー」に該当する PT のうち、一部の PT を除外し⁶⁴⁾ 集計した。

001 試験及び 002 試験における悪性腫瘍の発現状況は、表 42 のとおりであった。

表 42 悪性腫瘍の発現状況（001 試験及び 002 試験）

PT*	例数 (%)							
	001 試験				002 試験			
	本薬群 153 例		プラセボ群 76 例		本薬群 178 例		EPOα 群 176 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪性腫瘍	9 (5.9)	4 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	12 (6.7)	8 (4.5)	9 (5.1)	5 (2.8)
AML への転化	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
基底細胞癌	3 (2.0)	0	0	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
皮膚有棘細胞癌	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	0
扁平上皮癌	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
全身性肥満細胞症	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
AML	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
乳癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
子宮頸部癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
CMML	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
肝転移	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
傍神経節新生物	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
前立腺癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
前立腺摘除	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
遠隔転移を伴う直腸癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
移行上皮癌	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
糖鎖抗原 19-9 増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
胆管細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
喉頭扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
悪性新生物	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
神経内分泌腫瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
腫瘍随伴症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
多形型悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

* : 001 試験では MedDRA ver.23.0、002 試験では MedDRA ver.25.0

001 試験において、重篤な悪性腫瘍は、本薬群 9 例（5.9%：AML への転化、基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌各 3 例、扁平上皮癌及び全身性肥満細胞症各 1 例）、プラセボ群 1 例（1.3%：AML への転化）が認められ、うち本薬群の AML への転化 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は、本薬群 2 例（1.3%：AML への転化）、プラセボ群 1 例（1.3%：AML への転化）に認められた。死亡に至った悪性腫瘍、治験薬の休薬に至った悪性腫瘍及び治験薬の減量に至った悪性腫瘍は認められなかった。

002 試験において、死亡に至った悪性腫瘍は、本薬群 1 例（0.6%：AML）が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な悪性腫瘍は、本薬群 10 例（5.6%：皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、AML への転化、AML、乳癌、子宮頸部癌、CMML、肝転移、前立腺癌、前立腺摘除、遠隔転移を伴う直

⁶⁴⁾ 001 試験では、MedDRA PT 「ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性」、「ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加」、「白血球停滞症候群」及び「腫瘍崩壊症候群」、002 試験は上記に加え「5q マイナス症候群」を除外した。

腸癌及び移行上皮癌各 1 例)、EPO α 群 7 例 (4.0% : 皮膚有棘細胞癌 2 例、基底細胞癌、AML への転化、胆管細胞癌、咽頭扁平上皮癌、悪性新生物、神経内分泌腫瘍、多形型悪性線維性組織球腫及び扁平上皮癌各 1 例) に認められ、うち、本薬群の AML 及び AML への転化は、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は、本薬群 2 例 (1.1% : AML への転化及び CMML 各 1 例)、EPO α 群 1 例 (0.6% : AML への転化)、治験薬の休薬に至った悪性腫瘍は、本薬群 3 例 (1.7%)、EPO α 群 1 例 (0.6%) に認められた。本薬の減量に至った悪性腫瘍は認められなかった。

また、申請者は、本薬の非臨床試験において造血器悪性腫瘍の発現が認められていること (5.6 参照) から、本薬投与による高リスク MDS への進行及び AML への移行の発現状況について、以下のように説明している。

高リスク MDS への進行及び AML への移行に関連する有害事象として、MedDRA PT の「骨髄異形成症候群」、「骨髄異形成症候群の転化」及び「芽球増加を伴う不応性貧血」のうち、治験担当医師により高リスク MDS への進行と判定された事象、並びに MedDRA PT の「急性骨髄性白血病」及び「急性骨髄性白血病への転化」を集計した。

001 試験及び 002 試験において、本薬投与により高リスク MDS への進行及び AML への移行が認められた患者の詳細は、表 43 のとおりであった。

表 43 本薬投与により高リスク MDS への進行及び AML への移行を発現した患者一覧
(001 試験及び 002 試験の本薬群)

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	事象発現		本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
					までの期 間 (日)	持続期間 (日)			
001	68	男	AML への転化	3	169	不明	中止	なし	未回復
	60	女	AML への転化	3	1,143	不明	不明	なし	未回復
	77	男	AML への転化	3	50	不明	中止	あり	未回復
	73	女	AML への転化	3	163	不明	中止	なし	未回復
	80	男	MDS	3	690	不明	中止	なし	未回復
	81	女	MDS	3	685	107	中止	なし	未回復
	68	男	芽球増加を伴う不応性貧血	4	264	57	中止	なし	未回復
002	78	男	AML への転化	4	81	2	中止	あり	未回復
			AML	5	83	1	不明	あり	死亡
	67	男	MDS	4	140	60	中止	なし	未回復
	70	女	MDS	4	183	不明	中止	なし	未回復
	85	男	MDS	4	91	不明	中止	なし	未回復

* : 001 試験では MedDRA ver.23.0、002 試験では MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び 002 試験において、①認められた悪性腫瘍、並びに高リスク MDS への進行及び AML への移行は限定的であること、②本薬群と対照群の間で、悪性腫瘍、並びに高リスク MDS への進行及び AML への移行の発現率に明確な差異は認められていないこと等を考慮すると、現時点で本薬投与と当該事象との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において本薬と因果関係が否定できない死亡及び重篤な高リスク MDS への進行及び AML への移行が認められていること、本薬の非臨床試験において造血器悪性腫瘍の発現が認められていること (5.6 参照) 等を考慮すると、臨床試験における高リスク MDS への進行及び AML への移行を含む造血器悪性腫瘍の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発

現状について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症の発現状況について、以下のように説明している。

血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「動脈の塞栓および血栓（狭域）」、「静脈の塞栓および血栓（狭域）」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）」及び「血栓性静脈炎（広域）」に該当する PT のうち、一部の PT を除外⁶⁵⁾ し集計した。

001 試験及び 002 試験における血栓塞栓症の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44 血栓塞栓症の発現状況（001 試験及び 002 試験）

PT*	例数 (%)							
	001 試験				002 試験			
	本薬群 153 例		プラセボ群 76 例		本薬群 178 例		EPO α 群 176 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症	4 (2.6)	2 (1.3)	3 (3.9)	2 (2.6)	8 (4.5)	5 (2.8)	5 (2.8)	2 (1.1)
播種性血管内凝固	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ラクナ梗塞	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
心筋梗塞	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
脳虚血	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.1)	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
血栓症	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
不全片麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
網膜動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0

* : 001 試験では MedDRA ver.23.0 及び 002 試験では MedDRA ver.25.0

001 試験において、重篤な血栓塞栓症は、本薬群 2 例（1.3%：播種性血管内凝固及び急性心筋梗塞各 1 例）、プラセボ群 2 例（2.6%：心筋梗塞及び脳虚血各 1 例）に認められ、うち、本薬群の急性心筋梗塞では治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った血栓塞栓症、治験薬の投与中止に至った血栓塞栓症、治験薬の休薬に至った血栓塞栓症及び治験薬の減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

002 試験において、死亡に至った血栓塞栓症は、本薬群 2 例（1.1%：脳血管発作及び虚血性脳卒中各 1 例）、EPO α 群 1 例（0.6%：心筋梗塞）に認められ、いずれも因果関係は否定された。重篤な血栓塞栓症は、本薬群 4 例（2.2%：脳血管発作 2 例、心筋梗塞、深部静脈血栓症及び虚血性脳卒中各 1 例）、EPO α 群 3 例（1.7%：心筋梗塞、急性冠動脈症候群及び網膜動脈閉塞各 1 例）に認められ、うち、EPO α 群の急性冠動脈症候群では治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った血栓塞栓症は、本薬群 2 例（1.1%）、EPO α 群 1 例（0.6%）に認められた。治験薬の投与中止に至った血栓塞栓症及び治験薬の減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

