

レボロジル皮下注用25mg  
レボロジル皮下注用75mg  
に係る  
医薬品リスク管理計画書

ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社

レプロジル皮下注用 25mg、レプロジル皮下注用 75mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	レプロジル皮下注用 25mg レプロジル皮下注用 75mg	有効成分	ルスパテルセプト (遺伝子組換え)
製造販売業者	ブリistol・マイヤーズスクイブ 株式会社	薬効分類	87339
提出年月日		令和6年5月20日	

1.1.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】
<a href="#">なし</a>	<a href="#">造血器悪性腫瘍</a>	<a href="#">長期の安全性</a>
	<a href="#">血栓塞栓症</a>	
	<a href="#">生殖発生毒性</a>	
1.2.有効性に関する検討事項		
<a href="#">なし</a>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">市販直後調査</a>
<a href="#">製造販売後データベース調査 (造血器悪性腫瘍)</a>
<a href="#">製造販売後データベース調査 (血栓塞栓症)</a>
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">なし</a>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">市販直後調査による情報提供</a>
<a href="#">医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年1月18日	薬効分類	87339
再審査期間	10年	承認番号	①30600AMX00021000 ②30600AMX00022000
国際誕生日	2019年11月8日		
販売名	①レプロジル皮下注用 25 mg ②レプロジル皮下注用 75 mg		
有効成分	ルスパテルセプト（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	① 1バイアル中にルスパテルセプト（遺伝子組換え）を 37.5 mg 含有する注射剤 ② 1バイアル中にルスパテルセプト（遺伝子組換え）を 87.5 mg 含有する注射剤		
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 1.75mg/kg を超えないこと。		
効能又は効果	骨髄異形成症候群に伴う貧血		
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。		
備考			

変更の履歴

前回の提出日：

2024年1月19日

変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「市販直後調査」の実施状況の更新（軽微変更）。
2. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」の「市販直後調査による情報提供」及び「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供」の実施状況の更新（軽微変更）。
3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の市販直後調査マーク等の更新（軽微変更）。

変更理由：

1～3. 本剤の販売開始に伴い、これらの活動を開始したため。

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
該当なし

重要な潜在的リスク
造血器悪性腫瘍
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の非臨床試験で造血器悪性腫瘍が認められている。また、臨床試験では、高リスクの骨髄異形成症候群（以下、MDS）への進行又は急性骨髄性白血病（以下、AML）への移行のリスク増加は認められていないものの、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おり、本剤との因果関係が否定できない死亡に至った症例も含まれていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 幼若ラットを用いた毒性試験で、最高用量 (10mg/kg) の 3 例に造血器悪性腫瘍（リンパ腫、骨髄性白血病及びリンパ性白血病が各 1 件）が認められた。成熟ラット及びサル試験では、本剤との関連性はないと判断された成熟ラットでの播種性多形性リンパ腫を除き、腫瘍の発生を示唆する所見は認められなかった。</li><li>● 赤血球造血刺激因子製剤の投与に対して不応、不耐容又は不適格で、環状鉄芽球を有し、国際予後スコアリングシステム改訂版（以下、IPSS-R）によるリスク分類が Very low、Low 又は Intermediate の MDS に伴う赤血球輸血が必要な貧血を有する患者を対象とした海外第 III 相試験（ACE-536-MDS-001）では、高リスク MDS への進行が報告された被験者は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 3/153 例 (2.0%) 及び 1/76 例 (1.3%)（以下同順）であった。また、AML への移行（MedDRA PT 「急性骨髄性白血病への転化」の有害事象）は 3/153 例 (2.0%) 及び 1/76 例 (1.3%) に認められた。本剤の最終投与日から 42 日後以降の発現を含めると、高リスク MDS への進行が報告された被験者は 6/153 例 (3.9%) 及び 3/76 例 (3.9%) であり、AML への移行は 4/153 例 (2.6%) 及び 3/76 例 (3.9%) に認められた。</li><li>● 赤血球造血刺激因子製剤の治療歴のない、IPSS-R によるリスク分類が Very low、Low 又は Intermediate の MDS に伴う赤血球輸血が必要な貧血を有する患者を対象とした国際共同第 III 相試験（ACE-536-MDS-002）では、高リスク MDS への進行が報告された被験者の割合は、本剤群及びエポエチンアルファ群でいずれも低く、群間で同程度であった [本剤群：5/178 例 (2.8%)、エポエチンアルファ群：7/176 例 (4.0%)]。AML への移行は、本剤群で 1/178 例 (0.6%) 及びエポエチンアルファ群で 1/176 例 (0.6%) に認められた。本剤群の 1 例は、AML により死亡に至り、本剤との因果関係は否定されなかった。</li><li>● IPSS-R によるリスク分類が Very low、Low 又は Intermediate の MDS に伴う赤血球輸血を必要としない貧血を有する患者を対象とした国内第 II 相試験（ACE-536-</li></ul>

