# レブロジル皮下注用 **25 mg**、同皮下注用 **75 mg** に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

# 1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起源又は発見の経緯及び開発の経緯については、当該内容を主に第 2 部に記載した。第 2 部での該当内容の記載箇所を Table 1-1 に示した。

**Table 1-1: 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載箇所**

| 第 1 部（5）に記載すべき内容 | 第 2 部（5）での記載箇所 | |
|---|---|---|
| 起源又は発見の経緯及び開発の経緯 | 2.5.1 | 製品開発の根拠 |
| 品質に関する試験の概略 | 2.3 | 品質に関する概括資料 |
| 非臨床試験成績の概略 | 2.4<br>2.6 | 非臨床試験の概括評価<br>非臨床試験の概要文及び概要表 |
| 臨床試験成績の概略 | 2.5.4<br>2.5.5 | 有効性の概括評価<br>安全性の概括評価 |
| 有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載 | 2.5.6 | ベネフィットとリスクに関する結論 |

luspatercept（ACE-536、一般名：ルスパテルセプト）は、Acceleron 社（現 Merck 社）と Bristol-Myers Squibb 社（Celgene 社）が共同開発している赤血球成熟促進薬である。骨髄内の後期赤血球前駆細胞（正赤芽球）の分化の調節に関与する増殖分化因子 11（GDF11）等の TGF-β スーパーファミリーリガンドに対するリガンドトラップとして作用することで、アクチビン受容体を介した下流シグナル伝達活性化を抑制する。貧血治療薬として広く使われるエリスロポエチンは初期赤血球前駆細胞の増殖及び分化を直接刺激するのに対し、luspatercept は骨髄内に存在する後期赤血球前駆細胞の分化成熟を促進し、正常な赤血球産性能を回復させるという新規作用機序を有する。

これまでに得られた非臨床試験及び臨床試験の結果から、luspatercept は赤血球輸血依存／非依存低リスク骨髄異形成症候群（MDS）患者に対する新たな治療選択肢となることが示されたため、「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」を申請適応症として luspatercept の製造販売承認申請を行うこととした。luspatercept は令和 4 年 9 月 21 日に「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R4 薬）第 547 号）されている。

luspatercept はグローバルで、MDS、β-サラセミア及び骨髄線維症に伴う貧血に対する治療薬として開発を行っている。2023 年 4 月時点で、luspatercept は、β-サラセミアに伴う貧血の治療、又は ESA に不応若しくは不耐容又は不適格で赤血球輸血が必要な低リスク MDS-RS に伴う貧血の治療に対して米国及び欧州を含む 50 ヵ国以上で承認されている。



Approved v1.0

本申請での開発の経緯図に Figure 1-1 示す。

**Figure 1-1:　　開発の経緯図**

| 試験項目 | | 試験項目 | | |
|---|---|---|---|---|
| 品質 | 海外 | 原薬 | | |
| | | 製剤 | | |
| 薬理 | 海外 | 効力を裏付ける試験 | | |
| 薬物動態 | 海外 | 分析法 | | |
| | | 吸収 | | |
| | | 分布 | | |
| 毒性 | 海外 | 反復投与毒性試験 | | |
| | | 生殖発生毒性試験 | | |
| 臨床 | 海外 | P1 | A536-02 | 参考 |
| | 国内 | P2 | ACE-536-MDS-003 | 評価 |
| | 海外 | | A536-03 | 参考 |
| | 海外 | | A536-05 | 参考 |
| | 海外 | P3 | ACE-536-MDS-001 | 評価 |
| | 国内/海外 | | ACE-536-MDS-002 | 評価 |

[redacted]



Approved v1.0

## 1 外国における使用状況

本剤は、2019 年 11 月 8 日に米国で以下の効能で最初に承認された。

REBLOZYL is an erythroid maturation agent indicated for the treatment of anemia in adult patients with beta thalassemia who require regular red blood cell (RBC) transfusions.

2023 年 9 月現在、米国及び欧州を含む 50 ヵ国以上で、β-サラセミアに伴う貧血の治療、又は骨髄異形成症候群（MDS）に伴う貧血の治療に対して承認されている。

MDS に伴う貧血に関する効能・効果での承認状況は以下の通りである。

米国では 2020 年 4 月 3 日に以下の効能で承認された。

Anemia failing an erythropoiesis stimulating agent and requiring 2 or more RBC 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).

また、2023 年 8 月 28 日に以下の効能が承認された。

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.

欧州連合（EU）では、2020 年 6 月 25 日に以下の効能で承認された。

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.

カナダでは 2021 年 2 月、オーストラリアでは 2021 年 8 月に MDS に伴う貧血の効能・効果の承認を取得している。

米国添付文書（USPI）の原文及びその和訳、欧州製品概要（SmPC）の原文及びその和訳、ならびに企業中核データシート（CCDS）の原文を添付した。



Approved v2.0

**添付文書の要旨**
**本要旨は、REBLOZYL を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。REBLOZYL の添付文書完全版を参照のこと。**

**REBLOZYL®（luspatercept-aamt）皮下注用**
**米国初回承認：2019 年**

**----------直近の主な変更点----------**

| | |
|---|---|
| 効能・効果（1.2） | 2023 年 8 月 |
| 用法・用量（2.2） | 2023 年 8 月 |
| 警告及び使用上の注意、高血圧（5.2） | 2023 年 8 月 |

**----------効能・効果----------**

REBLOZYL は以下の治療を適応とする赤血球成熟化製剤である。

- 定期的な赤血球（RBC）輸血を必要とするβサラセミアの成人患者における貧血（1.1）。
- 定期的な赤血球（RBC）輸血を必要とする可能性がある Very Low から Intermediate リスクの骨髄異形成症候群（MDS）の成人患者における、赤血球造血刺激因子製剤による前治療歴のない貧血（ESA 未治療）（1.2）。
- Very Low から Intermediate リスクの環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群（MDS-RS）又は環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN-RS-T）を有する成人患者における、赤血球造血刺激因子製剤が無効であり、8 週間にわたり 2 単位以上の赤血球を必要とする貧血（1.3）。
- 使用上の制約：REBLOZYL は、貧血を直ちに是正する必要がある患者に対する赤血球輸血の代替としては適応とされていない（1.4）。

**----------用法・用量----------**

- 推奨開始用量は 1 mg/kg であり、3 週間に 1 回皮下投与する（2.1、2.2）。
- 各投与の前にヘモグロビン（Hgb）の結果を確認すること（2.1、2.2）。
- 調製及び投与に関する手順については、添付文書完全版を参照すること（2.3）。

**----------剤形・含量----------**

- 注射用：溶解用の単回投与バイアルに入った凍結乾燥粉末 25 mg（3）
- 注射用：溶解用の単回投与バイアルに入った凍結乾燥粉末 75 mg（3）

**----------禁忌----------**

なし（4）。

**----------警告及び使用上の注意----------**

- 血栓症／血栓塞栓症：βサラセミア患者においてリスク上昇。血栓塞栓性事象の徴候及び症状について患者をモニタリングし、速やかに治療を開始すること（5.1）。
- 高血圧：投与中は血圧（BP）をモニタリングすること。必要に応じて降圧治療を開始する（5.2）。
- 髄外造血（EMH）腫瘤：βサラセミア患者においてリスク上昇。EMH 腫瘤に起因する症状及び徴候又は合併症について患者をモニタリングする。診療ガイドラインに従って治療し、EMH 腫瘤による重篤な合併症が発現した場合は治療を中止する（5.3）。
- 胚・胎児毒性：胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には胎児への潜在的リスク及び効果的な避妊法の使用を指導すること（5.4、8.1、8.3）。

**----------副作用----------**

最も高頻度（10%超）に認められた副作用は、疲労、頭痛、筋骨格痛、関節痛、浮動性めまい／回転性めまい、悪心、下痢、咳嗽、腹痛、呼吸困難、COVID-19、末梢性浮腫、高血圧及び過敏症であった（6.1）。

**副作用が疑われる場合は、Bristol Myers Squibb 社の 1-888-423-5436、FDA の 1-800-FDA-1088、又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。**

**----------特別な患者集団への投与----------**

授乳：授乳しないよう指導すること（8.2）。

**患者カウンセリング情報及び FDA 承認済み患者用添付文書については 17 項参照。**

**改訂：2023 年 8 月**

**添付文書完全版：目次***

**1 効能・効果**
1.1 βサラセミア
1.2 貧血を伴う骨髄異形成症候群
1.3 環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群又は環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍
1.4 使用の制限
**2 用法・用量**
2.1 βサラセミアに対する推奨用量
2.2 骨髄異形成症候群に伴う貧血に対する推奨用量
2.3 調製及び投与
**3 剤形・含量**
**4 禁忌**
**5 警告及び使用上の注意**
5.1 血栓症／血栓塞栓症
5.2 高血圧
5.3 髄外造血腫瘤
5.4 胚・胎児毒性
**6 副作用**
6.1 臨床試験での使用経験
**8 特別な集団への投与**
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.3 生殖能を有する女性及び男性
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
**9 薬物乱用及び依存**
9.1 規制薬物
9.2 乱用
**11 性状**
**12 臨床薬理**
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
**13 非臨床毒性**
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
**14 臨床試験**
14.1 βサラセミア
14.2 貧血を伴う骨髄異形成症候群の治療
14.3 ESA 難治性又は不耐容の患者における環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群又は環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍
**16 供給／保管及び取扱い方法**
16.1 供給方法
16.2 保管
**17 患者カウンセリング情報**

***添付文書完全版から省略された項目又は下位項目は記載していない。**



Approved v2.0

**添付文書完全版**

## 1 効能・効果

### 1.1 β サラセミア

REBLOZYL は、定期的な赤血球（RBC）輸血を必要とする β サラセミアの成人患者における貧血の治療を適応とする。

### 1.2 貧血を伴う骨髄異形成症候群

REBLOZYL は、定期的な赤血球（RBC）輸血を必要とする可能性がある Very Low から Intermediate リスクの骨髄異形成症候群（MDS）を有する成人患者における、赤血球造血刺激因子製剤による前治療歴のない貧血（ESA 未治療）の治療を適応とする。

### 1.3 環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群又は環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍

REBLOZYL は、Very Low から Intermediate リスクの環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群（MDS-RS）又は環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN-RS-T）を有する成人患者における、赤血球造血刺激因子製剤が無効であり、8 週間にわたり 2 単位以上の赤血球を必要とする貧血の治療を適応とする。

### 1.4 使用の制限

REBLOZYL は、貧血を直ちに是正する必要がある患者に対する赤血球輸血の代替としては適応とされていない。

## 2 用法・用量

### 2.1 β サラセミアに対する推奨用量

β サラセミア患者に対する REBLOZYL の推奨開始用量は、1 mg/kg を 3 週間に 1 回皮下投与である。REBLOZYL の各投与前に、患者のヘモグロビン及び輸血の記録を確認すること。Table 1 に従って用量を漸増する。Table 2 に示す副作用が発現した場合は投与を中断する。最高用量にて 9 週間投与（3 回投与）した後、輸血量の減少が認められない場合、又は時期を問わず許容できない毒性が発現した場合は、REBLOZYL の投与を中止すること。

予定された REBLOZYL の投与が遅れた又は投与できなかった場合は、可能な限り速やかに REBLOZYL を投与し、投与間隔を 3 週間以上あけて処方どおりに投与を継続すること。

*効果に対する用量調節*

REBLOZYL の各投与前にヘモグロビン値を評価し、結果を確認すること。投与前に RBC 輸血を行った場合は、輸血前のヘモグロビン値を用いて用量を評価する。



Approved v2.0

開始用量 1 mg/kg で少なくとも 2 回連続（6 週間）投与した後に RBC 輸血量の減少が達成されていない場合、REBLOZYL の用量を 1.25 mg/kg に増量する。最高用量の 1.25 mg/kg を超えて増量しないこと。輸血を受けていない状況で、3 週間以内にヘモグロビン値が 2 g/dL を超えて上昇した場合、又は投与前のヘモグロビン値が 11.5 g/dL 以上であった場合は、Table 1 の記載に従い、REBLOZYL を減量するか投与を中断する。

効果に対する用量レベルの調節を Table 1 に示す。

**Table 1: β サラセミア—効果に対する REBLOZYL の用量調節**

| | **REBLOZYL 推奨用法・用量*** |
|---|---|
| **開始用量** | • 1 mg/kg を 3 週間間隔 |
| **投与開始時に効果不十分な場合の増量** | |
| 開始用量 1 mg/kg で少なくとも 2 回連続（6 週間）投与しても RBC 輸血量の減少なし | • 1.25 mg/kg に増量し、3 週間間隔 |
| 1.25 mg/kg の 3 回連続投与（9 週間）後に RBC 輸血量の減少なし | • 投与中止 |
| **投与前のヘモグロビン値又はヘモグロビンの急速な上昇による用量調節** | |
| 輸血を受けていない状態で投与前のヘモグロビンが 11.5 g/dL 以上 | • 投与を中断する。<br>• ヘモグロビンが 11 g/dL 以下になった時点で投与を再開する。 |
| 輸血を受けていない状態で 3 週間以内にヘモグロビンが 2 g/dL を超えて上昇した場合<br>• 現在の用量が 1.25 mg/kg である<br>• 現在の用量が 1 mg/kg である<br>• 現在の用量が 0.8 mg/kg である<br>• 現在の用量が 0.6 mg/kg である | <br><br>• 用量を 1 mg/kg に減量する<br>• 用量を 0.8 mg/kg に減量する<br>• 用量を 0.6 mg/kg に減量する<br>• 投与中止する |

* Table 2 に示す副作用が発現した場合は増量しないこと。

*毒性に対する用量調節*

Grade 3 以上の副作用が発現した患者については、Table 2 の記載に従って投与を変更すること。

**Table 2: β サラセミア—副作用に対する REBLOZYL の用量調節**

| | **REBLOZYL 推奨用法・用量*** |
|---|---|
| Grade 3 又は 4 の過敏症反応 | • 投与中止 |
| その他の Grade 3 又は 4 の副作用 | • 投与を中断する。<br>• 副作用が Grade 1 以下に回復した場合、投与を |



Approved v2.0

**Table 2:　　β サラセミア—副作用に対する REBLOZYL の用量調節**

| | **REBLOZYL 推奨用法・用量*** |
|---|---|
| | 再開する。 |
| 重篤な合併症を引き起こす髄外造血（EMH）腫瘤 | • 投与中止 |

* Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 は重度、Grade 4 は生命を脅かす。

## 2.2　　骨髄異形成症候群に伴う貧血に対する推奨用量

MDS に伴う貧血の治療のための REBLOZYL の推奨開始用量は、1 mg/kg を 3 週間に 1 回皮下投与である。REBLOZYL の各投与前に、患者のヘモグロビン及び輸血の記録を確認すること。Table 3 に従って用量を漸増する。Table 4 に示す副作用が発現した場合は投与を中断する。最高用量（1.75 mg/kg）にて 9 週間投与（3 回投与）した後、ヘモグロビンがベースラインから増加しないことを含め、輸血量の減少が認められない場合、又は時期を問わず許容できない毒性が発現した場合は、REBLOZYL の投与を中止すること。

予定された REBLOZYL の投与が遅れた又は投与できなかった場合は、可能な限り速やかに REBLOZYL を投与し、投与間隔を 3 週間以上あけて処方どおりに投与を継続すること。

*効果に対する用量調節*

REBLOZYL の各投与前にヘモグロビン値を評価し、結果を確認すること。投与前に赤血球輸血を行った場合は、輸血前のヘモグロビン値を用いて用量を評価する。

開始用量 1 mg/kg で少なくとも 2 回連続（6 週間）投与した後に RBC 輸血から離脱できていない場合、REBLOZYL の用量を 1.33 mg/kg に増量する（Table 3）。1.33 mg/kg の用量レベルで少なくとも 2 回連続（6 週間）投与した後に赤血球輸血から離脱できていない場合、REBLOZYL の用量を 1.75 mg/kg に増量する。6 週間間隔（2 回投与）よりも高い頻度で、又は最高用量の 1.75 mg/kg を超えて増量しないこと。

輸血を受けていない状況で、3 週間以内にヘモグロビンが 2 g/dL を超えて上昇した場合、又は投与前のヘモグロビンが 11.5 g/dL 以上であった場合は、Table 3 の記載に従い、REBLOZYL の用量を減量するか、投与を中断する。減量後、輸血をせずに 3 週間以内に、患者の効果が消失する（例：輸血を要する）又はヘモグロビン濃度が 1 g/dL 以上低下した場合は、用量を 1 段階増量する。用量増量の間隔は 6 週間以上空けること。

効果に対する用量調節を Table 3 に示す。



Approved v2.0

**Table 3:　MDS に伴う貧血―反応に対する REBLOZYL の用量漸増**

| | **REBLOZYL 推奨用法・用量*** |
|---|---|
| **開始用量** | • 1 mg/kg を 3 週間間隔 |
| **投与開始時に効果不十分な場合の増量** | |
| 開始用量 1 mg/kg で少なくとも 2 回連続（6 週間）投与した後に RBC 輸血から離脱していない | • 1.33 mg/kg に増量し、3 週間間隔投与 |
| 1.33 mg/kg を少なくとも 2 回連続（6 週間）投与した後に RBC 輸血から離脱していない | • 1.75 mg/kg に増量し、3 週間間隔投与 |
| 1.75 mg/kg の用量で少なくとも 3 回連続（9 週間）投与した後に、ヘモグロビンがベースラインから増加しないことを含め、RBC 輸血量の減少が認められない | • 投与中止 |
| **投与前のヘモグロビン値又はヘモグロビンの急速な上昇による用量調節** | |
| 輸血を受けていない状態で投与前のヘモグロビンが 11.5 g/dL 以上 | • 投与を中断する。<br>• ヘモグロビンが 11 g/dL 以下になった時点で投与を再開する。 |
| 輸血を受けていない状態で 3 週間以内にヘモグロビンが 2 g/dL を超えて上昇した場合<br>• 現在の用量が 1.75 mg/kg である<br>• 現在の用量が 1.33 mg/kg である<br>• 現在の用量が 1 mg/kg である<br>• 現在の用量が 0.8 mg/kg である<br>• 現在の用量が 0.6 mg/kg である | <br>• 用量を 1.33 mg/kg に減量する<br>• 用量を 1 mg/kg に減量する<br>• 用量を 0.8 mg/kg に減量する<br>• 用量を 0.6 mg/kg に減量する<br>• 投与中止する |

* Table 4 に示す副作用が発現した場合は増量しないこと。

*毒性に対する用量調節*

Grade 3 以上の副作用が発現した患者については、Table 4 の記載に従って投与を変更すること。

**Table 4:　MDS に伴う貧血―副作用に対する REBLOZYL の用量調節**

| | **REBLOZYL 推奨用法・用量*** |
|---|---|
| Grade 3 又は 4 の過敏症反応 | • 投与中止 |
| その他の Grade 3 又は 4 の副作用 | • 投与を中断する。<br>• 副作用が Grade 1 以下に回復したら、1 段階低い用量レベルで投与を再開する**<br>• 投与延期が連続 12 週間を超える場合、投与を中止する。 |



Approved v2.0

* Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 は重度、Grade 4 は生命を脅かす。
** 上記の Table 3 に従って用量を減量する。

## 2.3 調製及び投与

REBLOZYL は医療従事者が溶解して投与すること。

REBLOZYL を滅菌注射用水（USP のみ）で溶解する。

**Table 5: 溶解液量**

| バイアルサイズ | 溶解に必要な滅菌注射用水（USP）の液量 | 最終濃度 | 採取容量 |
|---|---|---|---|
| 25 mg バイアル | 0.68 mL | 25 mg/0.5 mL（50 mg/mL） | 0.5 mL |
| 75 mg バイアル | 1.6 mL | 75 mg/1.5 mL（50 mg/mL） | 1.5 mL |

患者の体重に基づいて適切な用量になるように、REBLOZYL のバイアル数を溶解する。正確な投与量を確保するため、溶解に適した目盛りのあるシリンジを使用する。

溶解方法

1. Table 5（溶解液量）に記載した液量の滅菌注射用水（USP）を用いて、凍結乾燥粉末を溶解する。1 分間放置する。
2. 溶解に使用した針及びシリンジは廃棄する。溶解に使用する針及びシリンジは皮下注射に使用しないこと。
3. バイアルを 30 秒間円を描くように穏やかに回転させる。回転を止めて、バイアルを 30 秒間直立させる。
4. バイアルを点検し、溶液中に未溶解の粒子がないか確認する。未溶解の粉末を認めた場合は、粉末が完全に溶解するまで手順 3 を繰り返す。
5. バイアルを反転させ、30 秒間倒立状態で穏やかに回転させる。バイアルを直立の位置に戻し、30 秒間放置する。
6. ステップ 5 をさらに 7 回繰り返し、バイアル側面の薬剤を完全に溶解させる。
7. 非経口製剤は、溶液及び容器の状態から可能な限り、投与前に粒子状物質及び変色について目視検査すること。本品は無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、異物を認めない。未溶解物や異物を認めた場合は使用しないこと。
8. 溶解液を直ちに使用しない場合：
   - 元のバイアルで 20°C～25°C（68°F～77°F）の室温で最長 8 時間保存する。溶解後 8 時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。



Approved v2.0

- 又は、元のバイアルに入れたまま、2℃～8℃（36℉～46℉）で最長 24 時間冷蔵保存する。注射の 15～30 分前に冷蔵状態から取り出し、溶液を室温に戻してより快適に注射できるようにする。溶解後 24 時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。
- 溶解後の溶液を凍結させないこと。

残液は廃棄すること。未使用のバイアルをプールしないこと。バイアルから 2 回以上投与しないこと。他の薬剤と混合しないこと。

皮下投与の手順

患者に必要な 50 mg/mL 溶液における正確な総投与量を計算する。

溶解した REBLOZYL 溶液の投与量を単回投与バイアルからシリンジにゆっくりと吸引する。溶解量が多い用量の場合は（すなわち、1.2 mL 超）、同程度の容量の注射剤に分けて別の部位に注射する。複数回の注射が必要な場合は、1 回の皮下注射ごとに新しいシリンジと針を使用する。

上腕、大腿及び／又は腹部に皮下投与する。

## 3 剤形・含量

- 注射用：溶解用の単回投与バイアルに入った白色～微黄白色の凍結乾燥粉末 25 mg。
- 注射用：溶解用の単回投与バイアルに入った白色～微黄白色の凍結乾燥粉末 75 mg。

## 4 禁忌

なし。

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 血栓症／血栓塞栓症

β サラセミアの成人患者において、血栓塞栓性事象（TEE）が REBLOZYL 投与患者の 8/223 例（3.6%）に報告された。深部静脈血栓症、肺塞栓症、門脈血栓症及び虚血性脳卒中が報告された。脾摘やホルモン補充療法の併用などの血栓塞栓症の既知のリスク因子を有する患者は、血栓塞栓症のリスクがさらに上昇する可能性がある。TEE のリスクが高い β サラセミア患者では血栓予防を考慮すること。血栓塞栓性事象の徴候及び症状について REBLOZYL 投与患者をモニタリングし、速やかに治療を開始すること。

### 5.2 高血圧

高血圧は REBLOZYL 投与患者の 63/554 例（11.4%）で報告されている。臨床試験全体で、Grade 3～4 の高血圧の発現率は 2%～9.6%であった。

ベースライン血圧が正常な β サラセミアの成人患者において、13 例（6.2%）の患者が 130 mm Hg 以上の収縮期血圧（SBP）を発症し、33 例（16.6%）の患者が 80 mm Hg 以上の拡張期血圧（DBP）を発症した。