⁶⁵⁾ 001 試験では、MedDRA PT 「医療機器閉塞」、「医療機器関連血栓症」、「医療機器内血栓」及び「一過性脳虚血発作」、002 試験では、医療機器に関連するすべての PT、MedDRA PT 「一過性脳虚血発作」及び「一過性失明」をそれぞれ除外した。

機構は、本薬の海外添付文書において、 β サラセミア患者に対する本薬による血栓塞栓症が注意喚起されていることから、海外添付文書で血栓塞栓症が注意喚起された経緯、及び低リスク MDS 患者に対する本薬投与による血栓塞栓症のリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

β サラセミア患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ACE-536-B-THAL-001 試験)⁶⁶⁾ における血栓塞栓症に関連する有害事象は本薬群 4.5% (10/223 例)、プラセボ群 0.9% (1/109 例)、重篤な血栓塞栓症は本薬群 2.7% (6/223 例) に認められ、うち、5 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、 β サラセミア患者では一般に血栓塞栓症の発現リスクが高いこと、脾臓摘出歴は β サラセミア患者における凝固性亢進のリスク因子の一つであることが報告されており (Rev Bras Hematol Hemoter 2017; 39 :354-6、Thrombosis Res 2016; 140: 125-131 等)、本薬群で血栓塞栓症を発現したすべての患者で脾臓摘出術を受けていた。ACE-536-B-THAL-001 試験の本薬群の血栓塞栓症の発現率は、 β サラセミア患者で報告されている自然経過での血栓塞栓症の発現率と同程度であったものの (J Thromb Haemost 2010; 8: 2152-8 等)、プラセボ群と比較して発現率が高かったこと等を考慮し、海外添付文書では β サラセミア患者において本薬投与による血栓塞栓症が認められている旨、及び脾臓摘出等のリスク因子を有する患者では血栓塞栓症の発現リスクがさらに増加する旨を注意喚起している。

一方、低リスク MDS 患者を対象とした 001 試験及び 002 試験において対照群と比較して本薬群で血栓塞栓症の発現率に明確な差異は認められていないと考えること等を踏まえると、現時点で低リスク MDS 患者において本薬投与による血栓塞栓症の明らかなリスクは認められていないと考えることから、添付文書において注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

001 試験及び 002 試験において、①認められた血栓塞栓症は限定的であること、②本薬群と対照群との間で血栓塞栓症の発現率に明確な差異は認められていないことを考慮すると、現時点で低リスク MDS 患者における本薬投与と血栓塞栓症との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が認められていることを考慮すると、臨床試験における血栓塞栓症の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 その他

申請者は、上記の事象以外に、本薬の海外添付文書において注意喚起されている①過敏症及び②髄外造血の発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

①過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

過敏症に関連する有害事象として、MedDRA HLT の「血管浮腫」及び「アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「賦形剤アレルギー反応」、「薬疹」及び「薬物過敏症」を集計した。また、001 試験では、上記に加え、注射部位反応型の免疫原性反応に関する

⁶⁶⁾ 赤血球輸血依存性の成人の β サラセミア患者を対象に、本薬と BSC との併用の有効性及び安全性をプラセボと BSC との併用と比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験。本薬の用法・用量は、本薬 1.0 mg/kg を開始用量として、0.45~1.25 mg/kg Q3W で投与することとされた。

有害事象として、MedDRA HLT の「注射部位反応」及び「アレルギー性疾患 NEC」に該当する PT、並びに MedDRA PT の「賦形剤に対する反応」を集計した。

001 試験及び 002 試験における過敏症の発現状況は、表 45 のとおりであった。

表 45 過敏症の発現状況 (001 試験及び 002 試験)

PT*	例数 (%)							
	001 試験				002 試験			
	本薬群 153 例		プラセボ群 76 例		本薬群 178 例		EPO α 群 176 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症	14 (9.2)	0	3 (3.9)	0	3 (1.7)	0	2 (1.1)	2 (1.1)
注射部位紅斑	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位そう痒感	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	2 (1.3)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
眼窩周囲浮腫	1 (0.7)	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	0
注射部位発疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼腫脹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
注射部位刺激感	0	0	2 (2.6)	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

* : 001 試験では MedDRA ver.23.0、002 試験では MedDRA ver.25.0

001 試験においては、死亡に至った過敏症、重篤な過敏症、治験薬の投与中止に至った過敏症、治験薬の休薬に至った過敏症及び治験薬の減量に至った過敏症は認められなかった。

002 試験において、重篤な過敏症は、本薬群では認められず、EPO α 群 1 例 (0.6% : アナフィラキシー反応) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の休薬に至った過敏症は、EPO α 群 1 例 (0.6%) に認められた。死亡に至った過敏症、治験薬の投与中止に至った過敏症及び治験薬の減量に至った過敏症は認められなかった。

② 髄外造血

申請者は、本薬の海外添付文書において、 β サラセミア患者に対する本薬による髄外造血巣が注意喚起されていることから、(i) 海外添付文書で髄外造血巣が注意喚起された経緯、及び (ii) 低リスク MDS 患者における本薬による髄外造血のリスク及び注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

(i) 海外添付文書で髄外造血巣が注意喚起された経緯

β サラセミア患者を対象とした海外第 II 相試験 (ACE536-B-THAL-002 試験)⁶⁷⁾ における髄外造血に関連する有害事象は本薬群 7.3% (7/96 例)、プラセボ群 2.0% (1/49 例) であったこと等から、海外添付文書では β サラセミアに対して本薬投与による髄外造血巣について注意喚起している。なお、 β サラセミア患者では、髄外造血は原疾患による合併症として知られている (Blood 2010c; 115: 1886-92)。

⁶⁷⁾ 赤血球輸血非依存の成人の β サラセミア患者を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験。本薬の用法・用量は本薬の用法・用量は、本薬 1.0 mg/kg を開始用量として、0.45～1.25 mg/kg Q3W で投与することとされた。

(ii) 低リスク MDS 患者における本薬による髄外造血のリスク及び注意喚起の必要性

001 試験及び 002 試験において、髄外造血を診断するための具体的な検査等の規定はなかったものの、腫瘍を伴う髄外造血が示唆され画像検査が施行された患者は認められなかった。

なお、2023 年 6 月 24 日時点で、海外製造販売後の安全性情報において、MDS 患者における髄外造血が 2 例報告されたものの、詳細な情報は不明である。

低リスク MDS 患者を対象とした臨床試験において髄外造血は認められていないことを考慮すると、現時点で低リスク MDS 患者に対する本薬投与による髄外造血の明らかなリスクではないと考えることから、添付文書において注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

過敏症について、001 試験及び 002 試験で認められた過敏症はいずれも Grade 1 又は 2 であった。しかしながら、001 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で過敏症の発現率が高い傾向が認められていることを考慮すると、臨床試験における過敏症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

髄外造血について、001 試験及び 002 試験において髄外造血は認められなかったことから、現時点において、本薬投与による当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 抗ルスパテルセプト抗体について

申請者は、抗ルスパテルセプト抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

001 試験及び 002 試験において、本薬投与後に抗ルスパテルセプト抗体⁶⁸⁾ が陽性となった患者は、表 46 のとおりであった。なお、003 試験において抗ルスパテルセプト抗体陽性例は認められなかった。

表 46 本薬投与後にいずれかの抗体が陽性となった患者の割合 (001 試験及び 002 試験)

	例数 (%)	
	001 試験 本薬群 153 例	002 試験 本薬群 178 例
抗ルスパテルセプト抗体が陽性となった患者	11 (7.2)	10 (5.6)
抗ルスパテルセプト中和抗体が陽性となった患者	5 (3.3)	9 (5.1)