	<p>MDS-003) では、高リスク MDS への進行が報告された被験者は 1/21 例であった。AML への移行は認められなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の使用実態下における造血器悪性腫瘍の発現状況を確認し、本剤との関連を評価するため。また、本剤の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15.1 臨床使用に基づく情報」、「15.2 非臨床試験に基づく情報」に記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し、造血器悪性腫瘍に関する情報を提供し、早期診断を促すとともに本剤の適正使用を推進するため。</p>
血栓塞栓症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外において、<math>\beta</math>-サラセミア患者（本邦での承認外効能・効果）に対して本剤による血栓塞栓症が注意喚起されている。MDS 患者を対象とした臨床試験では、本剤群と対照群との間で血栓塞栓症の発現割合に明確な差異は認められていないものの、本剤との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が報告されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE-536-MDS-001 試験における血栓塞栓症の有害事象の発現割合は、本剤群で 4/153 例 (2.6%)、プラセボ群で 3/76 例 (3.9%) であった。本剤群で認められた血栓塞栓症のうち、急性心筋梗塞 1 件 (Grade 3、重篤) は本剤との因果関係が否定されなかった。</li> <li>• ACE-536-MDS-002 試験における血栓塞栓症の有害事象の発現割合は、本剤群で 8/178 例 (4.5%)、エポエチンアルファ群で 5/176 例 (2.8%) であった。本剤群で認められた血栓塞栓症のうち、肺塞栓症 1 件 (Grade 3、非重篤) は本剤との因果関係が否定されなかった。</li> <li>• ACE-536-MDS-003 試験では、血栓塞栓症の有害事象は認められなかった。</li> </ul> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の使用実態下における血栓塞栓症の発現状況を確認し、本剤との関連を評価するため。また、本剤の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」に記載し注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し、血栓塞栓症に関する情報を提供し、早期診断を促すとともに本剤の適正使用を推進するため。</p>
<p>生殖発生毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ヒトでの情報は得られていないものの、非臨床試験データから、本剤が胎盤を通過し胎児発生に有害な影響を及ぼす可能性が考えられる。そのため、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、本剤はラットでは選択的な発生毒性（母動物に影響なく胎児のみに悪影響）を示し、ウサギでは母動物及び胎児の発生毒性（母動物及び胎児に悪影響）を示した。いずれの動物種においても、生存胎児数及び胎児体重の減少並びに吸収胚数、着床後胚損失率及び骨格変異の増加が認められた。</li> </ul> <p>ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験では、黄体数、着床数及び生存胚数の有意な減少が認められた。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>MDS は比較的高齢で罹患する疾患であり、妊婦での投与例は限られると考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行う。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」に記載し、注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し、生殖発生毒性に関する情報を提供し、本剤の適正使用を推進するため。</p>
--	--

重要な不足情報	
長期の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤の臨床試験では、本剤投与中及び投与後の追跡調査データが限られており、造血器悪性腫瘍等の長期の安全性に関する情報が十分に得られていないことから、重要な不足情報に設定した。なお、本剤の臨床試験に参加した患者を対象に長期の安全性を評価するための継続試験（ACE-536-LTFU-001）が実施中である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤投与中及び投与後の長期の安全性に関し、通常の医薬品安全性監視活動により収集された安全性情報をもとに定期的に評価する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点では、特記すべきリスク最小化活動はない。今後、安全性情報の収集状況に応じて、リスク最小化活動の必要性を検討する。</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