Approved v2.0

ベースライン時の血圧が正常であった ESA 難治性又は不耐容の成人 MDS 患者では、26 例（30%）に 130 mm Hg 以上の SBP、23 例（16%）に 80 mm Hg 以上の DBP が認められた。ベースライン時の血圧が正常であった ESA 未治療の成人 MDS 患者では、23 例（36%）に 140 mm Hg 以上の SBP、11 例（6%）に 80 mm Hg 以上の DBP が認められた。

各投与前に血圧をモニタリングすること。高血圧の新規発症又は既存の高血圧の増悪は、降圧薬を用いて管理すること。

**5.3　　髄外造血腫瘤**

輸血依存性 β サラセミアの成人患者では、REBLOZYL 投与患者の 3.2%に EMH 腫瘤が認められ、1.9%に EMH 腫瘤に起因する脊髄圧迫症状が認められた（BELIEVE 試験及び REBLOZYL 長期追跡調査試験）。

輸血非依存性 β サラセミアの成人患者を対象とした試験では、二重盲検期に EMH 腫瘤の発現率は REBLOZYL 群で 6.3%、プラセボ群で 2%と対照群に比べて高く、1 例は EMH の既往歴のある患者で EMH 腫瘤に起因する脊髄圧迫が認められた。輸血非依存性 β サラセミア患者に対する REBLOZYL の適応はない。

β サラセミア患者における EMH 腫瘤発生の危険因子として考えられるものには、EMH 腫瘤、脾摘、脾腫、肝腫、又はベースライン時のヘモグロビン低値（＜8.5 g/dL）の既往がある。徴候及び症状は解剖学的部位によって異なる。β サラセミア患者では、EMH 腫瘤に起因する症状及び徴候又は合併症について、開始時及び治療中にモニタリングし、臨床ガイドラインに従って治療する。EMH 腫瘤による重篤な合併症が発現した場合は、REBLOZYL の投与を中止すること。EMH 腫瘤の増殖をコントロールするために治療を必要とする患者への REBLOZYL の使用は避けること。

**5.4　　胚・胎児毒性**

動物を用いた生殖発生毒性試験の所見に基づくと、REBLOZYL を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物を用いた生殖発生毒性試験において、妊娠ラット及びウサギの器官形成期に luspatercept-aamt を投与したところ、最大推奨臨床用量（MRHD）の 1.75 mg/kg を上回る曝露量［曲線下面積（AUC）に基づく］で胚・胎児死亡率の上昇、成長異常、形態異常などの有害な発生転帰が認められた。

妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性には、REBLOZYL の投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［特定の集団における使用（8.1, 8.3）参照］*。

**6　　副作用**

添付文書の別の箇所に以下の臨床的に重要な副作用が記載されている。

- 血栓症／血栓塞栓症*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*



Approved v2.0

- 高血圧 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 髄外造血腫瘤 *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*

### 6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を他の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

警告及び使用上の注意に記載されているデータは、4 試験において 571 例の患者に様々な用量（0.125 mg/kg～1.75 mg/kg）で単剤投与したときの REBLOZYL への曝露を反映している。

<u>β サラセミア</u>

β サラセミア患者における REBLOZYL の安全性は、BELIEVE 試験で評価されている *［臨床試験（14.1）参照］*。主要な適格基準は β サラセミアの成人患者（ヘモグロビン S 又は α サラセミア患者を除く）であり、重大な臓器障害又は最近の DVT 発作がなく、血小板数が $1000\times10^9$/L 以下であった。

患者には、開始用量として REBLOZYL 1 mg/kg を 3 週間ごとに皮下投与した。全体として、患者の 53%が 1.25 mg/kg（46% REBLOZYL、n＝223）又はプラセボ（66%、n＝109）に増量した。投与期間の中央値は REBLOZYL 群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ、63.3 週間と 62.1 週間）。治験実施計画書に従い、REBLOZYL 群及びプラセボ群の患者は二重盲検期において 48 週間以上治療を継続することとした。

REBLOZYL の投与を受けた患者のうち、94%は 6 カ月以上、72%は 1 年以上投与を受けた。

REBLOZYL が投与された患者の年齢中央値は 30 歳（範囲 : 18、66）; 女性が 59% ; 54%が白人、36%がアジア人であった。

重篤な副作用は REBLOZYL 投与患者の 3.6%に発現した。1%の患者で報告された重篤な副作用は、脳血管発作と深部静脈血栓症であった。死亡に至った副作用は REBLOZYL 群の 1 例に発現し、未確定の AML により死亡した（M 6）。

副作用（Grade 1～4）による投与中止は、REBLOZYL を投与した患者の 5.4%に認められた。REBLOZYL の投与を受けた患者において、投与中止を要した最も高頻度に発現した副作用は、関節痛（1%）、背部痛（1%）、骨痛（1%未満）及び頭痛（1%未満）であった。

副作用による減量は、REBLOZYL 投与例の 2.7%に認められた。REBLOZYL の投与を受けた患者の 0.5%超で認められた減量を要した主な副作用は、高血圧及び頭痛であった。

副作用による休薬は、REBLOZYL 投与例の 15.2%に認められた。REBLOZYL の投与受けた患者の 1%超で認められた休薬を要した主な副作用は、上気道感染、ALT 増加及び咳嗽であった。



Approved v2.0

最も多く認められた副作用（REBLOZYL で少なくとも 10%以上、プラセボより 1%多い）は、頭痛（26%）、骨痛（20%）、関節痛（19%）、疲労（14%）、咳嗽（14%）、腹痛（14%）、下痢（12%）及び浮動性めまい（11%）であった。

BELIEVE 試験で認められた副作用を Table 6 に要約する。

**Table 6:** **BELIEVE 試験において REBLOZYL の投与を受けたβサラセミア患者に発現した群間差 1%の副作用（＞5%）**

| 器官分類<br>副作用 | REBLOZYL<br>（223 例） | | プラセボ<br>（109 例） | |
|---|---|---|---|---|
| | 全 Grade<br>例数（%） | Grade 3 [a] 以上<br>例数（%） | 全 Grade<br>例数（%） | Grade 3 以上<br>例数（%） |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 骨痛 | 44（20） | 3（1） | 9（8） | 0（0） |
| 関節痛 | 43（19） | 0（0） | 13（12） | 0（0） |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| インフルエンザ | 19（9） | 0（0） | 6 | 0（0） |
| ウイルス性上気道感染 | 14（6） | 1（0.4） | 2 | 0（0） |
| **神経系障害** | | | | |
| 頭痛 | 58（26） | 1（＜1） | 26（24） | 1 |
| 浮動性めまい | 25（11） | 0（0） | 5 | 0（0） |
| **一般・全身障害及び投与部位の状態** | | | | |
| 疲労 | 30（14） | 0（0） | 14（13） | 0（0） |
| **胃腸障害** | | | | |
| 腹痛 [b] | 31（14） | 0（0） | 13（12） | 0（0） |
| 下痢 | 27（12） | 1（＜1） | 11（10） | 0（0） |
| 悪心 | 20（9） | 0（0） | 6 | 0（0） |
| **血管障害** | | | | |
| 高血圧 [c] | 18（8） | 4（2） | 3 | 0（0） |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 高尿酸血症 | 16（7） | 6（3） | 0（0） | 0（0） |
| **呼吸器、胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 咳嗽 | 32（14） | 0（0） | 12（11） | 0（0） |

[a] Grade 4 の高尿酸血症 4 件を除く Grade 3 の反応に限定。
[b] 腹痛と上腹部痛を含む。
[c] 分類された用語は本態性高血圧、高血圧、高血圧クリーゼを含む。



Approved v2.0

患者の 5%未満に認められる臨床的に重要な副作用は、頭位性回転性めまい、失神／失神寸前の状態、注射部位反応、過敏症、髄外造血腫瘤及び脊髄圧迫である。

BELIEVE 試験における肝機能異常を Table 7 に示す。

**Table 7:　　BELIEVE 試験における β サラセミア患者の肝機能検査値異常**

| | **REBLOZYL 223 例 例数（%）** | **プラセボ 109 例 例数（%）** |
|---|---|---|
| ALT が ULN の 3 倍以上 | 26（12） | 13（12） |
| AST が ULN の 3 倍以上 | 25（11） | 5 |
| ALP が ULN の 2 倍以上 | 17（8） | 1（< 1） |
| 総ビリルビンが ULN の 2 倍以上 | 143（64） | 51（47） |
| 直接ビリルビンが ULN の 2 倍以上 | 13（6） | 4 |

ALP＝アルカリホスファターゼ；ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ；
AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ULN：基準値上限。

ESA 未治療患者における骨髄異形成症候群に伴う貧血の治療

Very Low から Intermediate リスクの骨髄異形成症候群患者に対する REBLOZYL の安全性は、ランダム化された 356 例の患者を対象とした COMMANDS 試験で評価された *［臨床試験（14.2）参照］*。主な適格基準は、内因性 sEPO 値が 500 U/L 未満で、赤血球輸血を定期的に必要とする ESA 未治療の成人患者とされた。

REBLOZYL 投与期間の中央値は 41.6 週（範囲：0～165 週）であった。患者の 71.3%が 24 週間の投与を受け、45.5%が 48 週間の投与を完了した。

REBLOZYL が投与された 178 例のうち、副作用により投与を中止した症例は 17 例（9.6%）、副作用により休薬した症例は 48 例（27%）、副作用により減量した症例は 5 例（2.8%）であった。主な副作用（10%超）は下痢、疲労、高血圧、末梢性浮腫、悪心及び呼吸困難であった。主な Grade 3 以上の副作用（2%超）は、高血圧及び呼吸困難であった。10%以上の患者でベースラインの Grade 0～2 から試験期間中のいずれかの時点で Grade 2 超に変化した特定の臨床検査値異常は、糸球体濾過率及び総ビリルビン増加であった。

COMMANDS 試験 *［臨床試験（14.2）参照］* において、REBLOZYL 又はエポエチンアルファの投与を受けた患者に認められた主な副作用を Table 8 に示す。



Approved v2.0

**Table 8:** **COMMANDS 試験で REBLOZYL の投与を受けた患者に発現した副作用（≥5%）**

| 器官分類/副作用 | REBLOZYL（178 例） | | エポエチンアルファ（176 例） | |
|---|---|---|---|---|
| | 全 Grade 例数（%） | Grade 3 以上 例数（%） | 全 Grade 例数（%） | Grade 3 以上 例数（%） |
| **一般・全身障害及び投与部位の状態** | | | | |
| 疲労 [a、b] | 38（22） | 0（0） | 12（7） | 0（0） |
| 末梢性浮腫 | 23（13） | 0（0） | 12（7） | 0（0） |
| 非心臓性胸痛 | 9（5） | 1（1） | 6（3） | 0（0） |
| 発熱 | 9（5） | 1（1） | 12（7） | 1（1） |
| **胃腸障害** | | | | |
| 下痢 | 26（15） | 0（0） | 20（11） | 0（0） |
| 悪心 | 21（12） | 0（0） | 13（7） | 0（0） |
| **血管障害** | | | | |
| 高血圧 [a] | 25（14） | 17（10） | 13（7） | 9（5） |
| **呼吸器、胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 呼吸困難 | 21（12） | 7（4） | 13（7） | 2（1） |
| 労作性呼吸困難 | 9（5） | 0（0） | 1（1） | 0（0） |
| **神経系障害** | | | | |
| 浮動性めまい | 16（9） | 1（1） | 15（9） | 0（0） |
| 頭痛 | 15（8） | 0（0） | 12（7） | 1（1） |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 背部痛 | 16（9） | 2（1） | 13（7） | 3（2） |
| 関節痛 | 10（6） | 0（0） | 14（8） | 0（0） |
| 筋肉痛 | 9（5） | 0（0） | 5（3） | 0（0） |
| 変形性関節症 | 9（5） | 1（1） | 4（2） | 0（0） |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| COVID-19 | 19（11） | 6（3） | 17（10） | 2（1） |
| 尿路感染 | 13（7） | 0（0） | 7（4） | 0（0） |
| 肺炎 | 8（5） | 7（4） | 15（9） | 11（6） |
| **代謝及び栄養障害** | | | | |
| 高尿酸血症 | 12（7） | 1（1） | 10（6） | 1（1） |



Approved v2.0

**Table 8:** **COMMANDS 試験で REBLOZYL の投与を受けた患者に発現した副作用（≥5%）**

| 器官分類/副作用 | REBLOZYL（178 例） | | エポエチンアルファ（176 例） | |
|---|---|---|---|---|
| 食欲減退 | 8（5） | 0（0） | 11（6） | 0（0） |
| **血液及びリンパ系障害** | | | | |
| 血小板減少症 | 11（6） | 7（4） | 3（2） | 1（1） |
| 好中球減少症 | 9（5） | 7（4） | 13（7） | 10（6） |
| **精神障害** | | | | |
| 不眠症 | 9（5） | 0（0） | 6（3） | 0（0） |

[a] 反応には類似／グループ化した用語が含まれる。
[b] 無力症を含む。

発現頻度が 5%未満であったその他の臨床的に重要な副作用は、紅斑、そう痒症及び発疹などの注射部位反応であった。

COMMANDS 試験における特定の臨床検査値異常のベースライン時 Grade 0～2 から Grade 2～3 への変化を Table 9 に示す。

**Table 9:** **COMMANDS 試験において Grade 2～3 への移行が認められた臨床検査値異常**

| パラメータ | REBLOZYL | | エポエチンアルファ | |
|---|---|---|---|---|
| | 例数 [a] | 例数（%） | 例数 [a] | 例数（%） |
| 総ビリルビン | 171 | 38（22） | 165 | 19（12） |
| GFR [b] | 171 | 60（35） | 167 | 36（22） |

[a] ベースライン時に Grade 0～1 であった患者数
[b] GFR＝糸球体濾過量（mL/min）

ESA 難治性又は不耐容の患者における環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群又は環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍に伴う貧血

推奨用法・用量での REBLOZYL の安全性は、MEDALIST 試験において環状鉄芽球（n＝192）又はその他の骨髄性腫瘍（n＝50）を有する MDS 患者 242 例を対象に評価した。安全性解析対象集団の年齢中央値は 72 歳（30～95 歳）、男性 63%、女性 37%であった。被験者の 81%が白人、0.4%が黒人、0.4%がその他であり、被験者の 18.2%では人種が報告されなかった。REBLOZYL 投与期間の中央値



Approved v2.0

は 50.4 週（範囲：3～221 週間）であった。患者の 67%は 6 ヵ月以上投与を受け、49%は 1 年以上投与を受けた。

REBLOZYL の投与を受けた 242 例中 5 例（2.1%）が致死的な副作用を発現し、11 例（4.5%）が副作用により投与を中止し、7 例（2.9%）が副作用により投与量を減量した。全 Grade の主な副作用（10%以上）は、疲労、筋骨格痛、浮動性めまい、下痢、悪心、過敏症反応、高血圧、頭痛、上気道感染、気管支炎及び尿路感染であった。最も高頻度（2%以上）に認められた Grade 3 以上の副作用は、疲労、高血圧、失神及び筋骨格痛であった。10%以上の被験者で認められたベースラインの Grade 0～1 から試験期間中のいずれかの時点で Grade 2 以上に変化した臨床検査値異常は、クレアチニンクリアランス減少、総ビリルビン増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

MEDALIST 試験において、最初の 8 サイクルまでに REBLOZYL 又はプラセボの投与を受けた患者に認められた主な副作用を Table 10 に示す*［臨床試験（14.3）参照］*。

**Table 10:** **MEDALIST 試験において、サイクル 8 まで REBLOZYL の投与を受けた患者に発現した群間差＞2%の副作用（≥5%）**

| 器官分類/副作用 | REBLOZYL（153 例） | | プラセボ（76 例） | |
|---|---|---|---|---|
| | 全 Grade 例数（%） | Grade 3 例数（%） | 全 Grade 例数（%） | Grade 3 例数（%） |
| **一般・全身障害及び投与部位の状態** | | | | |
| 疲労 [a, b] | 63（41） | 11（7） | 17（22） | 2（3） |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | | | | |
| 筋骨格痛 [b] | 30（20） | 3（2） | 11（14） | 0（0） |
| **神経系障害** | | | | |
| 浮動性めまい／回転性めまい | 28（18） | 1（< 1） | 5（7） | 1 |
| 頭痛 [b] | 21（14） | 0（0） | 5（7） | 0（0） |
| 失神／失神寸前の状態 | 8（5） | 5（3） | 0（0） | 0（0） |
| **胃腸障害** | | | | |
| 悪心 [b] | 25（16） | 1（< 1） | 8（11） | 0（0） |
| 下痢 [b] | 25（16） | 0（0） | 7（9） | 0（0） |
| **呼吸器、胸郭及び縦隔障害** | | | | |
| 呼吸困難 [b] | 20（13） | 2（1） | 4（5） | 1 |
| **免疫系障害** | | | | |
| 過敏症反応 [b] | 15（10） | 1（< 1） | 5（7） | 0（0） |
| **腎及び尿路障害** | | | | |



Approved v2.0

**Table 10:** **MEDALIST 試験において、サイクル 8 まで REBLOZYL の投与を受けた患者に発現した群間差＞2%の副作用（≥5%）**

| 器官分類/副作用 | REBLOZYL（153 例） | | プラセボ（76 例） | |
|---|---|---|---|---|
| | 全 Grade 例数（%） | Grade 3 例数（%） | 全 Grade 例数（%） | Grade 3 例数（%） |
| 腎機能障害 [b] | 12（8） | 3（2） | 3（4） | 0（0） |
| **心臓障害** | | | | |
| 頻脈 [b] | 12（8） | 0（0） | 1 | 0（0） |
| **傷害中毒及び処置合併症** | | | | |
| 注射部位反応 | 10（7） | 0（0） | 3（4） | 0（0） |
| **感染症及び寄生虫症** | | | | |
| 上気道感染 | 10（7） | 1（< 1） | 2（3） | 0（0） |
| インフルエンザ／インフルエンザ様疾患 | 9（6） | 0（0） | 2（3） | 0（0） |

[a] 無力症を含む。
[b] 反応には類似／グループ化した用語が含まれる。

発現頻度が 5%未満であったその他の臨床的に重要な副作用は、気管支炎、尿路感染及び高血圧であった*［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］*。

MEDALIST 試験における最初の 8 サイクル中に発現した特定の臨床検査値異常の Grade 0～1 から Grade 2～4 への変化を Table 11 に示す。

**Table 11:** **MEDALIST 試験においてサイクル 8 までに認められた Grade 2～4 の主な臨床検査値異常**

| パラメータ | REBLOZYL | | プラセボ | |
|---|---|---|---|---|
| | 例数 [a] | 例数（%） | 例数 [a] | 例数（%） |
| ALT 上昇 | 151 | 13（9） | 74 | 5（7） |
| AST 上昇 | 152 | 6（4） | 76 | 0（0） |
| 総ビリルビン増加 | 140 | 17（12） | 66 | 3（5） |
| クレアチニンクリアランス減少 | 113 | 30（27） | 62 | 13（21） |

[a] ベースライン時に Grade 0～1 であった患者数。
ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ。



Approved v2.0

# 8 特別な集団への投与

## 8.1 妊婦

リスクの要約

動物を用いた生殖発生毒性試験の結果から、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。妊婦に REBLOZYL を投与したときの、重大な先天異常、流産、母体又は胎児の有害な転帰のリスクに関する情報は得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験において、妊娠ラット及びウサギの器官形成期に luspatercept-aamt を投与したところ、最大臨床推奨用量（MRHD）での曝露量を上回る曝露量［曲線下面積（AUC）に基づく］で胚・胎児死亡、成長異常及び形態異常などの有害な発生転帰が認められた*（データ参照）*。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。

適応集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産、又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

*動物データ*

胚・胎児発生に関する試験では、luspatercept-aamt を 5、15 又は 30 mg/kg の用量で妊娠 3 日及び 10 日（ラット）、5、20 又は 40 mg/kg の用量で妊娠 4 日及び 11 日（ウサギ）に皮下投与した。両動物種における影響として、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（ラットでは非対称の胸骨中心、ウサギでは屈曲した舌骨など）の増加が認められた。この影響は、MRHD（1.75 mg/kg）の約 7 倍（ラット）及び 16 倍（ウサギ）の曝露量（AUC に基づく）で認められた。

出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠ラットに luspatercept-aamt を 3、10 又は 30 mg/kg の用量で、器官形成期には 2 週に 1 回、離乳までは妊娠 6 日から出生後 20 日まで皮下投与した。すべての用量で $F_1$ 出生児の体重減少及び腎臓の毒性所見（膜性増殖性糸球体腎炎、尿細管萎縮／形成不全、出血を伴うことがある血管拡張など）が認められた。これらの影響は、MRHD（1.75 mg/kg）の約 1.6 倍の曝露量（AUC に基づく）で認められた。

## 8.2 授乳婦

リスクの要約

授乳ラットの乳汁中に luspatercept-aamt が検出された。薬物が動物の母乳中に存在する場合、その薬物はヒトの母乳中に存在する可能性が高い。REBLOZYL のヒト乳汁中への移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。授乳中の小児に重篤な副作用が発現する可能



Approved v2.0

性があるため、REBLOZYL の投与期間中及び最終投与後 3 ヵ月間は授乳しないことを患者に指導すること。

### 8.3 生殖能を有する女性及び男性

妊娠検査

妊娠可能な女性には、REBLOZYL の投与開始前に妊娠検査を実施することが推奨される。

避妊

*女性*

妊婦に投与すると胚・胎児に悪影響を及ぼすおそれがある*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。妊娠可能な女性には、REBLOZYL の投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

不妊症

*女性*

動物での所見に基づくと、REBLOZYL は女性の受胎能を損なうおそれがある*［非臨床毒性（13.1）参照］*。雌ラットの受胎能に対する有害作用は、14 週間の回復期間後に回復した。

### 8.4 小児等への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。幼若動物での所見に基づくと、小児患者への REBLOZYL の使用は推奨されない*［非臨床毒性（13.1）参照］*。

### 8.5 高齢者への投与

β サラセミア患者を対象とした REBLOZYL の臨床試験では、65 歳以上の患者数が不十分であったため、若年患者との反応の差を明らかにすることはできなかった。

貧血治療のための REBLOZYL の ESA 未治療及び ESA 難治性又は不耐容の患者における臨床試験には、65 歳以上の患者 347 例（82%）及び 75 歳以上の患者 167 例（39%）が含まれた。高齢患者（65 歳以上）と若年患者の間で安全性又は有効性に差は認められなかった。

## 9 薬物乱用及び依存

### 9.1 規制薬物

REBLOZYL は luspatercept-aamt を含有し、規制薬物ではない。

### 9.2 乱用

乱用とは、薬物の望ましい心理的又は生理学的作用のために、意図的、非治療的に、一度でも使用することである。運動能力を高めるための赤血球産生に影響を及ぼすため、運動選手に REBLOZYL の



Approved v2.0

乱用がみられることがある。健康な人が REBLOZYL などの赤血球産生を促進する薬剤を乱用すると赤血球増加症を発症することがあり、生命を脅かす心血管系合併症（脳卒中、心筋梗塞、血栓塞栓症等）を併発することがある。

Luspatercept-aamt 及びその代謝物は、選択的に中枢神経系に移行せず、中枢神経系の活動と一致する動物の行動に影響を及ぼさない。

## 11 性状

Luspatercept-aamt は赤血球成熟化剤である。Luspatercept-aamt は、ヒトアクチビン受容体 IIB 型の細胞外ドメインに分子量約 76 kD のヒト IgG1 Fc ドメインを結合した修飾蛋白質である。Luspatercept は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