抗ルスパテルセプト抗体の有無別の有効性について、001 試験の本薬群において、①本薬投与後の抗ルスパテルセプト抗体陽性例及び②抗ルスパテルセプト陰性例⁶⁹⁾ における 24 週間以内に連続 8 週間以上の RBC-TI を達成した患者の割合は、それぞれ①45.5% (5/11 例) 及び 36.3% (49/135 例) であった。また、002 試験の本薬群⁷⁰⁾ において、①本薬投与後の抗ルスパテルセプト抗体陽性例及び②抗ルスパテルセプト陰性例における 24 週間以内に連続 12 週間以上の RBC-TI を達成し、かつ平均 Hb 濃度がベ-

⁶⁸⁾ 抗ルスパテルセプト抗体陽性は、①ベースライン時に抗体が陰性、かつ本薬投与後に抗体が陽性、又は②ベースライン時に抗体が陽性、かつ本薬投与後に抗体価がベースラインの 4 倍以上、と定義された。

⁶⁹⁾ 001 試験の本薬群 153 例のうち、本薬投与前及び本薬投与後に抗ルスパテルセプト抗体が陽性となった 7 例及び 11 例を除く 135 例が抗ルスパテルセプト抗体陰性集団とされた。

⁷⁰⁾ 002 試験における抗ルスパテルセプト抗体の有無別の有効性の解析は、治験薬の投与期間が 24 週以上の患者又は早期に中止した患者 (138 例) を対象に実施された。

スライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者の割合は、それぞれ①70.0% (7/10 例) 及び②57.0% (73/128 例) であった。

抗ルスパテルセプト抗体の有無別の安全性について、001 試験、03 試験及び 05 試験で本薬が投与され集団において、①本薬投与後の抗ルスパテルセプト抗体陽性例及び②抗ルスパテルセプト陰性例における免疫原性様反応⁷¹⁾ の発現率は、それぞれ①13.0% (3/23 例) 及び 8.6% (19/222 例) であった。また、002 試験の本薬群⁷²⁾ において、①本薬投与後の抗ルスパテルセプト抗体陽性例及び②抗ルスパテルセプト陰性例における免疫原性に関連する有害事象⁷³⁾ の割合は、それぞれ①10.0% (1/10 例) 及び②4.4% (6/137 例) であった。

以上より、抗ルスパテルセプト抗体は、低リスク MDS 患者における貧血に対する本薬の有効性及び安全性に明確な影響は及ぼさないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において認められた抗ルスパテルセプト抗体陽性の患者は限られていることから、現時点で抗ルスパテルセプト抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であり、臨床試験において抗ルスパテルセプト抗体が発現した患者が認められた旨について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「骨髓異形成症候群（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）に伴う貧血」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

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

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

⁷¹⁾ MedDRA PT の「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー性輸血反応」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「羊水塞栓症」、「血管浮腫」、「口周囲浮腫」、「透析膜反応」、「薬疹」、「薬物過敏症」、「眼瞼浮腫」、「顔面浮腫」、「グライヒ症候群」、「遺伝性血管浮腫」、「過敏症」、「特発性血管浮腫」、「注射部位萎縮」、「注射部位皮膚炎」、「注射部位紅斑」、「注射部位線維症」、「注射部位過敏反応」、「注射部位炎症」、「注射部位刺激感」、「注射部位そう痒感」、「注射部位発疹」、「注射部位反応」、「注射部位線条」、「注射部位腫脹」、「注射部位蕁麻疹」、「注射部位小水疱」、「腸管血管浮腫」、「喉頭浮腫」、「喉頭気管浮腫」、「口唇浮腫」、「口唇腫脹」、「口腔腫脹」、「複合アレルギー」、「眼呼吸器症候群」、「口腔浮腫」、「口腔咽頭浮腫」、「口腔咽頭腫脹」、「眼窩周囲浮腫」、「咽頭浮腫」、「医薬品賦形剤に対する反応」、「血清病」、「顔面腫脹」、「舌腫脹」、「舌浮腫」、「1 型過敏症」、「2 型過敏症」、「3 型免疫複合体型反応」及び「4 型過敏症」を集計した。

⁷²⁾ 002 試験の安全性解析対象 (178 例) のうち、抗ルスパテルセプト抗体の発現状況が特定可能であった患者が対象とされた。

⁷³⁾ MedDRA PT の「後天性 C1 インヒビター欠損」、「賦形剤アレルギー反応」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー性輸血反応」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「羊水塞栓症」、「血管浮腫」、「口周囲浮腫」、「口周囲腫脹」、「透析膜反応」、「薬疹」、「薬物過敏症」、「眼瞼浮腫」、「顔面浮腫」、「グライヒ症候群」、「遺伝性血管浮腫」、「C1 エステラーゼインヒビター欠損を伴う遺伝性血管浮腫」、「正常 C1 エステラーゼインヒビターを伴う遺伝性血管浮腫」、「特発性血管浮腫」、「腸管血管浮腫」、「喉頭浮腫」、「喉頭気管浮腫」、「口唇浮腫」、「口唇腫脹」、「口腔腫脹」、「眼呼吸器症候群」、「口腔浮腫」、「眼窩浮腫」、「眼窩腫脹」、「口腔咽頭浮腫」、「口腔咽頭腫脹」、「眼窩周囲浮腫」、「眼窩周囲腫脹」、「咽頭浮腫」、「顔面腫脹」、「眼瞼腫脹」、「舌腫脹」、「舌浮腫」、「注射部位萎縮」、「注射部位皮膚炎」、「注射部位紅斑」、「注射部位線維症」、「注射部位過敏反応」、「注射部位炎症」、「注射部位刺激感」、「注射部位そう痒感」、「注射部位発疹」、「注射部位反応」、「注射部位線条」、「注射部位腫脹」、「注射部位蕁麻疹」、「注射部位小水疱」、「複合アレルギー」、「賦形剤に対する反応」、「血清病」、「1 型過敏症」、「2 型過敏症」、「3 型免疫複合体型反応」及び「4 型過敏症」を集計した。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を「骨髄異形成症候群に伴う貧血」と設定することが適切であると判断した。

- IPSS-R⁷⁴⁾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)
- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.5.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、低リスク MDS 患者に対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (MDS) (v.1.2023) :
 - 5 番染色体長腕欠失がない、かつ、RS 陽性³⁹⁾ の MDS 患者に伴う症候性貧血に対する治療として、血清 EPO 濃度が 500 mU/mL 超の場合、並びに血清 EPO 濃度が 500 mU/mL 以下で ESA に抵抗性の場合、本薬の投与が推奨される (Category 2A⁷⁴⁾)。
 - *SF3B1* 遺伝子変異を有し、血小板増加を伴う MDS/MPN に対して本薬が治療選択肢の一つとして推奨される (Category 2B⁷⁵⁾)。
- ESMO (Ann Oncol. 2021; 32: 142-56) :
 - ESA の治療に抵抗性の赤血球輸血依存の RS を伴う低リスク MDS 患者に対して本薬の使用が推奨されている (Category I, A⁷⁶⁾)。
- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 一般社団法人日本血液学会編 :
 - 貧血を伴う低リスク MDS-RS に対して本薬の使用が貧血の改善に有用であるが、本邦では未承認である (カテゴリー 1⁷⁷⁾)。
- 骨髄異形成症候群診療の参照ガイド 令和 4 年改訂版 (骨髄異形成症候群の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ編) :
 - 本薬は本邦未承認であるものの、海外臨床試験において低リスク MDS に伴う貧血に対する有用性が示されている。

<教科書>

- Williams Hematology, 10th edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2021, USA) :
 - ESA に抵抗性の低リスク MDS-RS 患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群において赤血球輸血非依存割合が高かった。