	該当なし
--	------

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
製造販売後データベース調査（造血器悪性腫瘍）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 造血器悪性腫瘍</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の使用実態下における造血器悪性腫瘍の発生リスクについて対照薬であるダルベポエチン アルファ使用患者と比較して高いかどうかについて探索的に検討するため。</p> <p><b>【実施計画】</b>（以下計画中） データベース：MID-NET データ期間：登録期間 8 年間、最短の観察期間 6 ヶ月で合計 8.5 年 調査デザイン：コホート研究 調査対象集団：MDS 患者 曝露群：本剤使用患者 対照群：本剤適応症を対象にダルベポエチン アルファが使用された患者 アウトカム定義に用いるデータ項目：疾患診断名（ICD-10 コード又は傷病名）、治療薬、入院等の診療及び処置、臨床検査値等</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 実施期間：再審査期間 10 年において可能な限り多くの症例数を収集するため、登録期間を 8 年間、最短の観察期間を 6 ヶ月間、データ回収・固定までの期間を 6 ヶ月間として、実施期間は 9 年と設定した。 登録目標症例数：国内における MDS 罹患率、使用予定の医療情報データベースにおける MDS 患者数等から、収集可能な症例数について検討中。 観察期間の設定根拠：本剤の増量、休薬、減量又は中止基準及び実臨床下での長期使用を想定し設定した。 なお、詳細については承認後の疫学相談を踏まえて決定する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 検出力が十分な時期、または機構と合意した時期に解析を実施する。</li> </ul>

	<p>根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終データ入手時点（最終報告書作成時）</li> </ul> <p>根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>再審査申請時</li> </ul> <p>根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。</li> <li>現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>
<p>製造販売後データベース調査（血栓塞栓症）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>血栓塞栓症</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の使用実態下における血栓塞栓症の発生リスクについて対照薬であるダルベポエチン アルファ使用患者と比較して高いかどうかについて探索的に検討するため。</p> <p>【実施計画】（以下計画中）</p> <p>データベース：MID-NET</p> <p>データ期間：登録期間 8 年間、最短の観察期間 6 ヶ月で合計 8.5 年</p> <p>調査デザイン：コホート研究</p> <p>調査対象集団：MDS 患者</p> <p>曝露群：本剤使用患者</p> <p>対照群：本剤適応症を対象にダルベポエチン アルファが使用された患者</p> <p>アウトカム定義に用いるデータ項目：疾患診断名（ICD-10 コード又は傷病名）、治療薬、入院等の診療及び処置、臨床検査値等</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>実施期間：再審査期間 10 年において可能な限り多くの症例数を収集するため、登録期間を 8 年間、最短の観察期間を 6 ヶ月間、データ回収・固定までの期間を 6 ヶ月間として、実施期間は 9 年と設定した。</p> <p>登録目標症例数：国内における MDS 罹患率、使用予定の医療情報データベースにおける MDS 患者数等から、収集可能な症例数について検討中。</p>

観察期間の設定根拠：本剤の増量、休薬、減量又は中止基準及び実臨床下での長期使用を想定し設定した。

なお、詳細については承認後の疫学相談を踏まえて決定する。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- 検出力が十分な時期、または機構と合意した時期に解析を実施する。  
根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。
- 最終データ入手時点（最終報告書作成時）  
根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。
- 再審査申請時  
根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。
- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 造血器悪性腫瘍、血栓塞栓症、生殖発生毒性</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項に関する注意喚起及び適正使用のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤を納入時にMRが提供及び説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>● 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告作成時に各安全性検討事項の発現状況を確認する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意喚起すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	なし	販売開始から 6 ヶ月後	実施中	販売開始から 8 ヶ月以内
製造販売後データベース調査（造血器悪性腫瘍）	検討中	<ul style="list-style-type: none"> <li>検出力が十分な時期、または機構と合意した時期</li> <li>最終データ入手時点（最終報告書作成時）</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	計画中	調査終了時
製造販売後データベース調査（血栓塞栓症）	検討中	<ul style="list-style-type: none"> <li>検出力が十分な時期、または機構と合意した時期</li> <li>最終データ入手時点（最終報告書作成時）</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	計画中	調査終了時

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動
電子添文による情報提供
追加 of リスク最小化活動

追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>