REBLOZYL（luspatercept-aamt）注射剤は、溶解後に皮下投与する単回投与用バイアル入りの無菌、保存料無添加、白色～微黄白色の凍結乾燥粉末である。

25 mg の各単回投与バイアルから、名目上、25 mg の luspatercept-aamt 及びクエン酸一水和物（0.085 mg）、ポリソルベート 80（0.10 mg）、精製白糖（45.0 mg）、クエン酸三ナトリウム二水和物（1.35 mg）、pH 6.5 が供給される。USP 滅菌注射用水 0.68 mL で溶解した後の濃度は luspatercept-aamt 25 mg/0.5 mL、調製液量は 0.5 mL である。

75 mg の各単回投与バイアルから、名目上、75 mg の luspatercept-aamt 及びクエン酸一水和物（0.254 mg）、ポリソルベート 80（0.30 mg）、精製白糖（135 mg）、クエン酸三ナトリウム二水和物（4.06 mg）が pH 6.5 が供給される。USP 滅菌注射用水 1.6 mL で溶解した後の luspatercept-aamt の濃度は 75 mg/1.5 mL（50 mg/mL）であり、採取用量は 1.5 mL である。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

Luspatercept-aamt は、いくつかの内因性 TGF-β スーパーファミリーリガンドに結合する組換え融合タンパク質であり、それによって Smad2/3 シグナル伝達を減少させる。β サラセミア及び MDS モデルマウスにおいて、luspatercept-aamt は Smad2/3 シグナル伝達の異常な増加を抑制し、無効造血に関連する血液学的パラメータを改善した。Luspatercept-aamt は、マウス骨髄において分化及び後期赤血球前駆細胞（正赤芽球）の割合の増加を介して赤血球成熟を促進し、ヒトにおいて赤血球前駆細胞を増加させることで赤血球産生を促進する。

### 12.2 薬力学

<u>赤血球輸血量が少ない患者におけるヘモグロビンの増加</u>

試験前 8 週間以内に 4 単位未満の赤血球輸血を受けた患者では、ヘモグロビンは REBLOZYL 投与開始後 7 日以内に増加し、これは luspatercept-aamt の最高血清中濃度到達時間（$C_{max}$）と相関していた。ヘモグロビン（Hgb）値の最大の上昇は初回投与後に認められ、β サラセミアに対する推奨開始用量



Approved v2.0

の0.6～1.25倍の用量では約0.75 g/dL、MDSに対する推奨開始用量の0.75～1.75倍の用量では約1 g/dLであった。その後の投与では、さらに小さな増加が認められた。ヘモグロビン値は luspatercept-aamt（0.6～1.75 mg/kg）の最終投与から約 6～8 週間後にベースライン値に回復した。

ベースラインの輸血量が 8 週間あたり 4 単位未満の β サラセミア患者又は MDS 患者では、luspatercept-aamt の血清中曝露量（AUC）の増加に伴って Hgb 値が大きく上昇した。輸血（8 週間以内に2単位以上の赤血球輸血）を必要とするESA難治性又は不耐容のMDS患者では、luspatercept-aamtの血清中曝露量（時間平均 AUC）の増加は、8 週間以上連続して輸血非依存性を達成する確率の増加と関連していた。

**12.3　　薬物動態**

Luspatercept-aamt は、β サラセミア患者に 0.2～1.25 mg/kg（推奨開始用量の 0.2～1.25 倍）の用量範囲で、MDS 患者に 0.125～1.75 mg/kg（推奨開始用量の 0.125～1.75 倍）の用量範囲で線形の薬物動態（PK）を示した。開始用量 1 mg/kg での定常状態における AUC の幾何平均値［%変動係数（%CV）］は、β サラセミア患者で 126（35.9%）day•μg/mL、MDS 患者で 154（37.4%）day•μg/mL であった。Luspatercept-aamt の血清中濃度は、3 週間間隔で 3 回投与後に定常状態に達した。Luspatercept-aamt の蓄積比は約 1.5 であった。

吸収

Luspatercept-aamt の最高濃度到達時間 $T_{max}$ の中央値［範囲］は、β サラセミアの成人患者では投与後約 5［3～8］日、MDS の成人患者では投与後 6［3~7］日であった。Luspatercept-aamt の吸収は、皮下投与部位による有意な影響を受けなかった（上腕、大腿、腹部）。

分布

Luspatercept-aamt の見かけの分布容積（$V_d/F$）の幾何平均値（%CV）は、β サラセミア患者で 7.1（26.7%）L、MDS 患者で 9.6（26.7%）L であった。

排泄

β サラセミア患者における luspatercept-aamt の半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値（%CV）は、β サラセミア患者で約 11（25.7%）日、、MDS 患者で約 14（31.7%）日であった。Luspatercept-aamt の見かけの全身クリアランス（CL/F）の幾何平均値（%CV）は、β サラセミア患者で 0.44（38.5%）L/日、MDS 患者で 0.47（42.9%）L/日であった。

*代謝*

Luspatercept-aamt は、複数の組織における一般的な異化分解過程により低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると予想される。

特別な集団



Approved v2.0

年齢（18～95 歳）、性別、人種／民族（アジア人、白人）、軽度から重度の肝機能障害（総ビリルビンが基準値上限［ULN］以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN 超かつ AST もしくは ALT の値は問わない）、軽度から中等度の腎機能障害（推算糸球体濾過量［eGFR］30～89 mL/min）、ベースラインアルブミン（30～56 g/L）、ベースライン血清エリスロポエチン（2.4～2920 U/L）、赤血球（RBC）輸血量（0～43 単位/24 週間）、β サラセミアの遺伝子型（β0/β0 と非 β0/β0）、脾臓摘出、及び MDS 患者の環状鉄芽球の状態（陰性と陽性）に、luspatercept-aamt の PK に臨床的に重要な差は認められなかった。AST 又は ALT が ULN の 3 倍超であること、及び重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min 未満）が luspatercept-aamt の PK に及ぼす影響は不明である。

*体重*

Luspatercept-aamt の見かけの CL/F 及び $V_d$/F は、β サラセミア患者（34～97 kg）及び MDS 患者（33～124 kg）で体重の増加に伴って増加した。

薬物相互作用試験

*Luspatercept-aamt に対する鉄キレート剤の効果*

鉄キレート剤と併用したとき、luspatercept-aamt の PK に臨床的に重要な差は認められなかった。

**12.6　免疫原性**

確認された抗薬物抗体（ADA）の発生率は、アッセイの感度及び特異度に大きく依存する。測定法が異なるため、以下に記載した試験における抗薬物抗体の発現率と REBLOZYL 又は他の luspatercept 製品を含む他の試験における抗薬物抗体の発現率との意味のある比較はできない。

BELIEVE 試験では、曝露期間の中央値は 64 週間、ADA 検体採取期間の中央値は 50 週間であった。定期的な赤血球輸血を必要とし、REBLOZYL の投与を受け、抗 luspatercept-aamt 抗体の有無について評価可能であった β サラセミア患者を対象とした BELIEVE 試験の 220 例のうち、中和抗体が検出された 2 例（0.9%）を含む 4 例（1.81%）で治験薬投与後の抗 luspatercept-aamt 抗体が陽性であった。抗 luspatercept-aamt 抗体の大半は低力価であった。

COMMANDS 試験では、曝露期間の中央値は 42 週間、ADA 検体採取期間の中央値は 27 週間であった。MEDALIST 試験では、投与期間の中央値は 49 週間、ADA 検体採取期間の中央値は 46 週間であった。REBLOZYL を投与した ESA 未治療の MDS 患者（COMMANDS 試験）及び ESA 難治性又は不耐容の MDS 患者（MEDALIST 試験）331 例のうち、中和抗体が認められた 14 例（4.2%）を含む 21 例（6.3%）が治験薬投与下の抗 luspatercept-aamt 抗体陽性であった。抗 luspatercept-aamt 抗体の大半は低力価であった。

REBLOZYL 臨床試験において、抗 luspatercept-aamt 抗体を有する患者に重度の急性全身性過敏症反応は報告されておらず、過敏症型反応又は注射部位反応と抗 luspatercept-aamt 抗体の存在との間に関



Approved v2.0

連性は認められなかった。臨床効果に対する抗 luspatercept-aamt 抗体の明らかな影響は認められなかった。

薬物動態に対する抗薬物抗体の影響

曝露量データが得られている BELIEVE 試験の患者のうち、治験薬投与下で抗 luspatercept-aamt 抗体陽性となったβサラセミア患者4例（2.19 μg/mL）における luspatercept-aamt の平均トラフ濃度（$C_{trough}$）は、治験薬投与下で抗 luspatercept-aamt 抗体が発現しなかったβサラセミア患者（3.38 μg/mL）と比較して約 35%低かった。観察された抗 luspatercept -aamt 抗体関連の薬物動態変化がβサラセミア患者における有効性を低下させるかどうかを評価するためのデータは不十分である。

COMMANDS 試験及び MEDALIST 試験において治験薬投与後に発現した抗 luspatercept-aamt 抗体が陽性であった ESA 未治療及び ESA 難治性又は不耐容の MDS 患者 21 例において、投与期間中の luspatercept-aamt の薬物動態、薬力学、安全性又は有効性に対する抗 luspatercept-aamt 抗体の臨床的に重要な影響は確認されなかった。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

Luspatercept-aamt のがん原性及び変異原性試験は実施されていない。

反復投与毒性試験では、幼若ラットに luspatercept-aamt を 1、3 及び 10 mg/kg の用量で生後 7 日から 91 日まで 2 週間間隔で皮下投与した。最大臨床推奨用量（MRHD）である 1.75 mg/kg の約 4.4 倍の曝露量［曲線下面積（AUC）に基づく］となる 10 mg/kg で血液悪性腫瘍（顆粒球性白血病、リンパ球性白血病、悪性リンパ腫）が認められた。

ラットを用いた雌雄受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、luspatercept-aamt を 1～15 mg/kg の用量で皮下投与した。Luspatercept-aamt 投与群の雌では、黄体数、着床数及び生存胚数の平均値が有意に減少した。雌受胎能への影響は、MRHD（1.75 mg/kg）の約 7 倍の曝露量（AUC に基づく）を示す最高用量で認められた。雌ラットの受胎能に対する有害作用は、14 週間の回復期間後に回復した。雄ラットでは有害作用は認められなかった。

## 14 臨床試験

### 14.1 βサラセミア

REBLOZYL の有効性は、BELIEVE 試験（NCT02604433）においてβサラセミアの成人患者を対象として評価された。BELIEVE 試験は多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、定期的な赤血球輸血（24 週間あたり RBC 6～20 単位）を必要とし、その間に 35 日間を超える輸血を受けていないβサラセミア患者（n＝336）を、2 : 1 の割合で REBLOZYL 群（n＝224）とプラセボ群（n＝112）にランダム化した。BELIEVE 試験では、輸血量の減少が認められる限り、又は許容できない毒性が発現するまで、REBLOZYL を 3 週間に 1 回皮下投与した。すべての患者が、必要に応じ



Approved v2.0

て赤血球輸血、鉄キレート剤、抗菌薬／抗ウイルス薬／抗真菌薬の使用、及び／又は栄養補給などの最善の支持療法を受けるのに適格であった。

BELIEVE 試験では、ヘモグロビン S/β サラセミア又は孤立性 α サラセミア（例：ヘモグロビン H）と診断された患者又は主要臓器障害（肝疾患、心疾患、肺疾患、腎機能不全）を有する患者を除外した。深部静脈血栓症又は脳卒中を最近発症した患者、ESA、免疫抑制剤又はヒドロキシウレア療法を最近使用した患者も除外した。年齢中央値は 30 歳（範囲：18～66）であった。この試験は、男性 42%、白人 54.2%、アジア人 34.8%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 0.3%の患者で構成された。「その他」の人種を報告した患者の割合は 7.7%であり、3%では人種に関する情報が収集又は報告されなかった。

BELIEVE 試験におけるベースラインの疾患関連特性を Table 12 に要約する。

**Table 12: BELIEVE 試験における β サラセミア患者のベースライン疾患特性**

| 疾患特性 | REBLOZYL（224 例） | プラセボ（112 例） |
|---|---|---|
| **β サラセミアの診断、例数（%）** | | |
| β サラセミア | 174（77.7） | 83（74.1） |
| HbE/β サラセミア | 31（13.8） | 21（18.8） |
| β サラセミアと α サラセミアの合併 | 18（8） | 8（7.1） |
| 欠測 [a] | 1（0.4） | 0 |
| **ランダム割付け前 12 週間のベースライン時の輸血量** | | |
| 中央値（最小値、最大値）（単位/12 週） | 6.12（3, 14） | 6.27（3, 12） |
| **β サラセミア遺伝子突然変異群、例数（%）** | | |
| β0/β0 | 68（30.4） | 35（31.3） |
| 非 β0/β0 | 155（69.2） | 77（68.8） |
| 欠測 [a] | 1（0.4） | 0 |
| **ベースラインの血清フェリチン値（μg/L）** | | |
| 例数 | 220 | 111 |
| 中央値（最小値、最大値） | 1441.25（88, 6400） | 1301.50（136, 6400） |
| **脾臓摘出、例数（%）** | | |
| あり | 129（57.6） | 65（58） |
| なし | 95（42.4） | 47（42） |
| **定期的な輸血を開始した年齢（歳）** | | |
| 例数 | 169 | 85 |
| 中央値（最小値、最大値） | 2（0, 52） | 2（0, 51） |

HbE：ヘモグロビン E。



Approved v2.0

[a] 「欠測」カテゴリーには、記載されたパラメータの結果が得られなかった集団の患者が含まれる。

β サラセミアの成人患者における REBLOZYL の有効性は、13 週目から 24 週目までに RBC 輸血量が 2 単位以上減少（ベースラインから 33%以上減少）した患者の割合に基づいて確立された。

有効性の結果は Table 13 のとおりであった。

**Table 13: β サラセミア患者における有効性の結果—BELIEVE 試験**

| 評価項目 | REBLOZYL（224 例） | プラセボ（112 例） | リスク差（95%CI） | p 値 |
|---|---|---|---|---|
| **RBC 輸血量がベースラインから 33%以上減少し、かつ 12 週間連続で 2 単位以上減少** | | | | |
| 主要評価項目-13 週目～24 週目 | 48（21.4） | 5（4.5） | 17.0（10.4, 23.6） | ＜0.0001 |
| 37 週目～48 週目 | 44（19.6） | 4（3.6） | 16.1（9.8, 22.4） | ＜0.0001 |
| **RBC 輸血量がベースラインから 50%以上減少し、かつ 12 週間連続で 2 単位以上減少** | | | | |
| 13 週目～24 週目 | 17（7.6） | 2（1.8） | 5.8（1.6, 10.1） | 0.0303 |
| 37 週目～48 週目 | 23（10.3） | 1（0.9） | 9.4（5, 13.7） | 0.0017 |

### 14.2 貧血を伴う骨髄異形成症候群の治療

REBLOZYL の有効性は、ESA 未治療の患者（内因性 sEPO 値 500 U/L 未満）の、定期的な赤血球輸血を必要とする、IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの骨髄異形成症候群による貧血患者、又は環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN-RS-T）患者を対象に REBLOZYL をエポエチンアルファと比較する多施設共同、非盲検、ランダム化、実薬対照試験である COMMANDS 試験（NCT03682536）で評価した。患者の適格性を確認するためには、ランダム化の直前の少なくとも 8 週間にわたり、8 週間あたり 2～6 単位の赤血球が確認されている必要があった。

COMMANDS 試験には、356 例の患者を組み入れ、REBLOZYL 群（N＝178）又はエポエチンアルファ群（N＝178）に 1:1 の比でランダム化した。ランダム割付けは、赤血球輸血量、RS 状態、及びベースライン時の内因性血清エリスロポエチン（sEPO）値によって層別化した。1 mg/kg を 3 週間隔で皮下投与開始した。用量を二段階（1.33 mg/kg 及び 1.75 mg/kg）増量可能とした。副作用発現した場



Approved v2.0

合は投与を中断し、その後減量、以前のサイクルからヘモグロビン値が 2 g/dL 以上増加した場合は減量、投与前のヘモグロビン値が 12 g/dL 以上であった場合は休薬した。

すべての患者は、必要に応じ RBC 輸血などの最善の支持療法を受けた。患者に 24 週間投与し、その時点で有効性を評価した。24 週間を超える投与は、治療に対する反応及び疾患進行が認められない場合に応じて任意とした。

被験者 356 例の年齢の中央値は 74 歳（範囲：33、93 歳）であった。試験対象集団は男性 56%、女性 44%であった；79.5%が白人、0.6%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、12.1%がアジア人であり、7.9%では人種は報告されなかった。民族は、非ヒスパニック系又はラテン系患者が 85.4%、ヒスパニック系又はラテン系患者が 6.5%、民族の報告がない患者が 7.6%、不明が 0.6%と報告された。ベースライン時の IPSS-R リスク分類は、Very Low が 9.3%、Low が 72.2%、Intermediate が 17.4%、High が 0.3%、欠測が 0.8%であった。COMMANDS 試験におけるベースラインの疾患関連特性を Table 14 に要約する。

**Table 14:　　COMANDS 試験における患者のベースライン時の疾患特性**

| **疾患特性** | **REBLOZYL（178 例）** | **エポエチンアルファ（178 例）** |
|---|---|---|
| **ヘモグロビン（g/dL）－例数（%）** | | |
| 中央値（最小値、最大値） | 7.80（4.7, 9.2） | 7.80（4.5, 10.2） |
| **血清 EPO（U/L）－例数（%）** | | |
| 中央値（最小値、最大値） | 78.7（7.8, 495.8） | 85.9（4.6, 462.5） |
| **ベースライン時の IPSS-R リスク分類－例数（%）** | | |
| Very Low | 16（9.0） | 17（9.6） |
| Low | 126（70.8） | 131（73.6） |
| Intermediate | 34（19.1） | 28（15.7） |
| High | 1（0.6） | 0（0） |
| 欠測 | 1（0.6） | 2（1.1） |
| **環状鉄芽球の状態（WHO 基準による）－例数（%）** | | |
| RS+ | 130（73.0） | 128（71.9） |
| RS- | 48（27.0） | 49（27.5） |
| 欠測 | 0（0） | 1（0.6） |
| **SF3B1 変異状態 －例数（%）** | | |
| 変異 | 111（62.4） | 99（55.6） |
| 非変異型 | 65（36.5） | 72（40.4） |



Approved v2.0

**Table 14:　COMANDS 試験における患者のベースライン時の疾患特性**

| 疾患特性 | REBLOZYL（178 例） | エポエチンアルファ（178 例） |
|---|---|---|
| 欠測 | 2（1.1） | 7（3.9） |

ESA 未治療の成人 MDS 患者における貧血に対する REBLOZYL の有効性は、有効性の中間解析の時点で、赤血球輸血非依存性（RBC-TI）［いずれかの連続 12 週間に RBC 輸血を受けていないことと定義］と、これに伴い 1 週目～24 週目までに連続 12 週間にヘモグロビンの平均 1.5 g/dL 以上の改善の両方が認められた患者の割合に基づき確立された。

中間有効性解析の時点で、301 例の被験者が有効性解析に含まれており、そのうち 147 例が luspatercept 群、154 例がエポエチンアルファ群であった。これは全情報の約 85%に相当する。主な有効性の結果を Table 15 に示す。

**Table 15:　COMMANDS 試験における重要な有効性の結果**

| 評価項目 | REBLOZYL（147 例） | エポエチンアルファ [a]（154 例） |
|---|---|---|
| **Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う RBC-TI 12 週間以上（1 週目~24 週目）** | | |
| 奏効率、例数（%）（95% CI） | 86（58.5）（50.1, 66.6） | 48（31.2）（24.0, 39.1） |
| リスク差（95% CI）[b] | 26.6（15.8, 37.4） | |
| p 値 [c] | <0.0001 | |
| Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇（1 週目~24 週目） | | |
| 奏効率、例数（%）（95% CI） | 106（72.1）（64.1, 79.2） | 75（48.7）（40.6, 56.9） |
| リスク差（95% CI）[b] | 23.2（12.2, 34.1） | |
| **IWG に基づく HI-E 8 週間以上（1 週目~24 週目）** | | |
| 奏効率、例数（%）（95% CI） | 109（74.1）（66.3, 81.0） | 79（51.3）（43.1, 59.4） |
| リスク差（95% CI）[b] | 22.3（11.8, 32.8） | |
| p 値 [c] | <0.0001 | |
| **RBC-TI 24 週間（1 週目~24 週目）** | | |



Approved v2.0

**Table 15:　　COMMANDS 試験における重要な有効性の結果**

| 評価項目 | REBLOZYL<br>（147 例） | エポエチンアルファ [a]<br>（154 例） |
|---|---|---|
| 奏効率、例数（%）<br>（95% CI） | 70（47.6）<br>（39.3, 56.0） | 45（29.2）<br>（22.2, 37.1） |
| リスク差（95% CI）[b] | 17.0（6.7, 27.2） | |
| p 値 [c] | 0.0012 | |
| **RBC-TI 12 週間以上（1 週目~24 週目）** | | |
| 奏効率、例数（%）<br>（95% CI） | 98（66.7）<br>（58.4, 74.2） | 71（46.1）<br>（38.1, 54.3） |
| リスク差（95% CI）[b] | 19.1（8.6, 29.6） | |
| p 値 [c] | 0.0003 | |

EOT＝投与終了；HI-E＝血液学的改善－赤血球反応；NE＝推定不能；RBC-TI＝赤血球輸血非依存性

[a] 被験者の大半（90%超）は米国外の患者であり、対照群では米国外で承認されているエポエチンアルファ製品を使用した。ESA 未治療の患者において、IPSS-R Very Low、Low 又は Intermediate リスクの骨髄異形成症候群又は MDS/MPN RS-T による貧血を有する患者の治療について、REBLOZYL と米国で承認されたエポエチンアルファ製剤との直接比較は確立されていない。

[b] 頻度の差は Mantel-Haenszel 層の重みに基づく。

[c] ベースライン時の RBC 輸血量（< 4、≥ 4 pRBC 単位）、RS の状態（RS+、RS-）及び sEPO 値（200 以下、200 U/L 超）で層別化した CMH 検定に基づく。両側 p 値を示す。2 回目の中間解析の統計学的有意水準は両側 p 値 0.03 である。

臨床的に重要なベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性の部分集団では、大きな外れ値は認められなかった。

### 14.3　ESA 難治性又は不耐容の患者における環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群又は環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍

REBLOZYL の有効性は、環状鉄芽球を有し、赤血球輸血（8 週間で RBC 2 単位以上）を必要とする IPSS-R Very Low、Low 又は Intermediate リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である MEDALIST 試験（NCT02631070）で評価された。適格基準は、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による前治療で効果不十分であった患者、ESA に忍容性がない患者、血清エリスロポエチンが 200 U/L を超える患者とした。MEDALIST 試験では、5 q 欠失（del 5 q）、白血球数 13 Gi/L 超、好中球数 0.5 Gi/L 未満、血小板数 50 Gi/L 未満の患者、MDS 治療のための疾患修飾薬の使用歴がある患者は除外した。



Approved v2.0

MEDALIST 試験では、229 例の患者を 2：1 の割合で REBLOZYL 群（n＝153）又はプラセボ群（n＝76）にランダム化した。ランダム割付けは、ベースライン時の RBC 輸血量及びベースライン IPSS-R で層別化した。1 mg/kg を 3 週間毎に皮下投与で開始し、最初の 2 サイクルの終了後、過去 6 週間に RBC 輸血を 1 回以上受けている場合は増量可能とした。用量を 2 段階（1.33 mg/kg 及び 1.75 mg/kg）増量可能とした。副作用発現した場合は投与を中断し、その後減量、以前のサイクルからヘモグロビン値が 2 g/dL 以上増加した場合は減量、投与前のヘモグロビン値が 11.5 g/dL 以上であった場合は休薬した。