⁷⁴⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁷⁵⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

⁷⁶⁾ 少なくとも一つの大規模無作為化対照試験で、高い有効性のエビデンスがあり、臨床的有用性が高く、強く推奨される。

⁷⁷⁾ 高レベルのエビデンス (例: ランダム化比較試験) に基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

低リスク MDS では、貧血等の血球減少への対応が主な治療目標とされており、貧血に対する基本的な支持療法として赤血球輸血が実施される（NCCN ガイドライン（MDS）v1.2023 等）。しかしながら、赤血球輸血依存の状態が長期にわたる場合には、鉄過剰症や心血管系疾患の合併症リスクがあり（Br J Haematol 2003; 121: 270-4 等）、赤血球輸血による死亡率の上昇、QOL 低下との関連が報告されている（Leuk Lymphoma 2023; 6: 1-11 等）。したがって、可能な限り赤血球輸血以外の治療を実施することとされている（Blood 2013; 23: 4280-6）。また、低リスク MDS 患者における貧血に対する赤血球輸血以外の治療として ESA の投与が推奨されているものの、血清 EPO 濃度が 500 U/L 以上の患者では ESA の有効性が期待できないことから、低リスク MDS 患者の貧血に対する治療選択肢は限られている（Blood Rev 2013; 27: 243-59 等）。

以上の状況において、①赤血球輸血依存で、ESA に対して不応、不耐容又は不適格、かつ RS 陽性の低リスク MDS 患者を対象とした 001 試験、及び②赤血球輸血依存で、ESA による治療歴のない低リスク MDS 患者を対象とした 002 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は ESA の治療歴にかかわらず、赤血球輸血依存の低リスク MDS に伴う貧血に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、赤血球輸血非依存の低リスク MDS 患者を対象とした 003 試験において、一定の有効性が示され、かつ当該患者に対して本薬は忍容可能であったこと（7.1.1 及び 7.R.3.1 参照）から、赤血球輸血非依存の低リスク MDS 患者の貧血に対しても、本薬は治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

さらに、本薬と低リスク MDS の貧血に対して投与されている他の治療薬（DAR、レナリドミド、アザシチジン）との使い分けについては、以下のとおりである。

本邦において低リスク MDS の貧血に対して ESA の一つである DAR が承認されているが、ESA による治療歴があり、ESA に対して不応、不耐容、又は EPO 濃度が高い患者等の DAR の有効性が期待できない低リスク MDS の貧血に対して本薬の投与が推奨されると考える。また、ESA による治療歴がなく、EPO 濃度が低い等の ESA による有効性が期待できる低リスク MDS の貧血に対しては、002 試験において本薬は EPO α と比較して高い有効性が認められたこと、EPO α と DAR の有効性に明確な差は認められていない旨が報告されていること（Ann Hematol 2008; 87: 527-36）等から、DAR よりも本薬はより有望な選択肢になると考える。

また、本邦においてレナリドミドが 5 番染色体長腕欠失を伴う MDS、アザシチジンが MDS に対してそれぞれ承認されており、国内診療ガイドラインにおいて低リスク MDS に対する治療選択肢とされている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 一般社団法人日本血液学会編）ものの、これらの薬剤と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績が得られていないこと等から、これらの薬剤と本薬の使い分けについて明確に結論付けることは困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

002 試験において対照群とされた EPO α は MDS に伴う貧血に対して本邦適応外であることから、日本人患者に対する 002 試験の結果解釈には慎重を期する必要があるものの、下記の点を考慮すると、001 試験、002 試験及び 003 試験の結果から、本薬投与は、ESA の治療歴の有無、並びに赤血球輸血依存及び非依存を問わない、低リスク MDS 患者の貧血に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 海外において、EPO α 投与は低リスク MDS に伴う貧血患者に対する治療選択肢の一つとして推奨されており、002 試験の結果に基づき本邦でも本薬の有効性について一定の評価を行うことは可能であること
- 002 試験の全体集団と日本人集団との間で、本薬の有効性に明らかな差異は認められていないこと (7.R.2.4 参照)

また、本薬と DAR との使い分けについて、低リスク MDS 患者を対象に貧血に対する本薬と DAR の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬との使い分けは不明であり、血液疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、各薬剤の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものとする。

7.R.5.2 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

①赤血球輸血依存で、ESA に対して不応、不耐容又は不適格、かつ RS 陽性の低リスク MDS 患者を対象とした 001 試験、②赤血球輸血依存で、ESA による治療歴のない 002 試験、及び③赤血球輸血非依存の低リスク MDS 患者を対象とした 003 試験において本薬の臨床的有用性が認められたことから、本薬の推奨投与対象は上記①～③の臨床試験で対象とされた患者であるとする。

また、申請効能・効果である「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）に伴う貧血」について、環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成及び骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN-RS-T）は、MDS とは独立し、MDS/MPN に分類される病型であり、現行の WHO 分類改訂第 4 版（Blood 2016; 127: 2391-405）において正式な病型とされた。WHO 分類改訂第 4 版の発行前に開始された 001 試験では、MDS/MPN-RS-T に該当する患者の組入れは可能であったことから、事後的に MDS/MPN-RS-T に該当する患者集団について部分集団解析を実施した（Blood 2020; 136: 13-5）⁷⁸⁾。その結果、MDS/MPN-RS-T に分類された 23 例（本薬群 14 例、プラセボ群 9 例）について、主要評価項目とされた 24 週間以内に連続 8 週間以上の RBC-TI を達成した患者の割合は、本薬群 64.3% (9/14 例)、プラセボ群 22.2% (2/9 例) であった。また、001 試験において、MDS/MPN-RS-T 患者集団と全体集団との間で、本薬の安全性プロファイル⁷⁹⁾に明らかな差異は認められなかった。上記の結果に加え、MDS 患者と MDS/MPN-RS-T 患者との間で貧血症状に対する治療に明確な差異はないこと（Best Pract Res Clin Haematol 2020; 33: 101147 等）を考慮すると、MDS/MPN-RS-T についても本薬の投与対象とすることは可能とする。

以上より、本薬は MDS に加え、MDS から独立した病型である MDS/MPN-RS-T に伴う貧血に対する治療選択肢となると考え、本薬の申請効能・効果を「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）に伴う貧血」と設定した。また、001 試験、002 試験及び 003 試験において対象とされた MDS 患者はいずれも IPSS-R によるリスク分類の Very Low、Low 又は

⁷⁸⁾ 002 試験及び 003 試験では MDS/MPN-RS-T の患者が組入れ対象とされ、002 試験では本薬群 1 例、EPO α 群 4 例が組み入れられたものの、有効性の解析対象（第 2 回中間解析）には含まれなかった。なお、003 試験では MDS/MPN-RS-T の患者は組み入れられなかった。

⁷⁹⁾ 001 試験の MDS/MPN-RS-T に該当する患者（本薬群 14 例、プラセボ群 9 例）において、1 例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい（本薬群 7 例 (50.0%)、プラセボ群 0 例、以下、同順）、下痢（6 例 (42.9%)、1 例 (11.1%)）、悪心（6 例 (42.9%)、2 例 (22.2%)）、呼吸困難及び高血圧（3 例 (21.4%)、0 例）、疲労（1 例 (7.1%)、1 例 (11.1%)）、並びに関節痛（1 例 (7.1%)、0 例）であった。

Intermediate の MDS 患者であり、IPSS-R によるリスク分類の High 及び Very High の患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないことから、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を設定した。

<効能・効果に関連する注意>

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

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

機構は、評価資料として提出された 3 試験のうち、002 試験及び 003 試験では RS 陽性・陰性を問わず組入れ可能であったものの、001 試験では RS 陽性の患者が対象とされていたことから、試験間で対象患者に差異が生じた経緯、RS 陽性・陰性別の結果、及び RS 陰性の患者に対する本薬の投与が推奨できるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

001 試験では、試験計画時に得られていた 03 試験の予備的なデータにおいて、本薬投与により RS 陽性患者に高い治療反応性が期待できることが示唆されたこと⁸⁰⁾ から、RS 陽性患者のみを対象とした。一方、002 試験及び 003 試験の計画時には、03 試験に加え、05 試験の予備的なデータ⁸¹⁾ も得られ、RS 陰性の患者に対しても本薬の有効性が期待できると考え、RS 陽性・陰性を問わず、臨床試験の組入れ対象とした。

002 試験における RS 陽性/陰性別の有効性及び安全性の結果は、表 47 及び表 48 のとおりであった。

表 47 RS 陽性/陰性別の 24 週間以内に連続 12 週間以上の RBC-TI を達成し、かつ平均 Hb 濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者の割合の中間解析結果 (有効性解析対象*、2022 年 8 月 31 日データカットオフ)

	RS 陽性集団		RS 陰性集団	
	本薬群	EPO α 群	本薬群	EPO α 群
例数	108	112	39	41
達成例	70	29	16	19
達成割合 [95%CI]	64.8 [55.0, 73.8]	25.9 [18.1, 35.0]	41.0 [25.6, 57.9]	46.3 [30.7, 62.6]
リスク差* [95%CI]	38.9 [25.9, 50.7]		-5.3 [-27.7, 16.7]	

*: EPO α 群のうち RS の評価結果が欠測している 1 例を除外した

表 48 RS 陽性/陰性別の安全性の概要 (002 試験)

	例数 (%)			
	RS 陽性集団		RS 陰性集団	
	本薬群 130 例	EPO α 群 126 例	本薬群 48 例	EPO α 群 49 例
全有害事象	120 (92.3)	109 (86.5)	44 (91.7)	40 (81.6)
Grade 3 以上の有害事象	72 (55.4)	52 (41.3)	27 (56.3)	24 (49.0)
死亡に至った有害事象	6 (4.6)	6 (4.8)	5 (10.4)	6 (12.2)
重篤な有害事象	49 (37.7)	38 (30.2)	19 (39.6)	21 (42.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	11 (8.5)	5 (4.0)	6 (12.5)	6 (12.2)
治験薬の休薬に至った有害事象	37 (28.5)	26 (20.6)	11 (22.9)	13 (26.5)
治験薬の減量に至った有害事象	3 (2.3)	3 (2.4)	2 (4.2)	3 (6.1)

⁸⁰⁾ 03 試験において、8 週間以上の赤血球反応を達成した患者割合 (%) は、RS 陽性集団 48.5%、RS 陰性集団 17.0% であった。

⁸¹⁾ 03 試験及び 05 試験で本薬 0.75 mg/kg 以上が投与された患者のうち、RS 陰性かつ血清 EPO 濃度が 500 U/L 以下の患者集団において、HI-E を達成した患者の割合が 50% (8/16 例) であった。

また、003 試験における RS 陽性/陰性別の有効性について、主要評価項目とされた第 1～24 週の期間に HI-E を達成した患者割合 [95%CI] (%) は、RS 陽性患者において 69.2 [38.6, 90.9] (9/13 例)、RS 陰性患者において 12.5 [0.5, 52.7] (1/8 例) であった。また、RS 有無別の安全性について、有害事象の発現率は、RS 陽性集団 100% (13/13 例)、RS 陰性集団 87.5% (7/8 例) であった。

部分集団解析の結果であり解釈には限界があるものの、上記のとおり、002 試験及び 003 試験において、RS 陽性患者と比較して RS 陰性患者における各試験の主要評価項目の達成割合が低い傾向が認められた。病理学的及び本薬の作用機序の観点からは、RS 陽性と陰性で本薬の有効性に差異が生じた要因は不明である。しかしながら、下記の点等を考慮すると、RS 陰性患者に対しても本薬の臨床的有用性は期待できると考えることから、効能・効果において RS 陽性の患者のみに限定する必要はないと考える。

- 002 試験で主要評価項目とされた 24 週間以内に連続 12 週間以上の RBC-TI を達成し、かつ平均 Hb 濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者の割合について、RS 陰性患者において、本薬群と EPO α 群と同程度であり、RS 陰性の患者集団において本薬の有効性を否定する結果は得られていないこと
- 001 試験、002 試験及び 003 試験で対象とされなかった、ESA に対して不応、不耐容又は不適格で、かつ RS 陰性の低リスク MDS 患者に対する本薬の有効性について、05 試験に組み入れられた当該患者の 7/8 例で赤血球反応を達成したことから、本薬の一定の有効性が期待できると考えること。
- 002 試験において、RS 陽性患者と RS 陰性患者との間で本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MDS/MPN-RS-T に伴う貧血患者に対する対象について、001 試験において検討された MDS/MPN-RS-T に該当する患者数は限られていること等から評価には限界があるものの、当該疾患に伴う貧血に対して本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は理解可能であり、MDS/MPN-RS-T に伴う貧血を本薬の投与対象に含めることは可能と考える。

効能・効果について、現行の WHO 分類改訂第 4 版において MDS/MPN-RS-T は MDS とは独立し、MDS/MPN に分類される病型とされているものの、下記の点を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、WHO 分類改訂第 4 版において定義された MDS/MPN-RS-T 患者が臨床試験に組み入れられていた旨を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に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、本薬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旨を注意喚起することにより、効能・効果において MDS/MPN-RS-T を明記せず、「骨髄異形成症候群」と記載することで差し支えないと判断した。

- WHO 分類改訂第 4 版において MDS/MPN-RS-T に分類された病型は、第 5 版において *SF3B1* 遺伝子の有無により再定義されることが予定されており (Leukemia 2022; 36: 1703-19 等)、流動的な疾患概念であることから、MDS/MPN-RS-T を効能・効果に明記した場合、WHO 分類の改訂に伴い疾患概念、疾患の定義等が変更されることにより、本薬の投与対象が変動する可能性があること
- 国内の最新の診療ガイドライン (造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 一般社団法人日本血液学会編) において、MDS/MPN-RS-T に関する記載はなく、MDS/MPN-RS-T に伴う貧血は MDS に伴う貧血に準じて治療されると考えられること

また、RS 陰性患者に対する本薬投与について、002 試験の RS 陰性集団においても本薬投与により一定の有効性が認められ、RS 陽性集団と RS 陰性集団との間で本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないこと等から、RS 陰性集団についても本薬の投与対象とすることは可能と考える。ただし、RS 陽性集団と RS 陰性集団との間で本薬の有効性に異なる傾向が認められていることから、002 試験及び 003 試験における RS 陽性・陰性別の有効性及び安全性の結果については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

さらに、003 試験成績から、本薬は赤血球輸血非依存の低リスク MDS 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える（7.R.5.1 参照）ものの、003 試験の対象は Hb 濃度が 10 g/dL 未満の症候性の貧血を有する赤血球輸血非依存の低リスク MDS 患者であったこと等を考慮すると、臨床試験で対象とされた患者の貧血の状態等を理解した上で、本薬の適応可否が適切に選択される必要があると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「骨髄異形成症候群に伴う貧血」とすることが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- IPSS-R^{注)} によるリスク分類の High 及び Very High に対する有効性及び安全性は確立していない。
注) Revised International Prognostic Scoring System (国際予後スコアリングシステム改訂版)
- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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 1.0 mg/kg を 3 週間間隔で皮下投与する。なお、貧血の程度等により適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 1.75 mg/kg とする。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の効果が認められない場合の増量基準について
- 本薬の効果が認められない場合の投与継続要否について
- 必要以上の造血作用を認めた場合の用量調節基準について
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・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 1.0 mg/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 1.75 mg/kg を超えないこと。