すべての患者は、必要に応じ RBC 輸血などの最善の支持療法を受けた。有効性の主要評価は、治験薬の投与を 24 週間受けた後に実施した。輸血量の減少又はヘモグロビンの増加が認められた被験者は、その後、許容できない毒性、有効性の消失又は疾患進行が認められるまで、盲検下で治験薬の投与を継続することができた。

被験者 229 例の年齢の中央値は 71 歳（範囲：26、95 歳）であった。試験対象集団は男性 63%、白人 69%であった。MEDALIST 試験におけるベースラインの疾患関連特性を Table 16 に要約する。

**Table 16:　　MEDALIST 試験における患者のベースライン時の疾患特性**

| **疾患特性** | **REBLOZYL（153 例）** | **プラセボ（76 例）** |
|---|---|---|
| **MDS の初回診断からの期間 [a]（月）** | | |
| 中央値（範囲） | 44.0（3,421） | 36.1（4,193） |
| **血清 EPO 値（U/L）のカテゴリー[b]、例数（%）** | | |
| < 200 | 88（57.5） | 50（65.8） |
| 200～500 | 43（28.1） | 15（19.7） |
| > 500 | 21（13.7） | 11（14.5） |
| 欠測 | 1（0.7） | 0 |
| **WHO 基準による診断、例数（%）** | | |
| MDS-RS [c] | 135（88.2） | 65（85.5） |
| MDS/MPN-RS-T | 14（9.2） | 9（11.8） |
| その他 [d] | 4（2.6） | 2（2.6） |
| **IPSS-R 分類リスクカテゴリー、例数（%）** | | |
| Very Low | 18（11.8） | 6（7.9） |
| Low | 109（71.2） | 57（75） |
| Intermediate | 25（16.3） | 13（17.1） |
| High | 1（0.7） | 0 |
| **16 週間における、8 週間あたりの RBC 輸血量のカテゴリー、例数（%）** | | |



Approved v2.0

**Table 16:　MEDALIST 試験における患者のベースライン時の疾患特性**

| 疾患特性 | REBLOZYL（153 例） | プラセボ（76 例） |
|---|---|---|
| 4 単位未満 | 46（30.1） | 20（26.3） |
| 4 単位以上 6 単位未満 | 41（26.8） | 23（30.3） |
| 6 単位以上 | 66（43.1） | 33（43.4） |

EPO＝エリスロポエチン；IPSS R＝国際予後予測スコアリングシステム改訂版；ITT＝intent-to-treat 集団；MDS＝骨髄異形成症候群；RARS＝環状鉄芽球を伴う不応性貧血；RBC＝赤血球；RCMD＝多血球系異形成を伴う不応性血球減少症；SD＝標準偏差；WHO＝世界保健機関。

[a] MDS の初回診断からの期間は、初回診断日から同意取得日までの年数と定義した。
[b] EPO のベースライン値は、治験薬の初回投与前 35 日以内の EPO の最高値と定義した。
[c] MDS-RS-MLD 及び MDS-RS-SLD を含む。
[d] MDS-EB-1、MDS-EB-2、MDS-U を含む。

成人の MDS-RS 及び MDS-RS-T 患者における REBLOZYL の有効性は、1 週目から 24 週目までの期間に、連続 8 週間 RBC 輸血を受けていないことと定義された赤血球輸血非依存性（RBC-TI）患者の割合に基づいて評価された。

有効性の結果は、Table 17 及び Table 18 のとおりであった。

**Table 17:　MEDALIST 試験における有効性の結果**

| 評価項目 | REBLOZYL（153 例）例数、%（95%CI） | プラセボ（76 例）例数、%（95%CI） | 共通のリスク差（95%CI） | p 値 |
|---|---|---|---|---|
| 1 週目～24 週目の間に RBC-TI 8 週間以上 | 58（37.9）（30.2, 46.1） | 10（13.2）（6.5, 22.9） | 24.6（14.5, 34.6） | ＜0.0001 |
| 1 週目～24 週目の間に RBC-TI 12 週間以上 | 43（28.1）（21.1, 35.9） | 6（7.9）（3.0, 16.4） | 20.0（10.9, 29.1） | 0.0002 |
| 1 週目～48 週目の間に RBC-TI 12 週間以上* | 51（33.3）（25.9, 41.4） | 9（11.8）（5.6, 21.3） | 21.4（11.2, 31.5） | 0.0003 |

* 投与期間の中央値（範囲）は、 REBLOZYL 群で 49 週（6～114 週）、プラセボ群で 24 週（7～89 週）であった。

1 週目～24 週目に RBC-TI を 8 週間以上達成した被験者の割合を、診断名及びベースラインの輸血の必要性別に Table 18 に示す。



Approved v2.0

**Table 18:** **MEDALIST 試験において 1～24 週目に RBC-TI を 8 週間以上達成した患者の割合（診断及びベースライン時の輸血量別）**

| | 奏効例数/例数 | | 奏効率（%）（95% CI） | |
|---|---|---|---|---|
| | **REBLOZYL** | プラセボ | **REBLOZYL** | プラセボ |
| **WHO 2016 診断** | | | | |
| MDS-RS | 46/135 | 8/65 | 34.1（26.1, 42.7） | 12.3（5.5, 22.8） |
| MDS/MPN-RS-T | 9/14 | 2/9 | 64.3（35.1, 87.2） | 22.2（2.8, 60.0） |
| その他 [a] | 3/4 | 0/2 | 75.0（19.4, 99.4） | 0.0（0.0, 84.2） |
| **ベースライン時の赤血球輸血量** | | | | |
| 2～3 単位/8 週間 [b] | 37/46 | 8/20 | 80.4（66.1, 90.6） | 40.0（19.1, 63.9） |
| 4～5 単位/8 週間 [c] | 15/41 | 1/23 | 36.6（22.1, 53.1） | 4.3（0.1, 21.9） |
| 6 単位以上/8 週間 | 6/66 | 1/33 | 9.1（3.4, 18.7） | 3.0（0.1, 15.8） |

[a] MDS-EB-1、MDS-EB-2 及び MDS-U を含む。
[b] 3.5 単位を投与された患者を含む。
[c] 5.5 単位を投与された患者を含む。

## 16 供給／保管及び取扱い方法

### 16.1 供給方法

注射用 REBLOZYL（luspatercept-aamt）は、白色～微黄白色の凍結乾燥粉末であり、単回投与用バイアルで供給される。1 箱に 1 バイアルが入っている。

REBLOZYL25 mg /バイアル（NDC 59572-711-01）

REBLOZYL75 mg /バイアル（NDC 59572-775-01）

### 16.2 保管

遮光のため、バイアルは提供された箱に入れて 2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保存すること。凍結させないこと。

## 17 患者カウンセリング情報

REBLOZYL 投与開始前及び投与中に、以下の内容について患者と相談すること。

<u>血栓塞栓症</u>

β サラセミア患者には血栓塞栓性事象の潜在的リスクについて助言すること。血栓塞栓性事象を発現する既知の危険因子をレビューし、修正可能な危険因子（例：喫煙、経口避妊薬の使用）を減らすよう患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。



Approved v2.0

血圧に及ぼす影響

REBLOZYL により血圧上昇があらわれることがあるので、患者に注意すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

髄外造血腫瘤

β サラセミア患者には髄外造血性腫瘤の潜在的リスクを説明すること。髄外造血器腫瘤が発生する可能性のある危険因子をレビューする。EMH 腫瘤の徴候及び症状を報告するよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

胚・胎児毒性

妊娠可能な女性には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性には、REBLOZYL の投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。女性患者には、REBLOZYL の投与期間中に妊娠した場合、又は妊娠が疑われた場合には、医療提供者に連絡するように助言すること*［警告及び使用上の注意（5.4）及び特別な集団への投与（8.1）参照］*。

授乳婦

女性には、REBLOZYL の投与期間中及び最終投与後 3 カ月間は授乳しないよう指導すること*［特別な集団への投与（8.2）参照］*。

製造元：

Celgene 社、Bristol-Myers Squibb 社
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
米国許可番号 2252

REBLOZYL®は、Bristol-Myers Squibb 社、Celgene 社の登録商標である。

REBPI.006



Approved v2.0

**患者情報**

REBLOZYL®（REB-low-zil）

（luspatercept-aamt）

注射用、皮下投与用

**REBLOZYL とは?**

REBLOZYL は、以下の疾患を有する成人の貧血（赤血球数の減少）の治療に用いられる処方薬です。

- 定期的な赤血球（RBC）輸血を必要とするβサラセミア患者。
- 定期的な赤血球輸血を必要とすることがあり、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与を受けたことがない骨髄異形成症候群患者。
- 環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群（MDS-RS）又は環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN-RS-T）で、8 週間で 2 RBC 単位以上を必要とし、ESA が無効な患者。

REBLOZYL は、貧血の緊急治療を必要とする患者さんに対する赤血球輸血の代替薬としては使用されません。

小児に対する REBLOZYL の安全性及び有効性は不明です。

**REBLOZYL の投与を受ける前に、以下の情報を含め、あなたの健康状態について担当医師に伝えてください。**

- 血栓がある、又は過去に血栓が生じたことがある
- ホルモン補充療法又は経口避妊薬（経口避妊薬）を使用している
- 脾臓を摘出した
- 喫煙している
- 高血圧の既往又は合併がある
- 髄外造血（EMH）腫瘤の既往歴がある
- 脾臓又は肝臓の腫大がある、又は過去に認められたことがある
- 妊娠している又は妊娠を計画している。REBLOZYL は胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。REBLOZYL の投与期間中に妊娠した場合や妊娠の可能性が考えられる場合は、直ちに担当医師にお知らせください。

  **妊娠可能な女性の場合**

  - REBLOZYL の投与を開始する前に担当医師が妊娠検査を行います。
  - REBLOZYL の投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は、効果的な避妊法を使用してください。
- 授乳中、又は授乳を予定している。REBLOZYL が母乳中に移行するかどうかは不明です。
  - REBLOZYL 投与中及び投与終了後 3 ヵ月間は授乳を避けてください。この期間中の最善の授乳方法について担当医師に相談してください。

**処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど、使用しているすべての薬について担当医師に伝えてください。**

**REBLOZYL はどのように投与されますか?**

- 担当医師は、あなたに適した用量の REBLOZYL を処方します。担当医師は、REBLOZYL に対するあなたの反応に応じて、用量を調整したり、治療を中止したりすることがあります。

- REBLOZYL は、担当医師が上腕、大腿又は胃（腹部）の皮下に注射します。
- 担当医師が定期的に血液検査を行い、あなたのヘモグロビンを確認し、REBLOZYL の投与前と投与中に貧血が改善しているかどうかをモニタリングします。
- 予定されていた REBLOZYL の服用が遅れたり、服用できなかったりした場合、担当医師はできるだけ早く REBLOZYL を服用し、服用間隔を 3 週間以上あけて処方通りに治療を継続します。

**REBLOZYL ではどのような副作用が起こる可能性がありますか?**

**REBLOZYL は、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。**

- **血栓**：β サラセミア患者さんでは、REBLOZYL の投与中に動脈、静脈、脳、肺に血栓ができたことがあります。脾臓を摘出した人やホルモン補充療法又は避妊薬（経口避妊薬）を使用している人では、血栓のリスクが高くなる可能性があります。以下のいずれかの症状がみられた場合は、直ちに担当医師に連絡するか、医師の診察を受けてください。
  - 胸痛
  - 呼吸困難又は息切れ
  - 腫れを伴う又は伴わない脚の痛み
  - 腕又は脚の冷感又は蒼白
  - 特に体の片側にみられる、短期間の、又は長期間持続する突然のしびれ又は脱力
  - 重度の頭痛又は錯乱
  - 突然起こる視覚、発話、又は平衡障害（発話困難、歩行困難、めまいなど）
- **高血圧：**REBLOZYL は血圧を上昇させる可能性があります。REBLOZYL を服用する前に、担当医師が血圧を確認します。REBLOZYL の投与中に高血圧が発現した場合、担当医師は高血圧治療薬を処方したり、既に服用している高血圧治療薬の用量を増量したりすることがあります。
- **髄外造血（EMH）腫瘤：**β サラセミア患者さんでは、REBLOZYL の投与中に EMH の塊が生じたことがあります。EMH 腫瘤の既往歴がある場合、脾臓を摘出したことがある場合、脾臓又は肝臓の腫大の有無、ヘモグロビン値が低い場合は、EMH 腫瘤が発生するリスクが高くなる可能性があります。REBLOZYL の投与開始前及び投与中は、担当医師があなたを観察します。以下のいずれかの症状がみられた場合は、直ちに担当医師に連絡するか、医師の診察を受けてください。
  - 背中の重度の痛み
  - 足、脚、手、腕のしびれ、脱力、又は随意運動の消失
  - 膀胱直腸機能の低下

**REBLOZYL の主な副作用は以下のとおりです。**

- 疲労感
- 頭痛
- 背部痛、関節痛、筋肉痛又は骨痛
- 関節痛
- めまい
- 吐き気
- 下痢
- 咳
- 胃痛（腹痛）
- 呼吸困難
- 手、脚、又は足の腫れ
- 高血圧
- アレルギー反応

REBLOZYL は女性の妊孕性に問題を引き起こす可能性があります。妊娠の可能性に影響を及ぼす可能性



Approved v2.0

があります。これが問題である場合は担当医師に相談してください。
これらが REBLOZYL で起こり得る副作用のすべてではありません。
副作用に関する医学的助言が必要な場合は、担当医師に電話してください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

**REBLOZYL の安全かつ有効な使用に関する一般的な情報。**
薬は患者向け情報の冊子に記載された以外の目的で処方されることがあります。医療従事者向けに作成された REBLOZYL に関する情報について、担当医師又は薬剤師に尋ねることができます。

**REBLOZYL の成分は?**
**有効成分：**luspatercept-aamt
**添加物：**クエン酸一水和物、ポリソルベート 80、精製白糖、クエン酸三ナトリウム二水和物。
詳細については、www.REBLOZYL.com にアクセスするか、1-888-423-5436 に電話してください。
製造元：Celgene 社（Bristol-Myers Squibb 社）、86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901
REBLOZYL®は、Bristol-Myers Squibb 社、Celgene 社の登録商標である。
REBPPI V 5 08/2023

この患者向け情報は、米国食品医薬品局の承認を受けています。 改訂：2023 年 8 月



Approved v2.0

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**
**These highlights do not include all the information needed to use REBLOZYL safely and effectively. See full prescribing information for REBLOZYL.**

**REBLOZYL® (luspatercept-aamt) for injection, for subcutaneous use**
**Initial U.S. Approval: 2019**

**----------RECENT MAJOR CHANGES----------**

| | |
|---|---|
| Indications and Usage (1.2) | 8/2023 |
| Dosage and Administration (2.2) | 8/2023 |
| Warnings and Precautions, Hypertension (5.2) | 8/2023 |

**----------INDICATIONS AND USAGE----------**

REBLOZYL is an erythroid maturation agent indicated for the treatment of:

- Anemia in adult patients with beta thalassemia who require regular red blood cell (RBC) transfusions (1.1).
- 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 (1.2).
- Anemia failing an erythropoiesis stimulating agent and requiring 2 or more RBC 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) (1.3).
- Limitations of Use: REBLOZYL is not indicated for use as a substitute for RBC transfusions in patients who require immediate correction of anemia (1.4).

**----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------**

- The recommended starting dose is 1 mg/kg once every 3 weeks by subcutaneous injection (2.1, 2.2).
- Review hemoglobin (Hgb) results prior to each administration (2.1, 2.2).
- See full prescribing information for preparation and administration instructions (2.3).

**----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------**

- For injection: 25 mg lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution (3)
- For injection: 75 mg lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution (3)

**----------CONTRAINDICATIONS----------**

None (4).

**----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------**

- Thrombosis/Thromboembolism: Increased risk in patients with beta thalassemia. Monitor patients for signs and symptoms of thromboembolic events and institute treatment promptly (5.1).
- Hypertension: Monitor blood pressure (BP) during treatment. Initiate anti-hypertensive treatment if necessary (5.2).
- Extramedullary Hematopoietic (EMH) Masses: Increased risk in patients with beta thalassemia. Monitor patients for symptoms and signs or complications resulting from the EMH masses. Treat according to clinical guidelines and discontinue treatment in case of serious complications due to EMH masses (5.3).
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception (5.4, 8.1, 8.3).

**----------ADVERSE REACTIONS----------**

The most common (>10%) adverse reactions were fatigue, headache, musculoskeletal pain, arthralgia, dizziness/vertigo, nausea, diarrhea, cough, abdominal pain, dyspnea, COVID-19, edema peripheral, hypertension, and hypersensitivity (6.1).

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-888-423-5436 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.**

**----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------**

Lactation: Advise not to breastfeed (8.2).

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Patient Labeling.**

**Revised: 8/2023**

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***


**1 INDICATIONS AND USAGE**
1.1 Beta Thalassemia
1.2 Myelodysplastic Syndromes Associated Anemia
1.3 Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts or Myelodysplastic/ Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis Associated Anemia
1.4 Limitations of Use
**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
2.1 Recommended Dosage for Beta Thalassemia
2.2 Recommended Dosage for Myelodysplastic Syndromes Associated Anemia
2.3 Preparation and Administration
**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
**4 CONTRAINDICATIONS**
**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
5.1 Thrombosis/Thromboembolism
5.2 Hypertension
5.3 Extramedullary Hematopoietic Masses
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
**6 ADVERSE REACTIONS**
6.1 Clinical Trials Experience
**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
**9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
**11 DESCRIPTION**
**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
**14 CLINICAL STUDIES**
14.1 Beta Thalassemia
14.2 Treatment of Myelodysplastic Syndromes with Associated Anemia in ESA-naïve Patients
14.3 Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts or Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis Associated Anemia in ESA-refractory or -intolerant Patients
**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
16.1 How Supplied
16.2 Storage
**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**


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

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

# 1 INDICATIONS AND USAGE

## 1.1 Beta Thalassemia

REBLOZYL is indicated for the treatment of anemia in adult patients with beta thalassemia who require regular red blood cell (RBC) transfusions.

## 1.2 Myelodysplastic Syndromes Associated Anemia

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.

## 1.3 Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts or Myelodysplastic/ Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis Associated Anemia

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).

## 1.4 Limitations of Use

REBLOZYL is not indicated for use as a substitute for RBC transfusions in patients who require immediate correction of anemia.

# 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

## 2.1 Recommended Dosage for Beta Thalassemia

The recommended starting dose of REBLOZYL is 1 mg/kg once every 3 weeks by subcutaneous injection for patients with beta thalassemia. Prior to each REBLOZYL dose, review the patient's hemoglobin and transfusion record. Titrate the dose based on responses according to Table 1. Interrupt treatment for adverse reactions as described in Table 2. Discontinue REBLOZYL if a patient does not experience a decrease in transfusion burden after 9 weeks of treatment (administration of 3 doses) at the maximum dose level or if unacceptable toxicity occurs at any time.

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

*Dose Modifications for Response*

Assess and review hemoglobin results prior to each administration of REBLOZYL. If an RBC transfusion occurred prior to dosing, use the pretransfusion hemoglobin for dose evaluation.

If a patient does not achieve a reduction in RBC transfusion burden after at least 2 consecutive doses (6 weeks) at the 1 mg/kg starting dose, increase the REBLOZYL dose to 1.25 mg/kg. Do not increase the dose beyond the maximum dose of 1.25 mg/kg. In the absence of transfusions, if hemoglobin increase is greater than 2 g/dL within 3 weeks or the predose hemoglobin is greater

than or equal to 11.5 g/dL, reduce the dose or interrupt treatment with REBLOZYL as described in Table 1.

Dose level modifications for response are provided in Table 1.

**Table 1: Beta Thalassemia - REBLOZYL Dose Titration for Response**

| | **REBLOZYL Dosing Recommendation*** |
|---|---|
| **Starting Dose** | • 1 mg/kg every 3 weeks |
| **Dose Increases for Insufficient Response at Initiation of Treatment** | |
| No reduction in RBC transfusion burden after at least 2 consecutive doses (6 weeks) at the 1 mg/kg starting dose | • Increase the dose to 1.25 mg/kg every 3 weeks |
| No reduction in RBC transfusion burden after 3 consecutive doses (9 weeks) at 1.25 mg/kg | • Discontinue treatment |
| **Dose Modifications for Predose Hemoglobin Levels or Rapid Hemoglobin Rise** | |
| Predose hemoglobin is greater than or equal to 11.5 g/dL in the absence of transfusions | • Interrupt treatment<br>• Restart when the hemoglobin is no more than 11 g/dL |
| Increase in hemoglobin greater than 2 g/dL within 3 weeks in the absence of transfusions and | |
| • current dose is 1.25 mg/kg | • Reduce dose to 1 mg/kg |
| • current dose is 1 mg/kg | • Reduce dose to 0.8 mg/kg |
| • current dose is 0.8 mg/kg | • Reduce dose to 0.6 mg/kg |
| • current dose is 0.6 mg/kg | • Discontinue treatment |

* Do not increase the dose if the patient is experiencing an adverse reaction as described in Table 2.

*Dose Modifications for Toxicity*

For patients experiencing Grade 3 or higher adverse reactions, modify treatment as described in Table 2.

**Table 2: Beta Thalassemia - REBLOZYL Dosing Modifications for Adverse Reactions**

| | **REBLOZYL Dosing Recommendation*** |
|---|---|
| Grade 3 or 4 hypersensitivity reactions | • Discontinue treatment |
| Other Grade 3 or 4 adverse reactions | • Interrupt treatment<br>• Restart when the adverse reaction resolves to no more than Grade 1 |
| Extramedullary hematopoietic (EMH) masses causing serious complications | • Discontinue treatment |

* Grade 1 is mild, Grade 2 is moderate, Grade 3 is severe, and Grade 4 is life-threatening.



Approved v2.0

## 2.2 Recommended Dosage for Myelodysplastic Syndromes Associated Anemia

The recommended starting dosage of REBLOZYL is 1 mg/kg once every 3 weeks by subcutaneous injection for the treatment of anemia of MDS. Prior to each REBLOZYL dose, review the patient's hemoglobin and transfusion record. Titrate the dose based on responses according to Table 3. Interrupt treatment for adverse reactions as described in Table 4. Discontinue REBLOZYL if a patient does not experience a decrease in transfusion burden including no increase from baseline hemoglobin after 9 weeks of treatment (administration of 3 doses) at the maximum dose level (1.75 mg/kg), or if unacceptable toxicity occurs at any time.

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

*Dose Modifications for Response*

Assess and review hemoglobin results prior to each administration of REBLOZYL. If an RBC transfusion occurred prior to dosing, use the pretransfusion hemoglobin for dose evaluation.

If a patient is not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses (6 weeks) at the 1 mg/kg starting dose, increase the REBLOZYL dose to 1.33 mg/kg (Table 3). If a patient is not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses (6 weeks) at the 1.33 mg /kg dose level, increase the REBLOZYL dose to 1.75 mg/kg. Do not increase the dose more frequently than every 6 weeks (2 doses) or beyond the maximum dose of 1.75 mg/kg.

In the absence of transfusions, if hemoglobin increase is greater than 2 g/dL within 3 weeks or if the predose hemoglobin is greater than or equal to 11.5 g/dL, reduce the dose or interrupt treatment with REBLOZYL as described in Table 3. If, upon dose reduction, the patient loses response (i.e., requires a transfusion) or hemoglobin concentration drops by 1 g/dL or more in 3 weeks in the absence of transfusion, increase the dose by one dose level. Wait a minimum of 6 weeks between dose increases.