<用法・用量に関連する注意>

- 以下の基準を参考に、本薬を増量、休薬、減量又は中止すること。

本薬の増量、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11.5 g/dL 以上の場合	本薬を休薬する。 ヘモグロビン濃度が11 g/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2 g/dL を超える急激な上昇が認められた場合	1用量レベル減量する。
Grade 3 ^{注)} 以上の副作用	1用量レベル減量する。

注) Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

本薬の用量レベル

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

- 本薬 1.75 mg/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、本薬の投与継続の要否を検討すること。

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

001 試験及び 002 試験における本薬の用法・用量は、下記の検討に基づき本薬 1.0 mg/kg を Q3W で皮下投与し、最大投与量は1回 1.75 mg/kg とすることとされた。

- 健康成人を対象とした海外第 I 相試験（02 試験）において、本薬単回投与時の $t_{1/2}$ （約 15～16 日）、 t_{max} （7 日）の結果に基づき、本薬の投与間隔は Q3W が適切と考えたこと
- ESA による治療歴のない低リスク MDS 患者を対象とした海外第 II 相試験（03 試験及び 05 試験）において、本薬の開始用量 1.0 mg/kg（最大投与量 1.75 mg/kg）を Q3W 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 001 試験及び 002 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の用法・用量を下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

<用法・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 1.0 mg/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 1.75 mg/kg を超えないこと。

7.R.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

001 試験及び 002 試験では、本薬の投与により十分な効果が認められない場合の本薬の増量基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬の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薬の増量方法を設定した。ただし、下記の点を考慮し、増量の目安となる具体的な Hb 濃度は記載しない。

- 001 試験では直近の6週間に1回以上赤血球輸血が実施された場合、002 試験では Hb 濃度が 10.0～12.0 g/dL を下回り、かつ Hb 濃度の上昇が前回と比較して 1 g/dL 以下の場合に本薬を増量することとされた。しかしながら、①001 試験と 002 試験では増量基準が異なること、②本邦の診療ガイドラインにおいて、MDS 患者における目標 Hb 濃度は記載されていないこと（造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 一般社団法人日本血液学会編）等を考慮し、各臨床試験で設定された本薬の具体的な増量基準については、添付文書の臨床成績の項に記載して情報提供することとし、用法・用量に関連する注意の項では、「十分な Hb 濃度の上昇がみられない場合又は赤血球輸血から離脱できない場合」と記載する。

また、上記の臨床試験では設定されていなかったものの、本薬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、本薬の最大投与量である 1.75mg/kg を3回（9週間）投与した時点を目安として、ベースラインからの輸血量の減少や Hb 濃度の上昇等が認められず他の原因が特定されない場合、又は許容できない副作用が認められた場合には、本薬の投与継続の要否について検討する旨を注意喚起する。

- 001 試験において、本薬 1.75 mg/kg を2回（6週間）投与時に RBC-TI 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 RBC-TI が達成されたこと
- PPK 解析によるシミュレーションの結果、本薬 1.75 mg/kg を3回（9週間）投与後に本薬の血清中濃度が定常状態に達したこと

さらに、001 試験及び 002 試験では、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薬の休薬・減量・中止基準を設定し、当該基準に従うことにより、本薬は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薬の休薬・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、本薬の休薬を要する場合の Hb 濃度の基準について、001 試験では 11.5 g/dL、002 試験では 12.0 g/dL と設定⁸²⁾されたものの、002 試験における本薬休薬中の最大 Hb

⁸²⁾ 001 試験では FDA からの要求に基づき、過度な Hb 濃度の上昇に伴う有害事象発現のリスクをより低減させるために 11.5 g/dL と設定された。一方、002 試験では対照群が ESA の EPO α であり、ESA では Hb 濃度の管理範囲が 10～12 g/dL とされていること（NCCN ガイドライン（MDS）v1.2018）を踏まえ、12.0 g/dL と設定された。

濃度、休薬期間及び投与再開時の Hb 濃度は両試験で明らかな差異は認められなかった⁸³⁾ ことから、用法・用量に関連する注意の項では、より低い Hb 濃度の基準を設定している 001 試験に基づき本薬の休薬を要する必要以上の造血作用が認められ、本薬の休薬を要する場合の Hb 濃度の基準を設定した。また、001 試験及び 002 試験で設定された減量基準における本薬の最小用量は 0.45 mg/kg⁸⁴⁾ であったものの、本薬が 0.45 mg/kg に減量された患者は 002 試験の 1 例⁸⁵⁾ のみであり、当該用量の有効性及び安全性の評価が困難と考えたことから、用法・用量に関連する注意の項における最小用量は 0.6 mg/kg とし、当該用量以下に減量が必要な場合には投与を中止すると設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、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薬の減量基準について、001 試験及び 002 試験では本薬の減量時の最小用量は 0.45 mg/kg と設定されたこと、本薬 0.45 mg/kg が投与された症例数は極めて限られており評価には限界があるものの、002 試験で 0.45 mg/kg に減量された患者において、当該用量の継続により赤血球輸血を要せず治療が継続されていることを考慮すると、001 試験及び 002 試験の設定と同様に、本薬の減量時の最小用量を 0.45 mg/kg と設定し、治療継続可能となる選択肢を残すことが望ましいと判断した。

以上より、本薬の用量調節基準については、下記のように設定することが適切であると判断した。なお、各臨床試験で設定された十分な効果が認められない場合の本薬の増量の目安となる Hb 濃度については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 以下の基準を参考に、本薬を増量、休薬、減量又は中止すること。

本薬の増量、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 11.5 g/dL 以上の場合	本薬を休薬する。 ヘモグロビン濃度が 11 g/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 2 g/dL を超える急激な上昇が認められた場合	1 用量レベル減量する。
Grade 3 ^{注)} 以上の副作用	1 用量レベル減量する。

注) Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

⁸³⁾ Hb 濃度の上昇に伴う本薬を休薬した患者は、001 試験及び 002 試験でそれぞれ 16/153 例及び 36/178 例であった。また、①001 試験及び②002 試験における、本薬休薬中の最大 Hb 濃度 (g/dL)、休薬期間 (日) 及び投与再開時の Hb 濃度 (g/dL) の中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位) は、それぞれ①11.9 (11.6, 12.1) 及び②12.2 (12.2, 12.6)、①43.0 (34.0, 52.0) 及び②43.0 (36.0, 57.0)、並びに①10.6 (10.4, 11.0) 及び 10.7 (10.4, 10.9) であった。

⁸⁴⁾ 03 試験の用量増量コホートにおいて、0.5 mg/kg 投与による赤血球反応割合は 33.3% (1/3 例) であり、限定的であるものの一定の有効性が期待できると考えたことから、001 試験、002 試験及び 003 試験における最小用量は 0.45 mg/kg と設定された。なお、03 試験の用量増量コホートの 0.75 mg/kg 及び 1.0 mg/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。

⁸⁵⁾ 71 歳男性。Hb 濃度が 12 g/dL 以上の規定に該当したため 869 日目に 0.6 mg/kg から 0.45 mg/kg に減量された。同用量で 5 回投与 (1,016 日目が最終投与) され、赤血球輸血不要で治療が継続されている (2022 年 8 月 31 日データカットオフ)。

本薬の用量レベル

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

- 本薬 1.75 mg/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、本薬の投与継続の要否を検討すること。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、MDS 患者の一部は AML に移行することが知られているが、本薬の非臨床試験において造血器悪性腫瘍の発現が認められていること（5.6 参照）等を考慮し、本薬投与後の血液悪性腫瘍（AML を含む）の発現状況について検討することを目的として、DAR を対照群とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬の安全性検討事項として造血器悪性腫瘍及び血栓塞栓症を設定し、製造販売後には当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。なお、情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要と判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象については以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅱ相試験（003 試験）