Dose modifications for response are provided in Table 3.

**Table 3: MDS Associated Anemia - REBLOZYL Dose Titration for Response**

| | **REBLOZYL Dosing Recommendation*** |
|---|---|
| **Starting Dose** | • 1 mg/kg every 3 weeks |
| **Dose Increases for Insufficient Response at Initiation of Treatment** | |
| Not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses (6 weeks) at the 1 mg/kg starting dose | • Increase the dose to 1.33 mg/kg every 3 weeks |
| Not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses (6 weeks) at 1.33 mg/kg | • Increase the dose to 1.75 mg/kg every 3 weeks |
| No reduction in RBC transfusion burden including no increase from baseline hemoglobin after at least 3 consecutive doses (9 weeks) at 1.75 mg/kg | • Discontinue treatment |

| | REBLOZYL<br>Dosing Recommendation* |
|---|---|
| **Dose Modifications for Predose Hemoglobin Levels or Rapid Hemoglobin Rise** | |
| Predose hemoglobin is greater than or equal to 11.5 g/dL in the absence of transfusions | • Interrupt treatment<br>• Restart when the hemoglobin is no more than 11 g/dL |
| Increase in hemoglobin greater than 2 g/dL within 3 weeks in the absence of transfusions and | |
| • current dose is 1.75 mg/kg | • Reduce dose to 1.33 mg/kg |
| • current dose is 1.33 mg/kg | • Reduce dose to 1 mg/kg |
| • current dose is 1 mg/kg | • Reduce dose to 0.8 mg/kg |
| • current dose is 0.8 mg/kg | • Reduce dose to 0.6 mg/kg |
| • current dose is 0.6 mg/kg | • Discontinue treatment |

* Do not increase the dose if the patient is experiencing an adverse reaction as described in Table 4.

*Dose Modifications for Toxicity*

For patients experiencing Grade 3 or higher adverse reactions, modify treatment as described in Table 4.

**Table 4: MDS Associated Anemia - REBLOZYL Dosing Modifications for Adverse Reactions**

| | REBLOZYL<br>Dosing Recommendation* |
|---|---|
| Grade 3 or 4 hypersensitivity reactions | • Discontinue treatment |
| Other Grade 3 or 4 adverse reactions | • Interrupt treatment<br>• When the adverse reaction resolves to no more than Grade 1, restart treatment at the next lower dose level**<br>• If the dose delay is > 12 consecutive weeks, discontinue treatment |

* Grade 1 is mild, Grade 2 is moderate, Grade 3 is severe, and Grade 4 is life-threatening.

**Per Table 3 dose reductions above.

## 2.3 Preparation and Administration

REBLOZYL should be reconstituted and administered by a healthcare professional.

Reconstitute REBLOZYL with Sterile Water for Injection, USP only.

**Table 5: Reconstitution Volumes**

| Vial Size | Amount of Sterile Water for Injection, USP required for reconstitution | Final Concentration | Deliverable Volume |
|---|---|---|---|
| 25 mg vial | 0.68 mL | 25 mg/0.5 mL (50 mg/mL) | 0.5 mL |
| 75 mg vial | 1.6 mL | 75 mg/1.5 mL (50 mg/mL) | 1.5 mL |

Reconstitute the number of REBLOZYL vials to achieve the appropriate dose based on the patient's weight. Use a syringe with suitable graduations for reconstitution to ensure accurate dosage.

Reconstitution Instructions

1. Reconstitute with Sterile Water for Injection, USP using volumes described in Table 5 (Reconstitution Volumes) with the stream directed onto the lyophilized powder. Allow to stand for one minute.
2. Discard the needle and syringe used for reconstitution. The needle and syringe used for reconstitution should not be used for subcutaneous injections.
3. Gently swirl the vial in a circular motion for 30 seconds. Stop swirling and let the vial sit in an upright position for 30 seconds.
4. Inspect the vial for undissolved particles in the solution. If undissolved powder is observed, repeat step 3 until the powder is completely dissolved.
5. Invert the vial and gently swirl in an inverted position for 30 seconds. Bring the vial back to the upright position, and let it sit for 30 seconds.
6. Repeat step 5 seven more times to ensure complete reconstitution of material on the sides of the vial.
7. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. REBLOZYL is a colorless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution which is free of foreign particulate matter. Do not use if undissolved product or foreign particulate matter are observed.
8. If the reconstituted solution is not used immediately:

- Store at room temperature at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) in the original vial for up to 8 hours. Discard if not used within 8 hours of reconstitution.
- Alternatively, store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours in the original vial. Remove from refrigerated condition 15-30 minutes prior to injection to allow solution to reach room temperature for a more comfortable injection. Discard if not used within 24 hours of reconstitution.
- Do not freeze the reconstituted solution.

Discard any unused portion. Do not pool unused portions from the vials. Do not administer more than 1 dose from a vial. Do not mix with other medications.

Instructions for Subcutaneous Administration

Calculate the exact total dosing volume of 50 mg/mL solution required for the patient.

Slowly withdraw the dosing volume of the reconstituted REBLOZYL solution from the single-dose vial(s) into a syringe. Divide doses requiring larger reconstituted volumes (i.e., greater than 1.2 mL) into separate similar volume injections and inject into separate sites. If multiple injections are required, use a new syringe and needle for each subcutaneous injection.

Administer the injection subcutaneously into the upper arm, thigh, and/or abdomen.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection: 25 mg white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution.

- For injection: 75 mg white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution.

## 4 CONTRAINDICATIONS

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Thrombosis/Thromboembolism

In adult patients with beta thalassemia, thromboembolic events (TEE) were reported in 8/223 (3.6%) REBLOZYL-treated patients. Reported TEEs included deep vein thromboses, pulmonary embolus, portal vein thrombosis, and ischemic strokes. Patients with known risk factors for thromboembolism, e.g. splenectomy or concomitant use of hormone replacement therapy, may be at further increased risk of thromboembolic conditions. Consider thromboprophylaxis in patients with beta thalassemia at increased risk of TEE.

Monitor patients receiving REBLOZYL for signs and symptoms of thromboembolic events and institute treatment promptly.

### 5.2 Hypertension

Hypertension was reported in 63/554 (11.4%) of REBLOZYL-treated patients. Across clinical studies, the incidence of Grade 3-4 hypertension ranged from 2% to 9.6%.

In adult patients with beta thalassemia with normal baseline blood pressure, 13 (6.2%) patients developed systolic blood pressure (SBP) ≥130 mm Hg and 33 (16.6%) patients developed diastolic blood pressure (DBP) ≥80 mm Hg.

In ESA-refractory or -intolerant adult patients with MDS with normal baseline blood pressure, 26 (30%) patients developed SBP ≥130 mm Hg and 23 (16%) patients developed DBP ≥80 mm Hg. In ESA-naïve adult patients with MDS with normal baseline blood pressure, 23 (36%) patients developed SBP ≥140 mm Hg and 11 (6%) patients developed DBP ≥80 mm Hg.

Monitor blood pressure prior to each administration. Manage new-onset hypertension or exacerbations of preexisting hypertension using anti-hypertensive agents.

### 5.3 Extramedullary Hematopoietic Masses

In adult patients with transfusion dependent beta thalassemia, EMH masses were observed in 3.2% of REBLOZYL-treated patients, with spinal cord compression symptoms due to EMH masses occurring in 1.9% of patients (BELIEVE and REBLOZYL long-term follow-up study).

In a study of adult patients with non-transfusion dependent beta thalassemia, a higher incidence of EMH masses was observed in 6.3% of REBLOZYL-treated patients *vs.* 2% of placebo-treated patients in the double-blind phase of the study, with spinal cord compression due to EMH masses occurring in 1 patient with a prior history of EMH. REBLOZYL is not indicated for use in patients with non-transfusion dependent beta-thalassemia.

Possible risk factors for the development of EMH masses in patients with beta thalassemia include history of EMH masses, splenectomy, splenomegaly, hepatomegaly, or low baseline hemoglobin (<8.5 g/dL). Signs and symptoms may vary depending on the anatomical location. Monitor patients with beta thalassemia at initiation and during treatment for symptoms and signs or complications

resulting from the EMH masses and treat according to clinical guidelines. Discontinue treatment with REBLOZYL in case of serious complications due to EMH masses. Avoid use of REBLOZYL in patients requiring treatment to control the growth of EMH masses.

### 5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal reproductive studies, REBLOZYL may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of luspatercept-aamt to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in adverse developmental outcomes including increased embryo-fetal mortality, alterations to growth, and structural abnormalities at exposures (based on area under the curve [AUC]) above those occurring at the maximum recommended human dose (MRHD) of 1.75 mg/kg.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use an effective method of contraception during treatment with REBLOZYL and for at least 3 months after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Thrombosis/Thromboembolism *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Extramedullary Hematopoietic Masses *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

### 6.1 Clinical Trials Experience

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

The data in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to REBLOZYL as a single agent administered across a range of doses (0.125 mg/kg to 1.75 mg/kg) in 571 patients in 4 trials.

Beta Thalassemia

The safety of REBLOZYL in patients with beta thalassemia was evaluated in the BELIEVE trial *[see Clinical Studies (14.1)]*. Key eligibility criteria included adult patients with beta thalassemia (with the exception of patients with hemoglobin S or alpha-thalassemia disease) without major organ damage or recent DVT stroke and platelet counts less than or equal to 1000 x $10^9$/L.

Patients received a starting dose of REBLOZYL 1 mg/kg subcutaneous injection every 3 weeks. Overall, 53% of patients had their dose increased to 1.25 mg/kg (46% REBLOZYL, n = 223) or placebo (66%, n = 109). The median duration of treatment was similar between the REBLOZYL and placebo arms (63.3 weeks vs. 62.1 weeks, respectively). Per protocol, patients in the REBLOZYL and placebo arms were to remain on therapy for at least 48 weeks in the double-blind phase of the trial.

Among patients receiving REBLOZYL, 94% were exposed for 6 months or longer and 72% were exposed for greater than one year.

The median age of patients who received REBLOZYL was 30 years (range: 18, 66); 59% female; 54% White and 36% Asian.

Serious adverse reactions occurred in 3.6% of patients on REBLOZYL. Serious adverse reactions reported in 1% of patients were cerebrovascular accident and deep vein thrombosis. A fatal adverse reaction occurred in one patient treated with REBLOZYL who died due to an unconfirmed case of AML (M6).

Permanent discontinuation due to an adverse reaction (Grades 1-4) occurred in 5.4% of patients who received REBLOZYL. Most frequent adverse reactions requiring permanent discontinuation in patients who received REBLOZYL included arthralgia (1%), back pain (1%), bone pain (<1%), and headache (<1%).

Dosage reductions due to an adverse reaction occurred in 2.7% of patients who received REBLOZYL. Most frequent adverse reactions requiring dosage reduction in >0.5% of patients who received REBLOZYL included hypertension and headache.

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 15.2% of patients who received REBLOZYL. Most frequent adverse reactions requiring dosage interruption in >1% of patients who received REBLOZYL included upper respiratory tract infection, ALT increase, and cough.

The most common adverse reactions (at least 10% for REBLOZYL and 1% more than placebo) were headache (26%), bone pain (20%), arthralgia (19%), fatigue (14%), cough (14%), abdominal pain (14%), diarrhea (12%), and dizziness (11%).

Table 6 summarizes the adverse reactions in BELIEVE.

**Table 6: Adverse Drug Reactions (>5%) in Patients with Beta Thalassemia Receiving REBLOZYL with a Difference Between Arms of 1% in BELIEVE Trial**

| Body System<br>Adverse Reaction | REBLOZYL (N=223) | | Placebo (N=109) | |
|---|---|---|---|---|
| | All Grades n (%) | Grades ≥3[a] n (%) | All Grades n (%) | Grades ≥3 n (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | | | | |
| Bone Pain | 44 (20) | 3 (1) | 9 (8) | 0 (0) |
| Arthralgia | 43 (19) | 0 (0) | 13 (12) | 0 (0) |
| **Infections and infestation** | | | | |
| Influenza | 19 (9) | 0 (0) | 6 (6) | 0 (0) |
| Viral Upper Respiratory Infection | 14 (6) | 1 (0.4) | 2 (2) | 0 (0) |
| **Nervous system disorders** | | | | |
| Headache | 58 (26) | 1 (<1) | 26 (24) | 1 (1) |
| Dizziness | 25 (11) | 0 (0) | 5 (5) | 0 (0) |
| **General disorders and administration site conditions** | | | | |
| Fatigue | 30 (14) | 0 (0) | 14 (13) | 0 (0) |
| **Gastrointestinal disorders** | | | | |
| Abdominal Pain [b] | 31 (14) | 0 (0) | 13 (12) | 0 (0) |
| Diarrhea | 27 (12) | 1 (<1) | 11 (10) | 0 (0) |

| Body System<br>Adverse Reaction | REBLOZYL (N=223) | | Placebo (N=109) | |
|---|---|---|---|---|
| | All Grades n (%) | Grades ≥3[a] n (%) | All Grades n (%) | Grades ≥3 n (%) |
| Nausea | 20 (9) | 0 (0) | 6 (6) | 0 (0) |
| **Vascular disorders** | | | | |
| Hypertension [c] | 18 (8) | 4 (2) | 3 (3) | 0 (0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | | | | |
| Hyperuricemia | 16 (7) | 6 (3) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | | | | |
| Cough | 32 (14) | 0 (0) | 12 (11) | 0 (0) |

[a] Limited to Grade 3 reactions with the exception of 4 events of Grade 4 hyperuricemia.
[b] Grouped term includes abdominal pain and abdominal pain upper.
[c] Grouped term includes essential hypertension, hypertension, and hypertensive crisis.

Clinically relevant adverse reactions in <5% of patients include vertigo/vertigo positional, syncope/presyncope, injection site reactions, hypersensitivity, extramedullary hematopoietic masses, and spinal cord compression.

Liver function abnormalities in the BELIEVE trial are shown in Table 7.

**Table 7: Liver Function Laboratory Abnormalities in Patients with Beta Thalassemia in the BELIEVE Trial**

| | REBLOZYL N = 223 n (%) | Placebo N = 109 n (%) |
|---|---|---|
| ALT ≥ 3 × ULN | 26 (12) | 13 (12) |
| AST ≥ 3 × ULN | 25 (11) | 5 (5) |
| ALP ≥ 2 × ULN | 17 (8) | 1 (<1) |
| Total bilirubin ≥ 2 × ULN | 143 (64) | 51 (47) |
| Direct bilirubin ≥ 2 × ULN | 13 (6) | 4 (4) |

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase;
AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal.

Treatment of Myelodysplastic Syndromes Associated Anemia in ESA-naïve Patients

The safety of REBLOZYL in patients with very low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes was evaluated in the COMMANDS trial in 356 randomized patients *[see Clinical Studies (14.2)]*. Key eligibility criteria included adult patients who were ESA-naïve with endogenous sEPO levels of < 500 U/L and who required regular RBC transfusions.

The median time on treatment with REBLOZYL was 41.6 weeks (range, 0 – 165 weeks); 71.3% of patients were exposed for 24 weeks and 45.5% completed 48 weeks of treatment.

Among the 178 patients treated with REBLOZYL, 17 (9.6%) discontinued due to an adverse reaction, 48 (27%) had a dose interruption due to an adverse reaction, and 5 (2.8%) had a dose

reduction due to an adverse reaction. The most common (>10%) all-grade adverse reactions included diarrhea, fatigue, hypertension, edema peripheral, nausea, and dyspnea. The most common (>2%) Grade > 3 adverse reactions included hypertension and dyspnea. Selected laboratory abnormalities that changed from Grade 0-2 at baseline to Grade > 2 at any time during the studies in at least 10% of patients were glomerular filtration rate and total bilirubin increased.

Table 8 shows the most common adverse reactions for patients treated with REBLOZYL or epoetin alfa in the COMMANDS trial *[see Clinical Studies (14.2)]*.

**Table 8: Adverse Reactions (≥5%) in Patients Receiving REBLOZYL in COMMANDS Trial**

| Body System /Adverse Reaction | REBLOZYL (N=178) | | Epoetin Alfa (N=176) | |
|---|---|---|---|---|
| | All Grades n (%) | Grade ≥3 n (%) | All Grades n (%) | Grade ≥3 n (%) |
| **General disorders and administration site conditions** | | | | |
| Fatigue [a, b] | 38 (22) | 0 (0) | 12 (7) | 0 (0) |
| Edema peripheral | 23 (13) | 0 (0) | 12 (7) | 0 (0) |
| Non-cardiac chest pain | 9 (5) | 1 (1) | 6 (3) | 0 (0) |
| Pyrexia | 9 (5) | 1 (1) | 12 (7) | 1 (1) |
| **Gastrointestinal disorders** | | | | |
| Diarrhea | 26 (15) | 0 (0) | 20 (11) | 0 (0) |
| Nausea | 21 (12) | 0 (0) | 13 (7) | 0 (0) |
| **Vascular disorders** | | | | |
| Hypertension [a] | 25 (14) | 17 (10) | 13 (7) | 9 (5) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | | | | |
| Dyspnea | 21 (12) | 7 (4) | 13 (7) | 2 (1) |
| Dyspnea exertional | 9 (5) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) |
| **Nervous system disorders** | | | | |
| Dizziness | 16 (9) | 1 (1) | 15 (9) | 0 (0) |
| Headache | 15 (8) | 0 (0) | 12 (7) | 1 (1) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | | | | |
| Back Pain | 16 (9) | 2 (1) | 13 (7) | 3 (2) |
| Arthralgia | 10 (6) | 0 (0) | 14 (8) | 0 (0) |
| Myalgia | 9 (5) | 0 (0) | 5 (3) | 0 (0) |
| Osteoarthritis | 9 (5) | 1 (1) | 4 (2) | 0 (0) |
| **Infections and infestations** | | | | |
| COVID-19 | 19 (11) | 6 (3) | 17 (10) | 2 (1) |
| Urinary tract infection | 13 (7) | 0 (0) | 7 (4) | 0 (0) |
| Pneumonia | 8 (5) | 7 (4) | 15 (9) | 11 (6) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Metabolism and nutrition disorders** | | | | |
| Hyperuricemia | 12 (7) | 1 (1) | 10 (6) | 1 (1) |
| Decreased appetite | 8 (5) | 0 (0) | 11 (6) | 0 (0) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | | | | |
| Thrombocytopenia | 11 (6) | 7 (4) | 3 (2) | 1 (1) |
| Neutropenia | 9 (5) | 7 (4) | 13 (7) | 10 (6) |
| **Psychiatric disorders** | | | | |
| Insomnia | 9 (5) | 0 (0) | 6 (3) | 0 (0) |

[a] Reaction includes similar/grouped terms.

[b] Includes asthenic conditions.

Other clinically relevant adverse reactions reported in <5% of patients are injection site reactions, including erythema, pruritus, and rash.

Shifts from Grades 0-2 at baseline to Grades 2-3 abnormalities for selected laboratory tests in the COMMANDS trial are shown in Table 9.

**Table 9: Selected Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities in COMMANDS Trial that Shift to Grades 2-3**

| Parameter | REBLOZYL | | Epoetin Alfa | |
|---|---|---|---|---|
| | N [a] | n (%) | N [a] | n (%) |
| Total bilirubin | 171 | 38 (22) | 165 | 19 (12) |
| GFR [b] | 171 | 60 (35) | 167 | 36 (22) |

[a] Number of patients at Grades 0-1 at baseline.

[b] GFR= glomerular filtration rate (mL/min)

Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts or Myelodysplastic / Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis Associated Anemia in ESA-refractory or -intolerant patients

The safety of REBLOZYL at the recommended dose and schedule was evaluated in 242 patients with MDS with ring sideroblasts (n=192) or other myeloid neoplasms (n=50) in the MEDALIST trial. The safety population included 63% males and 37% females of median age 72 years (range, 30 – 95 years); of these patients, 81% were White, 0.4% Black, 0.4% Other, and race was not reported in 18.2% of patients. The median time on treatment with REBLOZYL was 50.4 weeks (range, 3 – 221 weeks); 67% of patients were exposed for 6 months or longer and 49% were exposed for greater than one year.

Among the 242 patients treated with REBLOZYL, 5 (2.1%) had a fatal adverse reaction, 11 (4.5%) discontinued due to an adverse reaction, and 7 (2.9%) had a dose reduction due to an adverse reaction. The most common (≥10%) all-grade adverse reactions included fatigue, musculoskeletal pain, dizziness, diarrhea, nausea, hypersensitivity reactions, hypertension, headache, upper respiratory tract infection, bronchitis, and urinary tract infection. The most common (≥2%) Grade ≥ 3 adverse reactions included fatigue, hypertension, syncope and musculoskeletal pain. Selected

laboratory abnormalities that changed from Grade 0-1 at baseline to Grade ≥ 2 at any time during the studies in at least 10% of patients included creatinine clearance decreased, total bilirubin increased, and alanine aminotransferase increased.

Table 10 shows the most common adverse reactions for patients treated with REBLOZYL or placebo through the first 8 cycles in the MEDALIST trial *[see Clinical Studies (14.3)]*.

**Table 10: Adverse Reactions (≥5%) in Patients Receiving REBLOZYL with a Difference Between Arms of >2% in MEDALIST Trial Through Cycle 8**

| Body System /Adverse Reaction | REBLOZYL (N=153) | | Placebo (N=76) | |
|---|---|---|---|---|
| | All Grades n (%) | Grade 3 n (%) | All Grades n (%) | Grade 3 n (%) |
| **General disorders and administration site conditions** | | | | |
| Fatigue [a, b] | 63 (41) | 11 (7) | 17 (22) | 2 (3) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | | | | |
| Musculoskeletal pain [b] | 30 (20) | 3 (2) | 11 (14) | 0 (0) |
| **Nervous system disorders** | | | | |
| Dizziness/vertigo | 28 (18) | 1 (<1) | 5 (7) | 1 (1) |
| Headache [b] | 21 (14) | 0 (0) | 5 (7) | 0 (0) |
| Syncope / presyncope | 8 (5) | 5 (3) | 0 (0) | 0 (0) |
| **Gastrointestinal disorders** | | | | |
| Nausea [b] | 25 (16) | 1 (<1) | 8 (11) | 0 (0) |
| Diarrhea [b] | 25 (16) | 0 (0) | 7 (9) | 0 (0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorder** | | | | |
| Dyspnea [b] | 20 (13) | 2 (1) | 4 (5) | 1 (1) |
| **Immune system disorders** | | | | |
| Hypersensitivity reactions [b] | 15 (10) | 1 (<1) | 5 (7) | 0 (0) |
| **Renal and urinary disorders** | | | | |
| Renal impairment [b] | 12 (8) | 3 (2) | 3 (4) | 0 (0) |
| **Cardiac disorders** | | | | |
| Tachycardia [b] | 12 (8) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) |
| **Injury poisoning and procedural complications** | | | | |
| Injection site reactions | 10 (7) | 0 (0) | 3 (4) | 0 (0) |
| **Infections and infestations** | | | | |
| Upper respiratory tract infection | 10 (7) | 1 (<1) | 2 (3) | 0 (0) |
| Influenza / influenza like illness | 9 (6) | 0 (0) | 2 (3) | 0 (0) |

[a] Includes asthenic conditions.

[b] Reaction includes similar/grouped terms.

Other clinically relevant adverse reactions reported in <5% of patients include bronchitis, urinary tract infection, and hypertension *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Shifts from Grades 0-1 to Grades 2-4 abnormalities for selected laboratory tests during the first 8 cycles in the MEDALIST trial are shown in Table 11.