有害事象は 20/21 例（95.2%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、7/21 例（33.3%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、便秘 4 例（19.0%）、挫傷、転倒、関節痛及び MDS 各 3 例（14.3%）であった。

重篤な有害事象は 5/21 例（23.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、MDS 3 例（14.3%）であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/21 例（23.8%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、MDS 3 例（14.3%）であり、本薬との因果関係は否定された。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（002 試験）

有害事象は、本薬群で 164/178 例（92.1%）、EPO α 群で 150/176 例（85.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 54/178 例（30.3%）、EPO α 群で 31/176 例（17.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象 (002 試験)

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 178 例		EPO α 群 176 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	164 (92.1)	99 (55.6)	150 (85.2)	77 (43.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	26 (14.6)	1 (0.6)	12 (6.8)	1 (0.6)
末梢性浮腫	23 (12.9)	0	12 (6.8)	0
無力症	22 (12.4)	0	25 (14.2)	1 (0.6)
胃腸障害				
下痢	26 (14.6)	2 (1.1)	20 (11.4)	1 (0.6)
悪心	21 (11.8)	0	13 (7.4)	0
感染症および寄生虫症				
COVID-19	19 (10.7)	6 (3.4)	17 (9.7)	2 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	21 (11.8)	7 (3.9)	13 (7.4)	2 (1.1)
血管障害				
高血圧	23 (12.9)	15 (8.4)	12 (6.8)	8 (4.5)

重篤な有害事象は、本薬群で 68/178 例 (38.2%)、EPO α 群で 60/176 例 (34.1%) に認められた。各群で発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、本薬群で COVID-19 9 例 (5.1%)、肺炎 6 例 (3.4%)、EPO α 群で COVID-19 及び肺炎各 9 例 (5.1%)、COVID-19 肺炎及び MDS 各 6 例 (3.4%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 17/178 例 (9.6%)、EPO α 群で 11/176 例 (6.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で MDS 5 例 (2.8%)、EPO α 群で MDS 3 例 (1.7%)、敗血症性ショック 2 例 (1.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験 (001 試験)

有害事象は、本薬群で 151/153 例 (98.7%)、プラセボ群で 70/76 例 (92.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 71/153 例 (46.4%)、プラセボ群で 26/76 例 (34.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 50 のとおりであった。

表 50 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 153 例		プラセボ群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	151 (98.7)	86 (56.2)	70 (92.1)	34 (44.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	46 (30.1)	7 (4.6)	11 (14.5)	2 (2.6)
無力症	41 (26.8)	6 (3.9)	9 (11.8)	0
末梢性浮腫	37 (24.2)	0	13 (17.1)	1 (1.3)
発熱	21 (13.7)	3 (2.0)	7 (9.2)	0
胃腸障害				
下痢	44 (28.8)	0	8 (10.5)	0
悪心	35 (22.9)	1 (0.7)	6 (7.9)	0
便秘	22 (14.4)	0	7 (9.2)	0
感染症および寄生虫症				
尿路感染	22 (14.4)	3 (2.0)	4 (5.3)	3 (3.9)
気管支炎	21 (13.7)	2 (1.3)	1 (1.3)	0

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 153 例		プラセボ群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
上気道感染	20 (13.1)	1 (0.7)	4 (5.3)	0
上咽頭炎	18 (11.8)	0	4 (5.3)	0
神経系障害				
浮動性めまい	35 (22.9)	0	4 (5.3)	0
頭痛	27 (17.6)	1 (0.7)	5 (6.6)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	35 (22.9)	3 (2.0)	6 (7.9)	1 (1.3)
関節痛	13 (8.5)	1 (0.7)	9 (11.8)	2 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	35 (22.9)	0	10 (13.2)	0
呼吸困難	30 (19.6)	1 (0.7)	5 (6.6)	0
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	30 (19.6)	11 (7.2)	10 (13.2)	2 (2.6)
血管障害				
高血圧	16 (10.5)	4 (2.6)	6 (7.9)	3 (3.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	17 (11.1)	15 (9.8)	6 (7.9)	5 (6.6)

重篤な有害事象は、本薬群で 66/153 例 (43.1%)、プラセボ群で 23/76 例 (30.3%) に認められた。各群で発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 8 例 (5.2%)、転倒 7 例 (4.6%)、大腿骨骨折 6 例 (3.9%)、プラセボ群で転倒及び股関節部骨折各 3 例 (3.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 22/153 例 (14.4%)、プラセボ群で 6/76 例 (7.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で芽球増加を伴う不応性貧血及び敗血症各 3 例 (2.0%)、MDS、AML への転化及び疲労各 2 例 (1.3%) であった (プラセボ群は該当なし)。このうち、本薬群の疲労 2 例、AML への転化 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (02 試験)

有害事象は、本薬群で 17/24 例 (70.8%)、プラセボ群で 5/8 例 (62.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 7/24 例 (29.2%)、プラセボ群で 1/8 例 (12.5%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、本薬群で頭痛 4 例 (16.7%)、注射部位出血、筋肉痛及び下痢各 3 例 (12.5%)、疲労、注射部位斑、背部痛、筋痙縮、全身性そう痒症、丘疹性皮疹、嘔吐、上気道感染、眼充血、咳嗽及び動悸各 2 例 (8.3%)、プラセボ群で頭痛 3 例 (37.5%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 1/24 例 (4.2%) に認められた (プラセボ群は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の丘疹性皮疹 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 II 相試験 (03 試験)

有害事象は、①用量漸増コホートで 20/27 例 (74.1%)、②拡大コホートで 75/89 例 (84.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①9/27 例 (33.3%)、②29/89 例 (32.6%) に認められ

た。発現率が10%以上の有害事象は、①筋痙縮及び下痢各4例(14.8%)、疲労、筋肉痛及び骨痛各3例(11.1%)、②高血圧19例(21.3%)、ウイルス性上気道感染及び疲労各11例(12.4%)、頭痛9例(10.1%)であった。

重篤な有害事象は、①6/27例(22.2%)、②14/89例(15.7%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、②5/89例(5.6%)に認められた(①は該当なし)。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第Ⅱ相試験(05試験)

有害事象は75/75例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、33/75例(44.0%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、ウイルス性上気道感染25例(33.3%)、高血圧23例(30.7%)、尿路感染、疲労及び下痢各17例(22.7%)、末梢性浮腫16例(21.3%)であった。

重篤な有害事象は58/75例(77.3%)に認められた。3例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎7例(9.3%)、AMLへの転化5例(6.7%)、丹毒、敗血症、MDS、心不全及び失神各4例(5.3%)、尿路感染及び大腿骨骨折各3例(4.0%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は23/75例(30.7%)に認められた。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、MDS5例(6.7%)、AMLへの転化4例(5.3%)、全身健康状態低下2例(2.7%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のMDSに伴う貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は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新有効成分含有医薬品であり、MDSに伴う貧血に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 11 月 13 日

申請品目

[販 売 名] レプロジル皮下注用 25 mg、同皮下注用 75 mg
[一 般 名] ルスパテルセプト（遺伝子組換え）
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 18 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の臨床試験成績等から、低リスク MDS 患者における貧血に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 赤血球輸血依存で、ESA に対して、不応、不耐容又は不適格、かつ RS 陽性の低リスクの MDS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（001 試験）において、主要評価項目とされた 24 週間以内に連続 8 週間以上の RBC-TI を達成した患者の割合について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。
- 赤血球輸血依存で、ESA による治療歴のない低リスクの MDS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（002 試験）において、主要評価項目とされた 24 週間以内に連続 12 週間以上の RBC-TI を達成し、かつ平均 Hb 濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者の割合について、EPO α 群に対する本薬群の優越性が検証された。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、精神神経障害、肝機能障害、腎機能障害、高血圧、造血器悪性腫瘍及び血栓塞栓症であり、本薬の使用にあたって、これらの有害事象の発現に注意すべきであるが、これらの有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「骨髄異形成症候群に伴う貧血」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- IPSS-R^{注)}によるリスク分類のHigh及びVery Highに対する有効性及び安全性は確立していない。
注) Revised International Prognostic Scoring System (国際予後スコアリングシステム改訂版)
- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・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。