**Table 11: Selected Grades 2-4 Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities Through Cycle 8 in the MEDALIST Trial**

| Parameter | REBLOZYL | | Placebo | |
|---|---|---|---|---|
| | N[a] | n (%) | N[a] | n (%) |
| ALT elevated | 151 | 13 (9) | 74 | 5 (7) |
| AST elevated | 152 | 6 (4) | 76 | 0 (0) |
| Total bilirubin elevated | 140 | 17 (12) | 66 | 3 (5) |
| Creatinine clearance reduced | 113 | 30 (27) | 62 | 13 (21) |

[a] Number of patients at Grades 0-1 at baseline.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase.

# 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

## 8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animal reproduction studies, REBLOZYL may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on REBLOZYL use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, administration of luspatercept-aamt to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in adverse developmental outcomes including embryo-fetal mortality, alterations to growth, and structural abnormalities at exposures (based on area under the curve [AUC]) above those occurring at the maximum recommended human dose (MRHD) (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

*Animal Data*

In embryo-fetal development studies, luspatercept-aamt was administered subcutaneously at 5, 15, or 30 mg/kg on gestation days 3 and 10 (rats) or 5, 20, or 40 mg/kg on gestation days 4 and 11 (rabbits). Effects in both species included reductions in numbers of live fetuses and fetal body weights, and increases in resorptions, post-implantation losses, and skeletal variations (such as asymmetric sternal centra in rats and angulated hyoid in rabbits). Effects were observed at exposures (based on AUC) approximately 7-times (rats) and 16-times (rabbits) the MRHD of 1.75 mg/kg.

In a pre- and postnatal development study, pregnant rats were administered luspatercept-aamt subcutaneously at 3, 10, or 30 mg/kg once every 2 weeks during organogenesis and through weaning, gestation day 6 through postnatal day 20. At all dose levels lower $F_1$ pup body weights and adverse kidney findings (such as membranoproliferative glomerulonephritis, tubular atrophy/hypoplasia, and vessel ectasia occasionally associated with hemorrhage) were observed. These effects were observed at exposures (based on AUC) approximately 1.6-times the MRHD of 1.75 mg/kg.

## 8.2 Lactation

Risk Summary

Luspatercept-aamt was detected in milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. There are no data on the presence of REBLOZYL in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with REBLOZYL, and for 3 months after the last dose.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential before starting REBLOZYL treatment.

Contraception

*Females*

REBLOZYL may cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with REBLOZYL and for at least 3 months after the last dose.

Infertility

*Females*

Based on findings in animals, REBLOZYL may impair female fertility *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Adverse effects on fertility in female rats were reversible after a 14-week recovery period.

## 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Based on findings in juvenile animals, REBLOZYL is not recommended for use in pediatric patients *[see Non-Clinical Toxicology (13.1)]*.

## 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of REBLOZYL in beta thalassemia did not include sufficient numbers of patients age 65 years and older to determine whether they respond differently from younger patients.

Clinical studies of REBLOZYL for treatment of anemia in ESA-naïve and ESA-refractory or -intolerant MDS included 347 (82%) patients ≥ 65 years of age and 167 (39%) patients ≥ 75 years of age. No differences in safety or effectiveness were observed between older (≥ 65 years) and younger patients.

## 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

### 9.1 Controlled Substance

REBLOZYL contains luspatercept-aamt, which is not a controlled substance.

### 9.2 Abuse

Abuse is the intentional, non-therapeutic use of a drug, even once, for its desirable psychological or physiological effects. Abuse of REBLOZYL may be seen in athletes for the effects on erythropoiesis to enhance athletic performance. Abuse of drugs that increase erythropoiesis, such as REBLOZYL, by healthy persons may lead to polycythemia, which may be associated with life-threatening cardiovascular complications (e.g., stroke, myocardial infarction, and thromboembolism).

Luspatercept-aamt and its metabolites neither selectively penetrate the central nervous system, nor produce behavioral effects in animals that are consistent with central nervous system activity.

## 11 DESCRIPTION

Luspatercept-aamt is an erythroid maturation agent. Luspatercept-aamt is a receptor fusion protein consisting of a modified extracellular domain of the human activin receptor type IIB linked to a human IgG1 Fc domain with a calculated molecular mass of approximately 76 kD. Luspatercept is produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

REBLOZYL (luspatercept-aamt) for injection is a sterile, preservative-free, white to off-white, lyophilized powder in single-dose vials for subcutaneous use after reconstitution.

Each 25 mg single-dose vial provides nominal 25 mg of luspatercept-aamt and citric acid monohydrate (0.085 mg), polysorbate 80 (0.10 mg), sucrose (45.0 mg), and tri-sodium citrate dihydrate (1.35 mg) at pH 6.5. After reconstitution with 0.68 mL Sterile Water for Injection USP, the resulting concentration is 25 mg/0.5 mL of luspatercept-aamt and the nominal deliverable volume is 0.5 mL.

Each 75 mg single-dose vial provides nominal 75 mg of luspatercept-aamt and citric acid monohydrate (0.254 mg), polysorbate 80 (0.30 mg), sucrose (135 mg), and tri-sodium citrate dihydrate (4.06 mg) at pH 6.5. After reconstitution with 1.6 mL Sterile Water for Injection USP, the resulting concentration is 75 mg/1.5 mL (50 mg/mL) of luspatercept-aamt and the nominal deliverable volume is 1.5 mL.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Luspatercept-aamt is a recombinant fusion protein that binds several endogenous TGF-β superfamily ligands, thereby diminishing Smad2/3 signaling. In models of β-thalassemia and MDS, luspatercept-aamt decreased abnormally elevated Smad2/3 signaling and improved hematology parameters associated with ineffective erythropoiesis in mice. Luspatercept-aamt promoted

erythroid maturation through differentiation and increasing the percentage of late-stage erythroid precursors (normoblasts) in the bone marrow of mice and increased erythroid precursors in humans, thereby increasing erythropoiesis.

## 12.2 Pharmacodynamics

Increases in Hemoglobin in Patients with Low RBC Transfusion Burden

In patients having received < 4 units of RBC transfusion within 8 weeks prior to study, hemoglobin increased within 7 days of initiating REBLOZYL and correlated with the time to luspatercept-aamt maximum serum concentration ($C_{max}$). The greatest hemoglobin (Hgb) increase occurred after the first dose; approximately 0.75 g/dL at a dose of 0.6 to 1.25 times the recommended starting dose for beta thalassemia, or approximately 1 g/dL at a dose of 0.75 to 1.75 times the recommended starting dose for MDS. Additional smaller increases were observed after subsequent doses. Hemoglobin levels returned to baseline approximately 6 to 8 weeks from the last dose following administration of luspatercept-aamt (0.6 to 1.75 mg/kg).

Increasing luspatercept-aamt serum exposure (AUC) was associated with greater Hgb increase in patients with beta thalassemia or MDS who had a baseline transfusion burden < 4 units/8 weeks. Increasing luspatercept-aamt serum exposure (time-averaged AUC) was associated with greater probability of achieving transfusion independence for at least 8 consecutive weeks in ESA-refractory or -intolerant patients with MDS requiring transfusions (≥ 2 units of RBC transfusion within 8 weeks).

## 12.3 Pharmacokinetics

Luspatercept-aamt exhibited linear pharmacokinetics (PK) over the dose range of 0.2 to 1.25 mg/kg (0.2 to 1.25 times the recommended starting dosage) in patients with beta thalassemia, and from 0.125 mg/kg to 1.75 mg/kg (0.125 to 1.75 times the recommended starting dosage) in patients with MDS. The geometric mean (% coefficient of variation [%CV]) steady-state AUC at the starting dose of 1 mg/kg was 126 (35.9%) day•µg/mL for patients with beta thalassemia and 154 (37.4%) day•µg/mL for patients with MDS. Luspatercept-aamt serum concentration reached steady state after 3 doses when administered every 3 weeks. The accumulation ratio of luspatercept-aamt was approximately 1.5.

Absorption

The median [range] time to maximum concentration ($T_{max}$) of luspatercept-aamt was observed at approximately 5 [3 to 8] days post-dose in adult patients with beta thalassemia or 6 [3 to 7] days post-dose in adult patients with MDS. The absorption of luspatercept-aamt was not significantly affected by the subcutaneous injection sites (upper arm, thigh, or abdomen).

Distribution

The geometric mean (%CV) apparent volume of distribution ($V_d/F$) of luspatercept-aamt was 7.1 (26.7%) L for patients with beta thalassemia and 9.6 (26.7%) L for patients with MDS.

Elimination

The geometric mean (%CV) half-lives ($t_{1/2}$) of luspatercept-aamt were approximately 11 (25.7%) days in patients with beta thalassemia and 14 (31.7%) days in patients with MDS. The geometric

mean (%CV) apparent total clearance (CL/F) of luspatercept-aamt was 0.44 (38.5%) L/day in patients with beta thalassemia and 0.47 (42.9%) L/day in patients with MDS.

*Metabolism*

Luspatercept-aamt is expected to be catabolized into small peptides and amino acids by general catabolic degradation processes in multiple tissues.

Specific Populations

No clinically significant differences in the luspatercept-aamt PK were observed based on age (18 to 95 years), sex, race/ethnicity (Asian, White), mild to severe hepatic impairment (total bilirubin ≤ upper limit of normal [ULN] and aspartate aminotransaminase [AST] or alanine transaminase [ALT] > ULN, or total bilirubin > ULN and any AST or ALT), mild to moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 30 to 89 mL/min), baseline albumin (30 to 56 g/L), baseline serum erythropoietin (2.4 to 2920 U/L), red blood cell (RBC) transfusion burden (0 to 43 units/24 weeks), beta thalassemia genotype (β0/β0 vs. non-β0/β0), splenectomy, and ring sideroblasts status in MDS (negative vs. positive). The effect of AST or ALT >3 x ULN and the effect of severe renal impairment (eGFR <30 mL/min) on luspatercept-aamt PK is unknown.

*Body Weight*

The apparent CL/F and $V_d$/F of luspatercept-aamt increased with increasing body weight in patients with beta thalassemia (34 to 97 kg) and in patients with MDS (33 to 124 kg).

Drug Interaction Studies

*Effect of Iron-chelating Agents on Luspatercept-aamt*

No clinically significant differences in luspatercept-aamt PK were observed when used concomitantly with iron-chelating agents.

## 12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of REBLOZYL or of other luspatercept products.

In the BELIEVE trial, the median duration of exposure was 64 weeks, with a median ADA sampling period of 50 weeks. Of the 220 patients in the BELIEVE trial with beta thalassemia who require regular RBC transfusions treated with REBLOZYL and evaluable for the presence of anti-luspatercept-aamt antibodies, 4 patients (1.81%) tested positive for treatment-emergent anti-luspatercept-aamt antibodies, including 2 patients (0.9%) who had neutralizing antibodies detected. The majority of anti-luspatercept-aamt antibodies were of low titers.

In the COMMANDS trial, the median duration of exposure was 42 weeks, with the median ADA sampling period of 27 weeks. In the MEDALIST trial, the median duration of exposure was 49 weeks, with the median ADA sampling period of 46 weeks. Of the 331 ESA-naïve (COMMANDS trial) and ESA-refractory or -intolerant (MEDALIST trial) patients with MDS who were treated with REBLOZYL, 21 patients (6.3%) tested positive for treatment-emergent anti-

luspatercept-aamt antibodies, including 14 patients (4.2%) who had neutralizing antibodies. The majority of anti-luspatercept-aamt antibodies were of low titers.

There were no severe acute systemic hypersensitivity reactions reported for patients with anti-luspatercept-aamt antibodies in REBLOZYL clinical trials, and there was no association between hypersensitivity type reaction or injection site reaction and presence of anti-luspatercept-aamt antibodies. There was no apparent effect of anti-luspatercept-aamt antibodies on clinical response.

Anti-Drug Antibody Effects on Pharmacokinetics

Among patients in the BELIEVE trial with luspatercept-aamt exposure data available, luspatercept-aamt mean trough concentration ($C_{trough}$) was approximately 35% lower in 4 patients with beta thalassemia who tested positive for treatment-emergent anti-luspatercept-aamt antibodies (2.19 μg/mL) compared to patients with beta thalassemia who did not develop treatment-emergent anti-luspatercept-aamt antibodies (3.38 μg/mL). There is insufficient data to assess whether the observed anti-luspatercept-aamt antibody associated pharmacokinetic changes reduce effectiveness in patients with beta thalassemia.

Among 21 ESA-naïve and ESA-refractory or -intolerant patients with MDS in the COMMANDS and MEDALIST trials who tested positive for treatment-emergent anti-luspatercept-aamt antibodies, there were no identified clinically significant effects of anti-luspatercept-aamt antibodies on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, or effectiveness of luspatercept-aamt over the treatment duration.

# 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

## 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or mutagenicity studies have been conducted with luspatercept-aamt.

In a repeat-dose toxicity study, juvenile rats were administered luspatercept-aamt subcutaneously at 1, 3, or 10 mg/kg once every 2 weeks from postnatal day 7 to 91. Hematologic malignancies (granulocytic leukemia, lymphocytic leukemia, malignant lymphoma) were observed at 10 mg/kg resulting in exposures (based on area under the curve [AUC]) approximately 4.4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 1.75 mg/kg.

In a combined male and female fertility and early embryonic development study in rats, luspatercept-aamt was administered subcutaneously to animals at doses of 1 to 15 mg/kg. There were significant reductions in the average numbers of corpora lutea, implantations, and viable embryos in luspatercept-aamt-treated females. Effects on female fertility were observed at the highest dose with exposures (based on AUC) approximately 7-times the MRHD of 1.75 mg/kg. Adverse effects on fertility in female rats were reversible after a 14-week recovery period. No adverse effects were noted in male rats.

# 14 CLINICAL STUDIES

## 14.1 Beta Thalassemia

The efficacy of REBLOZYL was evaluated in adult patients with beta thalassemia in the BELIEVE trial (NCT02604433). BELIEVE was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in which (n=336) patients with beta thalassemia requiring regular red blood cell transfusions (6-20 RBC units per 24 weeks) with no transfusion-free period greater than 35 days during that

period were randomized 2:1 to REBLOZYL (n=224) or placebo (n=112). In BELIEVE, REBLOZYL was administered subcutaneously once every 3 weeks as long as a reduction in transfusion requirement was observed or until unacceptable toxicity. All patients were eligible to receive best supportive care, which included RBC transfusions; iron-chelating agents; use of antibiotic, antiviral, and antifungal therapy; and/or nutritional support, as needed.

The BELIEVE trial excluded patients with a diagnosis of Hemoglobin S/β-thalassemia or isolated alpha (α)-thalassemia (e.g., Hemoglobin H) or who had major organ damage (liver disease, heart disease, lung disease, renal insufficiency). Patients with recent deep vein thrombosis or stroke or recent use of ESA, immunosuppressant, or hydroxyurea therapy were also excluded. The median age was 30 years (range: 18-66). The trial was comprised of patients who were 42% male, 54.2% White, 34.8% Asian, and 0.3% Black or African American. The percent of patients reporting their race as "other" was 7.7%, and race was not collected or reported for 3% of patients.

Table 12 summarizes the baseline disease-related characteristics in the BELIEVE study.

**Table 12: Baseline Disease Characteristics of Patients with Beta Thalassemia in BELIEVE**

| Disease Characteristic | REBLOZYL (N=224) | Placebo (N=112) |
|---|---|---|
| **Beta thalassemia diagnosis, n (%)** | | |
| Beta-thalassemia | 174 (77.7) | 83 (74.1) |
| HbE/beta thalassemia | 31 (13.8) | 21 (18.8) |
| Beta thalassemia combined with alpha-thalassemia | 18 (8) | 8 (7.1) |
| Missing [a] | 1 (0.4) | 0 |
| **Baseline transfusion burden 12 weeks prior to randomization** | | |
| Median (min, max) (Units/12 weeks) | 6.12 (3, 14) | 6.27 (3, 12) |
| **Beta thalassemia gene mutation grouping, n (%)** | | |
| β0/β0 | 68 (30.4) | 35 (31.3) |
| Non-β0/β0 | 155 (69.2) | 77 (68.8) |
| Missing [a] | 1 (0.4) | 0 |
| **Baseline serum ferritin level (µg/L)** | | |
| N | 220 | 111 |
| Median (min, max) | 1441.25 (88, 6400) | 1301.50 (136, 6400) |
| **Splenectomy, n (%)** | | |
| Yes | 129 (57.6) | 65 (58) |
| No | 95 (42.4) | 47 (42) |
| **Age patient started regular transfusions (years)** | | |
| N | 169 | 85 |
| Median (min, max) | 2 (0, 52) | 2 (0, 51) |

HbE=hemoglobin E.

[a] "Missing" category includes patients in the population who had no result for the parameter listed.

The efficacy of REBLOZYL in adult patients with beta thalassemia was established based upon the proportion of patients achieving RBC transfusion burden reduction (≥33% reduction from baseline) with a reduction of at least 2 units from Week 13 to Week 24.

Efficacy results are shown in Table 13.

**Table 13: Efficacy Results in Beta Thalassemia - BELIEVE**

| Endpoint | REBLOZYL (N=224) | Placebo (N=112) | Risk Difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| **≥33% Reduction from baseline in RBC transfusion burden with a reduction of at least 2 units for 12 consecutive weeks** | | | | |
| Primary endpoint – Week 13 to Week 24 | 48 (21.4) | 5 (4.5) | 17.0 (10.4, 23.6) | <0.0001 |
| Week 37 to Week 48 | 44 (19.6) | 4 (3.6) | 16.1 (9.8, 22.4) | <0.0001 |
| **≥50% Reduction from baseline in RBC transfusion burden with a reduction of at least 2 units for 12 consecutive weeks** | | | | |
| Week 13 to Week 24 | 17 (7.6) | 2 (1.8) | 5.8 (1.6, 10.1) | 0.0303 |
| Week 37 to Week 48 | 23 (10.3) | 1 (0.9) | 9.4 (5, 13.7) | 0.0017 |

## 14.2 Treatment of Myelodysplastic Syndromes with Associated Anemia in ESA-naïve Patients

The efficacy of REBLOZYL was evaluated in the COMMANDS trial (NCT03682536), a multi-center, open-label, randomized active-controlled trial comparing REBLOZYL *versus* epoetin alfa in patients with anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes or with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN RS-T) in ESA-naïve patients (with endogenous sEPO levels of < 500 U/L) who require regular red blood cell transfusions. For eligibility, patients were required to have had 2 to 6 RBC units/8 weeks confirmed for a minimum of 8 weeks immediately preceding randomization.

The COMMANDS trial included 356 patients randomized 1:1 to REBLOZYL (N=178) or epoetin alfa (N=178). Randomization was stratified by RBC transfusion burden, RS status, and endogenous serum erythropoietin (sEPO) level at baseline. Treatment was started at 1 mg/kg subcutaneously every 3 weeks. Two dose level increases were allowed (to 1.33 mg/kg and to 1.75 mg/kg). Doses were held and subsequently reduced for adverse reactions, reduced if the hemoglobin increased by ≥ 2 g/dL from the prior cycle, and held if the predose hemoglobin was ≥ 12 g/dL.

All patients received best supportive care, which included RBC transfusions as needed. Patients were treated for 24 weeks and were assessed for efficacy at that time point. Treatment beyond 24 weeks was optional based upon response to treatment and absence of disease progression.

The median age of the 356 study participants was 74 years (range: 33, 93 years). The trial population was 56% male and 44% female; 79.5% were White, 0.6% Black or African American, 12.1% Asian, and race was not reported in 7.9% of patients. Ethnicities were reported as 85.4% for Not Hispanic or Latino patients, 6.5% for Hispanic or Latino patients, 7.6% for patients with no ethnicity reported, and 0.6% were unknown. IPSS-R risk classification at baseline was 9.3% very low, 72.2% low, 17.4% intermediate, 0.3% high, and 0.8% missing. Table 14 summarizes the baseline disease-related characteristics in the COMMANDS study.

**Table 14: Baseline Disease Characteristics of Patients in COMMANDS**

| Disease Characteristic | REBLOZYL (N=178) | Epoetin Alfa (N=178) |
|---|---|---|
| **Hemoglobin (g/dL) – n (%)** | | |
| Median (min, max) | 7.80 (4.7, 9.2) | 7.80 (4.5, 10.2) |
| **Serum EPO (U/L) – n (%)** | | |
| Median (min, max) | 78.7 (7.8, 495.8) | 85.9 (4.6, 462.5) |
| **IPSS-R risk classification at baseline – n (%)** | | |
| Very low | 16 (9.0) | 17 (9.6) |
| Low | 126 (70.8) | 131 (73.6) |
| Intermediate | 34 (19.1) | 28 (15.7) |
| High | 1 (0.6) | 0 (0) |
| Missing | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| **Ring sideroblast status (per WHO criteria) – n (%)** | | |
| RS+ | 130 (73.0) | 128 (71.9) |
| RS- | 48 (27.0) | 49 (27.5) |
| Missing | 0 (0) | 1 (0.6) |
| **SF3B1 mutation status – n (%)** | | |
| Mutated | 111 (62.4) | 99 (55.6) |
| Non-mutated | 65 (36.5) | 72 (40.4) |
| Missing | 2 (1.1) | 7 (3.9) |

The efficacy of REBLOZYL in the treatment of anemia in ESA-naïve adult patients with MDS was established at the time of the interim efficacy analysis based upon the proportion of patients who experienced both red blood cell transfusion independence (RBC-TI) [defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 12-week period] and an associated concurrent mean improvement in hemoglobin by at least 1.5 g/dL for any consecutive 12 week period during Weeks 1-24.

At the time of the interim efficacy analysis, 301 subjects were included in the efficacy analysis, of which 147 were in the luspatercept arm and 154 were in the epoetin alfa arm, which is about 85% of the total information. The key efficacy results are shown in Table 15.

**Table 15: Key Efficacy Results in COMMANDS**

| Endpoint | REBLOZYL (N=147) | Epoetin Alfa [a] (N=154) |
|---|---|---|
| **RBC-TI for ≥12 weeks with associated concurrent mean Hgb increase of ≥ 1.5 g/dL (Weeks 1-24)** | | |
| Response rate, n (%) (95% CI) | 86 (58.5) (50.1, 66.6) | 48 (31.2) (24.0, 39.1) |
| Common Rate Difference (95% CI) [b] | 26.6 (15.8, 37.4) | |
| p-value [c] | <0.0001 | |
| Mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL (Weeks 1-24) | | |
| Response rate, n (%) (95% CI) | 106 (72.1) (64.1, 79.2) | 75 (48.7) (40.6, 56.9) |
| Common Rate Difference (95% CI) [b] | 23.2 (12.2, 34.1) | |
| **HI-E per IWG ≥8 weeks (Weeks 1-24)** | | |
| Response rate, n (%) (95% CI) | 109 (74.1) (66.3, 81.0) | 79 (51.3) (43.1, 59.4) |
| Common Rate Difference (95% CI) [b] | 22.3 (11.8, 32.8) | |
| p-value [c] | <0.0001 | |
| **RBC-TI for 24 weeks (Weeks 1-24)** | | |
| Response rate, n (%) (95% CI) | 70 (47.6) (39.3, 56.0) | 45 (29.2) (22.2, 37.1) |
| Common Rate Difference (95% CI) [b] | 17.0 (6.7, 27.2) | |
| p-value [c] | 0.0012 | |
| **RBC-TI for ≥12 weeks (Weeks 1-24)** | | |
| Response rate, n (%) (95% CI) | 98 (66.7) (58.4, 74.2) | 71 (46.1) (38.1, 54.3) |
| Common Rate Difference (95% CI) [b] | 19.1 (8.6, 29.6) | |
| p-value [c] | 0.0003 | |

EOT = End of treatment; HI-E = Hematologic Improvement – Erythroid Response; NE = Not Estimable; RBC-TI = red blood cell transfusion independence

[a] The majority of study participants (>90%) were outside of the United States and a non-U.S.-licensed epoetin alfa product was used in the control arm for such patients. Direct comparisons have not been established between REBLOZYL and U.S. licensed epoetin alfa product for the treatment of patients with anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes or MDS/MPN RS-T in ESA-naïve patients.