<用法・用量に関連する注意>

- 以下の基準を参考に、本薬を増量、休薬、減量又は中止すること。

本薬の増量、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	本薬を休薬する。 ヘモグロビン濃度が11g/dL以下になった場合、休薬前の用量で投与を再開する。
赤血球輸血を受けていない状態で、ヘモグロビン濃度が3週間以内に2g/dLを超える急激な上昇が認められた場合	1用量レベル減量する。
Grade 3 ^{注)} 以上の副作用	1用量レベル減量する。

注) GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

本薬の用量レベル

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

- 本薬 1.75 mg/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、本薬の投与継続の要否を検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、専門協議後に、申請者より本薬の増量、休薬又は減量基準について、001 試験及び 002 試験では、Grade 3 以上の副作用が発現した場合には、Grade 1 又はベースラインに回復するまで本薬を休薬し、回復後には 1 用量レベル減量して本薬の投与を再開すると設定されていたことから、当該設定を追加することが適切と考える旨が説明された。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、下表のように、本薬の増量、休薬又は減量基準を設定することが適切であると判断した。

本薬の増量、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 11.5 g/dL 以上の場合	本薬を休薬する。 ヘモグロビン濃度が 11 g/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 2 g/dL を超える急激な上昇が認められた場合	1 用量レベル減量する。
Grade 3 ^(注) 以上の副作用	Grade 1 以下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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、本薬投与後の血液悪性腫瘍（AML を含む）の発現状況について検討することを目的として、DAR を対照群とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の安全性検討事項として造血器悪性腫瘍に加え、血栓塞栓症を設定し、製造販売後における当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。なお、情報収集の手法等については、医療情報デー

データベースを用いた情報収集の実施可能性等を踏まえて引き続き検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 当該調査の安全性検討事項については、造血器悪性腫瘍及び血栓塞栓症を設定する。
- 造血器悪性腫瘍及び血栓塞栓症の情報を取得可能なデータベースが存在することから、当該データベースを用いた調査の実施可能性を確認した後に、MDS 患者における造血器悪性腫瘍及び血栓塞栓症の発現状況等を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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	<ul style="list-style-type: none"> • 造血器悪性腫瘍 • 血栓塞栓症 • 生殖発生毒性 	<ul style="list-style-type: none"> • 長期の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 製造販売後データベース調査（造血器悪性腫瘍、血栓塞栓症） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

骨髄異形成症候群に伴う貧血

[用法・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1.0 mg/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1.75 mg/kgを超えないこと。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. IPSS-R^{注)}によるリスク分類のHigh及びVery Highに対する有効性及び安全性は確立していない。
注) Revised International Prognostic Scoring System（国際予後スコアリングシステム改訂版）
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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

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。

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11.5 g/dL 以上の場合	本剤を休薬する。 ヘモグロビン濃度が11 g/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2 g/dL を超える急激な上昇が認められた場合	1用量レベル減量する。
Grade 3 ^(注) 以上の副作用	Grade 1 以下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	1.75 mg/kg
レベル1	1.33 mg/kg
レベル0	1.0 mg/kg
レベル-1	0.8 mg/kg
レベル-2	0.6 mg/kg
レベル-3	0.45 mg/kg
レベル-4	投与中止

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
αSMA	alpha smooth muscle actin	α 平滑筋アクチン
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
Asn	asparagine	アスパラギン
Asp	aspartic acid	アスパラギン酸
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BFU-E	burst forming units-erythroid	赤芽球バースト形成細胞
BMP	bone morphogenetic protein	
BSC	best supportive care	最良の支持療法
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CDC	complement-dependent cellular cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CFC	colony forming cells	コロニー形成細胞
CFU-E	colony forming units-erythroid	赤芽球コロニー形成細胞
CFU-GEMM	colony forming units-granulocyte erythroid megakaryocyte macrophage	顆粒球・赤芽球・巨核球・マクロファージコロニー形成細胞
CFU-GM	colony forming units-granulocyte macrophage	顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CMML	chronic myelomonocytic leukemia	慢性骨髄単球性白血病
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
Cre	creatinine	クレアチニン
DAR	darbepoetin alfa (genetical recombination)	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECD	extracellular domain	細胞外ドメイン
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EEPCB	extended end of production cell bank	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限を超えて培養した細胞バンク
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
EPOα	epoetin alfa (genetical recombination)	エポエチン アルファ (遺伝子組換え)
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ETFE	ethylene tetrafluoroethylene	エチレンテトラフルオロエチレン
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント

略語	英語	日本語
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal receptor	新生児型 Fc 受容体
GDF	growth differentiation factor	
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
HCT	haematocrit	ヘマトクリット
HDPE	high-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HI-E	hematologic improvement-erythroid	赤血球系改善
HLT	high level terms	高位語
icIEF	imaged capillary electrophoresis	イメージキャピラリー等電点電気泳動
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH-Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IPSS	International Prognostic Scoring System	国際予後判定システム
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-Revised	国際予後判定システム改訂版
ITT	intent-to-treat	
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
Lefty	left-right determination factor	
Lys	lysine	リシン
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MDS-RS	MDS with ring sidero- blasts	環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群
MDS/MPN	Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm	骨髄異形成及び骨髄増殖性腫瘍
MDS/MPN-RS-T	MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis	環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成及び骨髄増殖性腫瘍
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Met	methionine	メチオニン
MIS	muellerian-inhibiting factor	

略語	英語	日本語
MMV	mouse minute virus	マウス微小ウイルス
MPV	mean platelet volume	平均血小板容積
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン (MDS)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myelodysplastic Syndromes	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not estimable	推定不能
NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NODAL	nodal growth differentiation factor	
OS	overall survival	全生存期間
PBS	phosphate buffer saline	リン酸緩衝生理食塩液
PETG	polyethylene terephthalate glycol	ポリエチレンテレフタレートグリコール
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RAP-536/抗 EPO 抗体		RAP-536 と抗 EPO 抗体との併用
RBC-TI	red blood cell transfusion independence	赤血球輸血非依存
RDW	red cell distribution width	赤血球容積粒度分布幅
RS	ring sideroblast	環状鉄芽球
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SF3B1	splicing factor 3B subunit 1	
Smad	proteins with homology to C. elegans Sma and Drosophila mothers against decapentaplegic (Mad) proteins	
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
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 buffer saline	トリス緩衝生理食塩液
TGF-β	transforming growth factor-β	トランスフォーミング増殖因子-β
TIM-1	T cell immunoglobulin mucin 1	
TPA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノゲンアクチベーター
UF/DF	ultrafiltration / diafiltration	限外ろ過/透析ろ過
UUL	unilateral ureter ligation	片側尿管結紮
V _F	volume of distribution, based on terminal elimination	終末相の分布容積

略語	英語	日本語
V1/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
001 試験		ACE-536-MDS-001 試験
002 試験		ACE-536-MDS-002 試験
003 試験		ACE-536-MDS-003 試験
02 試験		A536-02 試験
03 試験		A536-03 試験
04 試験		A536-04 試験
05 試験		A536-05 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		ルスパテルセプト（遺伝子組換え）
本薬/EPO		本薬と EPO との併用
本薬/抗 EPO 抗体		本薬と抗 EPO 抗体との併用
レナリドミド		レナリドミド水和物