[b] Common rate difference is based on the Mantel-Haenszel stratum weights.

[c] Based on CMH test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 U/L). 2-sided p-value is presented. The statistical significance level at the second interim analysis is two-sided p-value 0.03.

No major outliers were observed in clinically relevant baseline demographic and disease characteristic subgroups.

### 14.3 Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts or Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis Associated Anemia in ESA-refractory or -intolerant Patients

The efficacy of REBLOZYL was evaluated in the MEDALIST trial (NCT02631070), a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with IPSS-R very low, low, or intermediate-risk myelodysplastic syndromes who have ring sideroblasts and require red blood cell transfusions (2 or more RBC units over 8 weeks). For eligibility, patients were required to have had an inadequate response to prior treatment with an erythropoiesis-stimulating agent (ESA), be intolerant of ESAs, or have a serum erythropoietin > 200 U/L. The MEDALIST trial excluded patients with deletion 5q (del 5q), white blood cell count > 13 Gi/L, neutrophils < 0.5 Gi/L, platelets < 50 Gi/L, or with prior use of a disease modifying agent for treatment of MDS.

The MEDALIST trial included 229 patients randomized 2:1 to REBLOZYL (n=153) or placebo (n=76). Randomization was stratified by baseline RBC transfusion burden and baseline IPSS-R. Treatment was started at 1 mg/kg subcutaneously every 3 weeks; the dose could be increased after completion of the first 2 cycles if the patient had at least one RBC transfusion in the prior 6 weeks. Two dose level increases were allowed (to 1.33 mg/kg and to 1.75 mg/kg). Doses were held and subsequently reduced for adverse reactions, reduced if the hemoglobin increased by ≥ 2 g/dL from the prior cycle, and held if the predose hemoglobin was ≥ 11.5 g/dL.

All patients received best supportive care, which included RBC transfusions as needed. The primary efficacy assessment was conducted after completion of 24 weeks on study drug. Patients with a decrease in transfusion requirement or increase in hemoglobin could continue on blinded study drug thereafter until unacceptable toxicity, loss of efficacy, or disease progression.

The median age of the 229 study participants was 71 years (range: 26, 95 years). The trial population was 63% male and 69% White. Table 16 summarizes the baseline disease-related characteristics in the MEDALIST study.

**Table 16: Baseline Disease Characteristics of Patients in MEDALIST**

| **Disease Characteristic** | **REBLOZYL (N=153)** | **Placebo (N=76)** |
|---|---|---|
| **Time Since Original MDS Diagnosis [a] (months)** | | |
| Median (range) | 44.0 (3, 421) | 36.1 (4, 193) |
| **Serum EPO (U/L) Categories [b], n (%)** | | |
| < 200 | 88 (57.5) | 50 (65.8) |
| 200 to 500 | 43 (28.1) | 15 (19.7) |
| > 500 | 21 (13.7) | 11 (14.5) |
| Missing | 1 (0.7) | 0 |
| **Diagnosis per WHO Criteria, n (%)** | | |
| MDS-RS [c] | 135 (88.2) | 65 (85.5) |

| Disease Characteristic | REBLOZYL (N=153) | Placebo (N=76) |
|---|---|---|
| MDS/MPN-RS-T | 14 (9.2) | 9 (11.8) |
| Other [d] | 4 (2.6) | 2 (2.6) |
| **IPSS-R Classification Risk Category, n (%)** | | |
| Very low | 18 (11.8) | 6 (7.9) |
| Low | 109 (71.2) | 57 (75) |
| Intermediate | 25 (16.3) | 13 (17.1) |
| High | 1 (0.7) | 0 |
| **RBC Transfusions/8 Weeks Over 16 Weeks Categories, n (%)** | | |
| < 4 units | 46 (30.1) | 20 (26.3) |
| ≥ 4 and < 6 units | 41 (26.8) | 23 (30.3) |
| ≥ 6 units | 66 (43.1) | 33 (43.4) |

EPO=erythropoietin; IPSS R=International Prognostic Scoring System-Revised; ITT=intent-to-treat; MDS=myelodysplastic syndromes; RARS=refractory anemia with ring sideroblasts; RBC=red blood cell; RCMD=refractory cytopenia with multilineage dysplasia; SD=standard deviation; WHO=World Health Organization.

[a] Time since original MDS diagnosis was defined as the number of years from the date of original diagnosis to the date of informed consent.

[b] Baseline EPO was defined as the highest EPO value within 35 days of the first dose of study drug.

[c] Includes MDS-RS-MLD and MDS-RS-SLD.

[d] Includes MDS-EB-1, MDS-EB-2, and MDS-U.

The efficacy of REBLOZYL in adult patients with MDS-RS and MDS-RS-T was established based upon the proportion of patients who were red blood cell transfusion independent (RBC-TI), defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 8-week period occurring entirely within Weeks 1 through 24.

The efficacy results are shown in Tables 17 and 18.

**Table 17: Efficacy Results in MEDALIST**

| Endpoint | REBLOZYL (N=153) n, % (95% CI) | Placebo (N=76) n, % (95% CI) | Common Risk Difference (95% CI) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| RBC-TI ≥ 8 weeks during Weeks 1-24 | 58 (37.9) (30.2, 46.1) | 10 (13.2) (6.5, 22.9) | 24.6 (14.5, 34.6) | <0.0001 |
| RBC-TI ≥ 12 weeks during Weeks 1-24 | 43 (28.1) (21.1, 35.9) | 6 (7.9) (3.0, 16.4) | 20.0 (10.9, 29.1) | 0.0002 |
| RBC-TI ≥ 12 weeks during Weeks 1-48* | 51 (33.3) (25.9, 41.4) | 9 (11.8) (5.6, 21.3) | 21.4 (11.2, 31.5) | 0.0003 |

* The median (range) duration of treatment was 49 weeks (6 to 114 weeks) on the REBLOZYL arm and 24 weeks (7 to 89 weeks) on the placebo arm.

Table 18 shows the proportion of patients who achieved RBC-TI ≥ 8 weeks during Weeks 1-24 by diagnosis and baseline transfusion requirement.

**Table 18: RBC-TI ≥ 8 Weeks during Weeks 1-24 By Diagnosis and Baseline Transfusion Burden in MEDALIST**

| | Responders / N | | % Response (95% CI) | |
|---|---|---|---|---|
| | **REBLOZYL** | **Placebo** | **REBLOZYL** | **Placebo** |
| **WHO 2016 Diagnosis** | | | | |
| MDS-RS | 46 / 135 | 8 / 65 | 34.1 (26.1, 42.7) | 12.3 (5.5, 22.8) |
| MDS/MPN-RS-T | 9 / 14 | 2 / 9 | 64.3 (35.1, 87.2) | 22.2 (2.8, 60.0) |
| Other [a] | 3 / 4 | 0 / 2 | 75.0 (19.4, 99.4) | 0.0 (0.0, 84.2) |
| **Baseline RBC Transfusion Burden** | | | | |
| 2 - 3 units/8 weeks [b] | 37 / 46 | 8 / 20 | 80.4 (66.1, 90.6) | 40.0 (19.1, 63.9) |
| 4 - 5 units/8 weeks [c] | 15 / 41 | 1 / 23 | 36.6 (22.1, 53.1) | 4.3 (0.1, 21.9) |
| ≥ 6 units/8 weeks | 6 / 66 | 1 / 33 | 9.1 (3.4, 18.7) | 3.0 (0.1, 15.8) |

[a] Includes MDS-EB-1, MDS-EB-2, and MDS-U.

[b] Includes patients who received 3.5 units.

[c] Includes patients who received 5.5 units.

# 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

## 16.1 How Supplied

REBLOZYL (luspatercept-aamt) for injection is a white to off-white lyophilized powder supplied in a single-dose vial. Each carton contains one vial.

REBLOZYL 25 mg/vial (NDC 59572-711-01)
REBLOZYL 75 mg/vial (NDC 59572-775-01)

## 16.2 Storage

Store vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light. Do not freeze.

# 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Discuss the following with patients prior to and during treatment with REBLOZYL.

Thromboembolic Events

Advise beta thalassemia patients of the potential risk of thromboembolic events. Review known risk factors for developing thromboembolic events and advise patients to reduce modifiable risk factors (e.g., smoking, use of oral contraceptives) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Effects on Blood Pressure

Caution patients that REBLOZYL may cause an increase in blood pressure *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Extramedullary Hematopoietic Masses

Advise patients with beta thalassemia of the potential risk of extramedullary hematopoietic masses. Review possible risk factors for developing extramedullary hematopoietic masses. Instruct patients to report possible signs and symptoms of EMH masses *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception while receiving REBLOZYL and for at least 3 months after the final dose. Advise females to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, during treatment with REBLOZYL *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with REBLOZYL and for 3 months after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:

Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
U.S. License No. 2252

REBLOZYL® is a registered trademark of Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company.

REBPI.006

**PATIENT INFORMATION**
**REBLOZYL® (REB-low-zil)**
**(luspatercept-aamt)**
**for injection, for subcutaneous use**

**What is REBLOZYL?**

REBLOZYL is a prescription medicine used to treat anemia (low red blood cells) in adults with:

- beta thalassemia who need regular red blood cell (RBC) transfusions.
- myelodysplastic syndromes who may need regular RBC transfusions and have never received an erythropoiesis stimulating agent (ESA).
- myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) who need 2 or more RBC units over 8 weeks and have not responded well to an ESA.

REBLOZYL is not for use as a substitute for RBC transfusions in people who need immediate treatment for anemia.
It is not known if REBLOZYL is safe and effective in children.

**Before receiving REBLOZYL, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:**

- have or have had blood clots
- take hormone replacement therapy or birth control pills (oral contraceptives)
- have had your spleen removed (splenectomy)
- smoke
- have or have had high blood pressure (hypertension)
- have a history of extramedullary hematopoietic (EMH) masses
- have or have had enlarged spleen or liver
- are pregnant or plan to become pregnant. REBLOZYL may harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with REBLOZYL.
  **Females who are able to become pregnant:**
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with REBLOZYL.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment with REBLOZYL and for at least 3 months after the last dose.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if REBLOZYL passes into your breast milk.
  - Do not breastfeed during treatment with REBLOZYL and for 3 months after the last dose. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take,** including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

**How will I receive REBLOZYL?**

- Your healthcare provider will prescribe REBLOZYL in a dose that is right for you. Depending on how you respond to REBLOZYL, your healthcare provider may adjust your dose or stop treatment.
- REBLOZYL is given as an injection under your skin (subcutaneous) in the upper arm, thigh, or stomach (abdomen) by your healthcare provider.
- Your healthcare provider will do regular blood tests to check your hemoglobin to monitor if your anemia is getting better before each injection and during your treatment with REBLOZYL.

If your scheduled REBLOZYL dose is delayed or missed, your healthcare provider will give your dose of REBLOZYL as soon as possible and continue your treatment as prescribed with at least 3 weeks between doses.

**What are the possible side effects of REBLOZYL?**
**REBLOZYL may cause serious side effects, including:**

- **Blood clots.** Blood clots in the arteries, veins, brain, and lungs have happened in people with beta thalassemia during treatment with REBLOZYL. The risk of blood clots may be higher in people who have had their spleen removed or who take hormone replacement therapy or birth control (oral contraceptives). Call your healthcare provider or get medical help right away if you get any of these symptoms:
  - chest pain
  - trouble breathing or shortness of breath
  - pain in your leg, with or without swelling
  - a cold or pale arm or leg
  - sudden numbness or weakness that are both short-term or continue to happen over a long period of time, especially on one side of the body
  - severe headache or confusion
  - sudden problems with vision, speech, or balance (such as trouble speaking, difficulty walking, or dizziness)

- **High blood pressure.** REBLOZYL may cause an increase in your blood pressure. Your healthcare provider will check your blood pressure before you receive your REBLOZYL dose. Your healthcare provider may prescribe you medicine to treat high blood pressure or increase the dose of medicine you already take to treat high blood pressure if you develop high blood pressure during treatment with REBLOZYL.
- **Extramedullary Hematopoietic (EMH) Masses.** EMH masses have happened in people with beta thalassemia during treatment with REBLOZYL. You may have a higher risk for developing EMH masses if you have a history of EMH masses, have had your spleen removed, have or have had an enlarged spleen or liver, or have low hemoglobin levels. Your healthcare provider will monitor you before you start and during treatment with REBLOZYL. Call your healthcare provider or get medical help right away if you get any of these symptoms:
  - severe pain in the back
  - numbness, weakness, or loss of voluntary movement in feet, legs, hands, or arms
  - loss of bowel and bladder control

**The most common side effects of REBLOZYL include:**

- tiredness
- headache
- back, joint, muscle, or bone pain
- joint pain
- dizziness
- nausea
- diarrhea
- cough
- stomach (abdominal) pain
- trouble breathing
- swelling of your hands, legs, or feet
- high blood pressure
- allergic reactions

REBLOZYL may cause fertility problems in females. This could affect your ability to become pregnant. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

These are not all of the possible side effects of REBLOZYL.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

**General information about the safe and effective use of REBLOZYL.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about REBLOZYL that is written for health professionals.

**What are the ingredients in REBLOZYL?**

**Active ingredient:** luspatercept-aamt

**Inactive ingredients:** citric acid monohydrate, polysorbate 80, sucrose, and tri-sodium citrate dihydrate.

For more information, go to www.REBLOZYL.com or call 1-888-423-5436.

Manufactured by: Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901

REBLOZYL® is a registered trademark of Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company.

REBPPI V5 8/2023

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: August 2023

**別添 I**

**製品概要**



Approved v1.0

▼本剤は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに特定することが可能となる。医療従事者は副作用の疑いを報告することが求められる。副作用の報告方法については4.8 項を参照すること。

## 1 販売名

Reblozyl 注射液用粉末 25 mg

Reblozyl 注射液用粉末 75 mg

## 2 組成・性状

Reblozyl 注射液用粉末 25 mg

各バイアルは luspatercept 25 mg を含有する。溶解後、溶液 1 mL 中に luspatercept 50 mg を含有する。

Reblozyl 注射液用粉末 75 mg

各バイアルは luspatercept 75 mg を含有する。溶解後、溶液 1 mL 中に luspatercept 50 mg を含有する。

Luspatercept は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生される。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

## 3 剤形

注射剤用粉末（注射用粉末）。

白色～微黄白色の凍結乾燥粉末。

## 4 臨床的特性

### 4.1 効能・効果

Reblozyl は、エリスロポエチンを含む治療に対して効果不十分又は不適格の、環状鉄芽球を伴う Very Low、Low 及び Intermediate リスクの骨髄異形成症候群（MDS）に伴う輸血依存性の貧血の成人患者の治療を適応とする（5.1 項参照）。

Reblozyl は、成人の輸血依存性及び非輸血依存性の β-サラセミアに伴う貧血患者の治療を適応とする（5.1 項参照）。



Approved v1.0

## 4.2 用法・用量

Reblozyl の投与は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師が行うこと。

用量

本剤の各投与前に、患者のヘモグロビン（Hb）値を評価すること。投与前に赤血球（RBC）輸血を実施した場合、投与に際しては輸血前の Hb 値を考慮すること。

Reblozyl の推奨開始用量は 1.0 mg/kg を 3 週間に 1 回に投与する。

- *骨髄異形成症候群*

開始用量 1.0 mg/kg を 2 回以上連続して投与した後に、RBC 輸血から離脱できていない患者では、用量を 1.33 mg/kg に増量すること。1.33 mg/kg の用量レベルで 2 回以上連続して投与した後に RBC 輸血から離脱できていない場合、用量を 1.75 mg/kg に増量する。ただし、増量は 6 週間間隔（2 回投与）を超えて行わないこと。また、最大投与量である 1.75 mg/kg の 3 週間間隔投与を超えないこと。投与延期後、直ちに増量しないこと。

投与前の Hb 値が 9 g/dL を超えており、輸血非依存が達成されていない患者では、医師の判断で増量が必要となる場合がある。輸血との併用により Hb 値が目標閾値を上回るリスクは除外できない。

患者の反応が消失した場合（非輸血依存性）には、1 段階増量すること（Table 1 参照）。

- *輸血依存性β-サラセミア*

開始用量 1.0 mg/kg を 2 回（6 週間）以上投与した後に、RBC 輸血量の少なくとも 3 分の 1 に減少と定義された効果が認められなかった患者では、用量を 1.25 mg/kg に増量する。最大投与量である 1.25 mg/kg の 3 週間間隔投与を超えて増量しないこと。

患者の反応が消失した場合（最初の反応後に RBC 輸血量が再び増加した場合）、用量を 1 レベル増量すること。（Table 2 参照）

- *非輸血依存性β-サラセミア*

（輸血を受けていない場合、つまり最終輸血から 3 週間以上経過している場合において）同一用量レベルを 2 回以上連続投与（6 週間）した後に、ベースラインからの 1 g/dL 以上の投与前 Hb 値の増加と定義される反応が達成又は維持されない患者では、用量を 1 段階増量すること（Table 2 参照）。ただし、最大投与量である 1.25 mg/kg の 3 週間間隔投与を超えないこと。

*次の用量レベルへの増量*

現在の用量に基づく次の用量レベルへの増量を以下に示す。



Approved v1.0

**Table 1:　　MDS における次の用量レベルへの増量**

| 現在の用量 | 増量した用量 |
|---|---|
| 0.8 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 1.33 mg/kg |
| 1.33 mg/kg | 1.75 mg/kg |

**Table 2:　　β-サラセミアにおける次の用量レベルへの増量**

| 現在の用量 | 増量した用量 |
|---|---|
| 0.6 mg/kg* | 0.8 mg/kg |
| 0.8 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 1.25 mg/kg |

* 非輸血依存性 β-サラセミアにのみ適用される。

*減量及び投与延期*

輸血を行わず、3 週間以内に Hb 値が前回投与時の Hb 値と比較して 2 g/dL を超えて上昇した場合、Reblozyl の用量を 1 段階減量する。

少なくとも 3 週間輸血を行わず、Hb が 11.5 g/dL 以上となった場合には、Hb が 11.0 g/dL 以下となるまで投与を延期すること。前回投与時の Hb 値と比較して Hb の急速な上昇（輸血を受けていない状態で 3 週間以内に 2 g/dL を超える上昇）を伴う場合は、投与延期後に 1 段階下の用量への減量を検討すること。

0.8 mg/kg 未満（MDS 又は輸血依存性 β-サラセミア）及び 0.6 mg/kg 未満（非輸血依存性 β-サラセミア）には減量しないこと。

Luspatercept 投与期間中の減量を以下に示す。

**Table 3:　　MDS における減量**

| 現在の用量 | 減量した用量 |
|---|---|
| 1.75 mg/kg | 1.33 mg/kg |
| 1.33 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 0.8 mg/kg |

**Table 4:　　β-サラセミアにおける減量**

| 現在の用量 | 減量した用量 |
|---|---|
| 1.25 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 0.8 mg/kg |
| 0.8 mg/kg | 0.6 mg/kg* |



Approved v1.0

* 非輸血依存性 β-サラセミアにのみ適用される。

*副作用による用量調節*

Luspatercept の投与に関連する副作用に対する投与中断又は減量に関する手順を Table 5 に示す。

**Table 5:　用量調節**

| 治験薬との因果関係を否定できない副作用* | 投与に関する指示 |
|---|---|
| Grade 2 の高血圧（4.4 項及び 4.8 項を参照）を含む Grade 2 の副作用（4.8 項参照） | • 投与を中断する<br>• 副作用が改善又はベースラインに回復したら、前回の用量で投与を再開する |
| Grade 3 以上の高血圧（4.4 項及び 4.8 項を参照） | • 投与を中断する<br>• 減量ガイダンスに従い、血圧がコントロールされたら、減量した用量で投与を再開する |
| その他の持続的な Grade 3 以上の副作用（4.8 項参照） | • 投与を中断する<br>• 減量ガイダンスに従い、副作用が改善又はベースラインに回復したら、前の用量又は減量した用量で投与を再開する |
| 重篤な合併症を引き起こす髄外造血（EMH）腫瘤（4.4 項及び 4.8 項参照） | • 投与を中止する |

* Grade 1：軽度；Grade 2：中等度；Grade 3：重度；Grade 4：生命を脅かす。

*投与忘れ*

予定されていた投与を実施しなかった又は遅延した場合は、可能な限り速やかに Reblozyl を投与し、投与間隔を 3 週間以上あけて処方どおりに投与を継続すること。

*効果減弱例*

患者の Reblozyl に対する反応が消失した場合、原因因子（出血事象など）を確認する。血液学的効果が消失する典型的な原因が除外される場合、上記のとおり各適応症に対する増量を検討すること。（Table 1 及び Table 2 参照）

*中止*

最高用量レベルでの 9 週間の投与（3 回投与）後に輸血量の減少（輸血依存性 MDS 患者又は β-サラセミア患者）又は輸血のない状態でベースライン Hb からの上昇（非輸血依存性 β-サラセミア患者）が認められない場合、効果不十分の別の原因が認められない場合（例:出血、手術、その他の合併症）、又は、いずれかの時点で許容できない毒性が発現した場合は、Reblozyl の投与を中止すること。



Approved v1.0

特別な集団

*高齢者*

Reblozyl の開始用量の調節は不要である（5.2 項参照）。60 歳以上の β-サラセミア患者のデータは限られている。

*肝機能障害*

総ビリルビン（BIL）が基準値上限（ULN）を超える患者、及び／又は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 3 倍未満の患者に対する開始用量の調節は不要である（5.2 項参照）。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上の患者又は CTCAE Grade 3 以上の肝障害を有する患者については、データが不足しているため、特定の用量を推奨することはできない（5.2 項参照）。

*腎機能障害*

軽度から中等度の腎機能障害患者［推算糸球体濾過量（eGFR） 90 未満かつ 30 mL/min/1.73m$^2$ 以上］に対する開始用量の調節は不要である。中等度の腎機能障害を有する患者のデータは限られている。

重度の腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m$^2$ 未満）については、臨床データがないため、特別な推奨用量はない（5.2 項参照）。ベースライン時に腎機能障害を有する患者は曝露量が高いことが認められている（5.2 項参照）。したがって、これらの患者では副作用を十分に観察し、用量調節を適切に行うこと。（Table 5 参照）

*小児集団*

骨髄異形成症候群の適応に対する小児集団、又は 6 歳未満の β-サラセミアの小児患者の適応に対する小児集団での Reblozyl の使用経験はない。

β-サラセミアでは、6 歳以上 18 歳未満の小児患者における Reblozyl の安全性及び有効性は確立されていない。非臨床データについては 5.3 項を参照のこと。

投与方法

皮下投与用。

溶解後は、上腕、大腿又は腹部に皮下注射すること。患者に必要な溶解液の正確な総投与量を算出し、単回投与バイアルからゆっくりとシリンジに抜き取る。

推奨される注射部位あたりの最大量は 1.2 mL である。必要量が 1.2 mL を超える場合は、総量を同程度の注入量に分け、別の部位として同じ解剖学的部位の体の反対側に投与すること。

複数回の注射が必要な場合、皮下注射ごとに新しいシリンジ及び注射針を使用しなければならない。バイアルからの投与は 1 回までとする。



Approved v1.0

溶解後に Reblozyl 溶液を冷蔵していた場合は、室温になるように注射の 15～30 分前に冷蔵庫から取り出すこと。これにより、より快適な注射となる。

投与前の本剤の溶解方法については、6.6 項を参照のこと。

## 4.3 禁忌

- 本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。
- 妊娠した場合（4.6 項参照）。
- EMH 腫瘤の増殖を抑制するための治療を必要とする患者（4.4 項参照）。

## 4.4 警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

血栓塞栓性事象

β-サラセミア患者では、血栓塞栓性事象（TEE）が、輸血依存患者を対象としたピボタル試験の二重盲検期に luspatercept を投与された患者の 3.6%（8/223 例）で、輸血非依存患者を対象としたピボタル試験の非盲検期に 0.7%（1/134 例）で報告された。報告された TEE は、深部静脈血栓症（DVT）、門脈血栓症、肺塞栓、虚血性脳卒中及び表在性血栓性静脈炎であった（4.8 項参照）。TEE を発症した全患者は脾臓摘出されており、TEE 発症の少なくとも 1 つの他の危険因子を持っていた（例：血小板増加症の既往又はホルモン補充療法の併用）。TEE の発生は Hb レベルの上昇と相関しなかった。脾臓摘出及び TEE 発症の他の危険因子を有する β-サラセミア患者では、luspatercept 投与の潜在的ベネフィットを TEE の潜在的リスクと比較検討すること。高リスクの β-サラセミア患者では、最新の臨床ガイドラインに従った血栓予防を考慮すること。

髄外造血腫瘤

輸血依存性 β-サラセミア患者では、ピボタル試験及び長期追跡調査試験で luspatercept を投与された患者の 3.2%（10/315 例）に髄外造血（EMH）腫瘤が認められた。EMH 腫瘤に起因する脊髄圧迫症状は、luspatercept を投与した患者の 1.9%（6/315 例）に発現した（4.8 項参照）。

非輸血依存性 β-サラセミア患者では、ピボタル試験で luspatercept を投与された患者の 6.3%（6/96 例）に EMH 腫瘤が認められた。EMH 腫瘤に起因する脊髄圧迫は、luspatercept を投与した患者の 1.0%（1/96 例）に発現した。この試験の非盲検期間中に、さらに 2 例の患者、計 8/134 例（6.0%）EMH 腫瘤が認められた（4.8 項参照）。



Approved v1.0

EMH 腫瘤を有する患者は、治療中にこれらの腫瘤の悪化及び合併症を発症することがある。徴候及び症状は解剖学的部位によって異なる。EMH 腫瘤に起因する症状及び徴候又は合併症について、開始時及び治療中に患者をモニタリングし、診療ガイドラインに従って治療すること。EMH 腫瘤による重篤な合併症が発現した場合は、luspatercept の投与を中止しなければならない。

血圧上昇

MDS 及び β-サラセミア患者を対象としたピボタル試験では、luspatercept を投与した患者で収縮期及び拡張期血圧がベースラインから平均 5 mmHg 上昇した（4.8 項参照）。非輸血依存性の β-サラセミア患者に luspatercept を投与したところ、投与開始から 12 ヵ月間で高血圧の発現率が上昇した（4.8 項参照）。

血圧が適切にコントロールされている場合のみ投与を開始する。各 luspatercept 投与前に血圧をモニタリングすること。Luspatercept の用量調節又は投与延期が必要となることがあり、最新の臨床ガイドラインに従って高血圧を治療すること（4.2 項の Table 5 を参照）。持続性高血圧又は既存の高血圧の増悪が認められた場合には、Reblozyl 投与の潜在的ベネフィットを再評価すること。

外傷性骨折

非輸血依存性 β-サラセミア患者では、外傷性骨折が luspatercept を投与した患者の 8.3%（8/96 例）に認められた。外傷性骨折のリスクについて患者に説明すること。

ナトリウム含量

本剤のナトリウム含有量は 1 回あたり 1 mmol 未満（23 mg）であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

## 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

正式な臨床相互作用試験は実施していない。鉄キレート剤の併用は luspatercept の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

## 4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／女性における避妊

妊娠可能な女性は、Reblozyl の投与期間中及び最終投与後少なくとも 3 ヵ月間は有効な避妊法を使用すること。妊娠する可能性のある女性は、Reblozyl 投与開始前に妊娠検査を実施すること。

妊娠

妊娠している場合は本剤の投与を開始しないこと（4.3 項参照）。



Approved v1.0

妊婦への Reblozyl の使用に関するデータはない。動物を用いた試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。妊娠中の Reblozyl の使用は禁忌である（4.3 項参照）。患者が妊娠した場合には、本剤の投与を中止すること。

授乳

Luspatercept 又はその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。授乳ラットの乳汁中に luspatercept が検出された（5.3 項参照）。新生児／乳児に対する luspatercept の有害作用は不明であるため、Reblozyl の投与期間中及び最終投与後 3 ヵ月間は授乳を中止するか、Reblozyl の投与を中止するかは、乳児に対する授乳のベネフィット及び女性に対する治療のベネフィットを考慮して決定すること。

受胎能

ヒトの受胎能に対する luspatercept の影響は不明である。動物での所見に基づくと、luspatercept は雌の受胎能を低下させる可能性がある（5.3 項参照）。

## 4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

Reblozyl は、自動車の運転や機械の操作にわずかな影響を及ぼす可能性がある。これらの作業を行う際の反応能力は、疲労、回転性めまい、浮動性めまい又は失神のリスクにより低下する可能性がある（4.8 項参照）。したがって、自動車の運転及び機械の操作能力への影響を認識するまで注意するよう患者に指導すること。

## 4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

*骨髄異形成症候群*

Reblozyl 投与患者において報告された主な副作用（患者の 15%以上）は、疲労、下痢、無力症、悪心、浮動性めまい、背部痛及び頭痛であった。最も高頻度に報告された Grade 3 以上の副作用（患者の 2%以上）は、失神／失神寸前の状態、疲労、高血圧及び無力症であった。最も高頻度に報告された重篤な副作用（患者の 2%以上）は、尿路感染、背部痛及び失神であった。

無力症、疲労、浮動性めまい及び頭痛の発現頻度は、投与開始後 3 ヵ月間の方が高かった。

副作用による投与中止は、luspatercept を投与した患者の 2.0%で発生した。luspatercept 群で投与中止に至った副作用は疲労及び頭痛であった。



Approved v1.0

*輸血依存性β-サラセミア*

Reblozyl 投与患者において報告された主な副作用（15%以上）は、頭痛、骨痛及び関節痛であった。最も発現率の高かった Grade 3 以上の副作用は高尿酸血症であった。報告された主な重篤な副作用は、深部静脈血栓症、虚血性脳卒中門脈血栓症及び肺塞栓症の血栓塞栓性事象であった（4.4 項参照）。

骨痛、無力症、疲労、浮動性めまい及び頭痛は、投与開始後 3 ヵ月以内に多く発現した。

副作用による投与中止は、luspatercept を投与した患者の 2.6%で発生した。Luspatercept 投与群で投与中止に至った副作用は、関節痛、背部痛、骨痛及び頭痛であった。

*非輸血依存性β-サラセミア*

Reblozyl 投与患者において報告された主な副作用（患者の 15%以上）は、骨痛、頭痛、関節痛、背部痛、前高血圧症及び高血圧であった。最も高頻度に報告された Grade 3 以上及び主な重篤な副作用（2%以上）は外傷性骨折であった。EMH 腫瘤による脊髄圧迫は患者の 1%で発生した。

骨痛、背部痛、上気道感染、関節痛、頭痛及び高血圧前症は、投与開始後 3 ヵ月以内に多く発現した。

大部分の副作用は非重篤であり、投与中止を必要としなかった。副作用による投与中止は、luspatercept を投与した患者の 3.1%で発生した。投与中止に至った副作用は、脊髄圧迫、髄外造血及び関節痛であった。

副作用一覧表

MDS、β-サラセミアを対象としたピボタル試験及び長期追跡調査試験で認められ、報告された各副作用の発現頻度が最も高かった事象を以下の Table 6 に示す。副作用を器官別大分類及び基本語別に以下に示す。発現頻度は、非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）及び非常にまれ（1/10,000 未満）と定義した。

**Table 6:　3 つのピボタル試験における MDS 及び／又はβ-サラセミア患者に対する Reblozyl 投与時の副作用**

| 器官別大分類 | 基本語 | 頻度<br>MDS（全 Grade） | 頻度<br>β-サラセミア<br>（全 Grade） |
|---|---|---|---|
| **感染症及び寄生虫症** | 気管支炎 | 非常に高頻度 | 高頻度 [a] |
| | 尿路感染 | 非常に高頻度 | 高頻度 [a] |
| | 上気道感染 | 高頻度 | 非常に高頻度 [a] |
| | インフルエンザ | 高頻度 | 非常に高頻度 |
| **血液及びリンパ系障害** | 髄外造血 [VI] | 不明 [VII] | 高頻度 |
| **免疫系障害** | 過敏症 [I、VI] | 高頻度 | 高頻度 |
| **代謝及び栄養障害** | 高尿酸血症 | 高頻度 | 高頻度 |



Approved v1.0

**Table 6:　3 つのピボタル試験における MDS 及び／又は β-サラセミア患者に対する Reblozyl 投与時の副作用**

| 器官別大分類 | 基本語 | 頻度<br>MDS（全 Grade） | 頻度<br>β-サラセミア<br>（全 Grade） |
|---|---|---|---|
| **精神障害** | 不眠症 | 高頻度 | 非常に高頻度 [b] |
| | 不安 | | 高頻度 |
| | 易刺激性 | | 高頻度 |
| **神経系障害** | めまい | 非常に高頻度 | 非常に高頻度 |
| | 頭痛 | 非常に高頻度 | 非常に高頻度 |
| | 片頭痛 | | 高頻度 [b] |
| | 脊髄圧迫 [VI] | | 高頻度 |
| | 失神／失神寸前の状態 | 高頻度 | 高頻度 [a] |
| **耳及び迷路障害** | 頭位性／回転性めまい | 高頻度 | 高頻度 [a] |
| **血管障害** | 高血圧前症 | | 非常に高頻度 [b] |
| | 高血圧 [II、VI] | 高頻度 | 非常に高頻度 |
| | 血栓塞栓性事象 [IV、VI] | 高頻度 | 高頻度 |
| **呼吸器、胸郭及び縦隔障害** | 咳嗽 | 非常に高頻度 | |
| | 鼻出血 | 高頻度 | 高頻度 [b] |
| | 呼吸困難 | 非常に高頻度 | 高頻度 |
| **胃腸障害** | 腹痛 | 高頻度 | 非常に高頻度 [b] |
| | 下痢 | 非常に高頻度 | 非常に高頻度 [a] |
| | 吐き気 | 非常に高頻度 | 非常に高頻度 |
| **肝胆道系障害** | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | 高頻度 [V] |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | 非常に高頻度 [V] |
| | 血中ビリルビン増加 | | 非常に高頻度 [V] |
| **筋骨格系及び結合組織障害** | 背部痛 | 非常に高頻度 | 非常に高頻度 |
| | 関節痛 [VI] | 高頻度 | 非常に高頻度 |
| | 骨痛 [VI] | 高頻度 | 非常に高頻度 |
| **腎及び尿路障害** | 蛋白尿 | | 高頻度 [b] |
| | アルブミン尿 | | 高頻度 [b] |



Approved v1.0

**Table 6:　3 つのピボタル試験における MDS 及び／又は β-サラセミア患者に対する Reblozyl 投与時の副作用**

| 器官別大分類 | 基本語 | 頻度<br>MDS（全 Grade） | 頻度<br>β-サラセミア<br>（全 Grade） |
|---|---|---|---|
| **一般・全身障害及び投与部位の状態** | インフルエンザ様疾患 | 高頻度 | |
| | 疲労 | 非常に高頻度 | 非常に高頻度 [a] |
| | 無力症 | 非常に高頻度 | 非常に高頻度 |
| | 注射部位反応 [III、VI] | 高頻度 | 高頻度 |
| **傷害、中毒及び処置合併症** | 外傷性骨折 [VI] | | 高頻度 [b] |

ピボタル試験は ACE-536-MDS-001（MDS）、 ACE-536-B-THAL-001（輸血依存性 β-サラセミア）及び ACE-536-B-THAL-002（非輸血依存性 β-サラセミア）の 3 試験である。

[I] 過敏症には眼瞼浮腫、薬物過敏症、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、血管浮腫、口唇腫脹、薬疹が含まれる。

[II] 高血圧には本態性高血圧、高血圧及び高血圧クリーゼが含まれる。

[III] 注射部位反応には、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹及び注射部位発疹が含まれる。

[IV] 血栓塞栓性事象には、深部静脈血栓症、門脈血栓症、虚血性脳卒中及び肺塞栓症が含まれる。

[V] 発現頻度は Grade を問わない臨床検査値に基づく。

[VI] 4.8 項特定の副作用の説明参照。

[VII] 市販後のみで報告。

[a] 輸血依存性 β-サラセミア患者を対象とした ACE-536-B-THAL-001 試験で認められた副作用。

[b] 非輸血依存性 β-サラセミア患者を対象とした ACE-536-B-THAL-002 試験で認められた副作用。

特定の副作用の説明

*骨痛*

骨痛は、luspatercept を投与した非輸血依存性 β-サラセミア患者の 36.5%（プラセボ 6.1%）、luspatercept を投与した輸血依存性 β-サラセミア患者の 19.7%（プラセボ 8.3%）、luspatercept を投与した MDS 患者の 2.6%（プラセボ 3.9%）で報告された。Luspatercept を投与した非輸血依存性 β-サラセミア患者では、ほとんどの事象（32/35 件）が Grade 1～2 であり、3 件が Grade 3 であった。骨痛による中止例はなかった。Luspatercept を投与した輸血依存性 β-サラセミア患者では、骨痛が最初の 3 ヵ月（16.6%）で最も多く認められたのに対し、4~6 ヵ月（3.7%）であった。ほとんどの事象（41/44 件）は Grade 1～2 であり、3 件は Grade 3 であった。44 件中 1 件は重篤であり、1 件は投与中止に至った。

*関節痛*

関節痛は、luspatercept を投与した非輸血依存性 β-サラセミア患者の 29.2%（プラセボ 14.3%）、luspatercept を投与した輸血依存性 β-サラセミア患者の 19.3%（プラセボ 11.9%）、luspatercept を投与した MDS 患者の 5.2%（プラセボ 11.8%）で報告された。Luspatercept を投与した非輸血依存性 β-



Approved v1.0

サラセミア患者では、ほとんどの事象（26/28 件）が Grade 1～2 であり、2 件が Grade 3 であった。輸血依存性及び非依存性 β-サラセミアにおける投与中止に至った関節痛は、本薬群でそれぞれ 2 例（0.9%）及び 1 例（1.0%）であった。

*高血圧*

Luspatercept を投与した患者では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの平均増加量が 5 mmHg であったが、プラセボを投与した患者では認められなかった。高血圧は、luspatercept を投与した MDS 患者の 8.5%（プラセボ 9.2%）、luspatercept を投与した非輸血依存性 β-サラセミア患者 19.8%（プラセボ 2.0%）、及び luspatercept を投与した輸血依存性 β-サラセミア患者の 8.1%（プラセボ 2.8%）で報告された。4.4 項を参照。

Luspatercept を投与された非輸血依存性 β-サラセミア患者では、最初の 8～12 ヵ月間で高血圧の発現率が経時的に上昇した。4.4 項を参照。

Grade 3 の高血圧事象は MDS 患者で報告され、luspatercept を投与された 5 例（3.3%）で報告され、プラセボを投与された 3 例（3.9%）で報告された。非輸血依存性 β-サラセミア患者では、luspatercept を投与した患者において、ほとんどの事象（16/19 件）が Grade 1～2 であり、3 件（3.1%）が Grade 3 であった（0.0%プラセボ）。輸血依存性 β-サラセミア患者では、luspatercept を投与した 4 例（1.8%）に Grade 3 の事象が報告された（0.0%プラセボ）。4.4 項を参照。

*過敏症*

過敏症型反応（眼瞼浮腫、薬物過敏症、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、血管浮腫、口唇腫脹、薬疹を含む）は、luspatercept を投与した MDS 患者の 4.6%（プラセボ 2.6%）及び輸血依存性 β-サラセミア患者の 4.5%（プラセボ 1.8%）で報告された。臨床試験では、いずれの事象も Grade 1～2 であった。本薬が投与された輸血依存性 β-サラセミア患者における投与中止に至った過敏症は 1 例（0.4%）に認められた。非輸血依存性 β-サラセミア患者の 3.1%（プラセボ群 0.0%）に顔面浮腫が発現した。

*注射部位反応*

注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹及び注射部位発疹を含む）は、非輸血依存性 β-サラセミア患者の 5.2%（プラセボ 0.0%）、MDS 患者の 3.9%（プラセボ 0.0%）、輸血依存性 β-サラセミア患者の 2.2%（プラセボ 1.8%）で報告された。臨床試験では、いずれの事象も Grade 1 であり、投与中止に至った事象はなかった。

*血栓塞栓性事象*

血栓塞栓性事象（深部静脈血栓症、門脈血栓症、虚血性脳卒中、肺塞栓症を含む）は、luspatercept を投与した輸血依存性 β-サラセミア患者の 3.6%に発現した（プラセボ 0.9%）。非輸血依存性 β-サラセミア患者を対象としたピボタル試験の非盲検期では、血栓塞栓性事象（表在性血栓性静脈炎）が



Approved v1.0

患者の 0.7%に発現した。いずれの事象も脾臓摘出を受け、かつ他のリスク因子を 1 つ以上有する患者で報告された。MDS 患者の TEE に luspatercept 群とプラセボ群との差は認められなかった。4.4 項を参照。

*髄外造血腫瘤*

EMH 腫瘤は、luspatercept を投与された輸血依存性 β-サラセミア患者の 10/315 例（3.2%）に発現した（プラセボ 0.0%）。5 件は Grade 1～2、4 件は Grade 3、1 件は Grade 4 であった。3 人の患者は EMH 腫瘤のため中止した。4.4 項を参照。

EMH 腫瘤は、luspatercept を投与された非輸血依存性 β-サラセミア患者の 6/96 例（6.3%）に発現した（プラセボ 2%）。大部分（5/6 件）が Grade 2、1 件が Grade 1 であった。1 例は EMH 腫瘤のため中止した。この試験の非盲検期間中に、さらに 2 例の患者で計 8/134 例（6.0%）の EMH 腫瘤が認められた。ほとんど（7/8 件）が Grade 1～2 であり、標準的な診療で管理可能であった。6/8 例において事象発現後も luspatercept が継続された。4.4 項を参照。

EMH 腫瘤は、luspatercept による長期治療後（すなわち 96 週後）にも発現する可能性がある。

*脊髄圧迫*

EMH 腫瘤に起因する脊髄圧迫又は症状は luspatercept を投与された輸血依存性 β-サラセミア患者の 6/315 例（1.9%）で発現した（プラセボ 0.0%）。4 例が Grade 3 以上の脊髄圧迫症状により投与を中止した。

EMH 腫瘤に起因する脊髄圧迫は、luspatercept を投与された EMH 腫瘤の既往歴がある非輸血依存性 β-サラセミア患者の 1/96 例（1.0%）に発現した（プラセボ 0.0%）。この患者は Grade 4 の脊髄圧迫により投与を中止した。4.4 項を参照。

*外傷性骨折*

外傷性骨折は、luspatercept を投与された非輸血依存性 β-サラセミア患者で 8 例（8.3%）（プラセボ 2.0%）、luspatercept を投与された輸血依存性 β-サラセミア患者で 1 例（0.4%）（プラセボ 0.0%）に発現した。非輸血依存性 β-サラセミア患者では、Grade 3 以上の事象が luspatercept 投与患者 4 例（4.2%）及びプラセボ投与患者 1 例（2.0%）で報告された。

*免疫原性*

MDS 患者を対象とした臨床試験において、luspatercept を投与し、抗 luspatercept 抗体の有無について評価可能であった MDS 患者 260 名を解析した結果、23 名（8.8%）の MDS 患者が治療下で抗 luspatercept 抗体陽性を示し、このうち 9 名（3.5%）は luspatercept に対する中和抗体が認められた。

輸血依存性及び非輸血依存性 β-サラセミア患者を対象とした臨床試験において、luspatercept を投与され、抗 luspatercept 抗体の有無について評価可能であった β-サラセミア患者 380 例を解析したとこ



Approved v1.0

ろ、β-サラセミア患者 7 例（1.84%）が治療下で抗 luspatercept 抗体陽性を示し、そのうち 5 例（1.3%）は luspatercept に対する中和抗体を有していた。

中和抗体の存在下では、本薬の血清中濃度が低下する傾向が認められた。抗 luspatercept 抗体を有する患者では、重度の全身性過敏症反応は報告されなかった。過敏症型反応又は注射部位反応と抗 luspatercept 抗体の存在との間に関連性は認められなかった。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

### 4.9 過量投与

Luspatercept の過量投与により、Hb 値が望ましい値を上回る可能性がある。過量投与が生じた場合は、Hb 値が 11 g/dL 以下になるまで luspatercept の投与を延期する。

## 5 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬効分類名：抗貧血薬、その他の抗貧血薬、ATC コード：B03XA06。

作用機序

赤血球成熟化製剤である luspatercept は、特定のトランスフォーミング増殖因子-β（TGF-β）スーパーファミリーリガンドに結合する組換え融合タンパク質である。luspatercept は、特定の内因性リガンド（例：GDF-11、アクチビン B）に結合して Smad2/3 シグナル伝達を阻害し、骨髄内の後期赤血球前駆細胞（正赤芽球）の分化を介して赤血球成熟をもたらす。無効造血を特徴とする疾患モデル（MDS 及び β-サラセミア）及び MDS 患者の骨髄内では Smad2/3 シグナル伝達が異常に高い。

臨床的有効性及び安全性

*骨髄異形成症候群*

環状鉄芽球（15%以上）を有する、国際予後判定システム改訂版（IPSS-R）による very low、low 又は intermediate リスクの MDS に伴う、RBC 輸血（2 単位/8 週間以上）を必要とする貧血を有する成人患者を対象とした第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照の MEDALIST（ACE-536-MDS-001）試験において、luspatercept の有効性及び安全性を評価した。赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による前治療を受けて効果不十分、ESA 不適格［＞200 U/L の血清エリスロポエチ



Approved v1.0

ン（EPO）を伴う ESA 治療に反応する可能性が低いと判断］又は ESA 治療に不耐容の患者を対象とした。5 番染色体長腕部欠失（del5q）を伴う MDS 患者は試験から除外した。

両群の患者に 24 週間投与し、その後、臨床効果が認められ疾患進行が認められない場合、投与を継続した。全ての患者が 48 週間以上の投与を受けるか、投与を中止した時点で、解析のための盲検を解除した。

計 229 例を、luspatercept 1.0 mg/kg（153 例）又はプラセボ（76 例）を 3 週ごとに皮下投与する群に無作為に割り付けた。計 128 例（83.7%）の luspatercept 投与患者と計 68 例（89.5%）のプラセボ投与患者が 24 週間の投与を完了した。計 78 例（51%）の luspatercept 投与患者と計 12 例（15.8%）のプラセボ投与患者が 48 週間の投与を完了した。1.75 mg/kg までの漸増が許容された。なお、Hb 値により投与延期又は減量を可能とした。全ての患者は必要に応じ、RBC 輸血、鉄キレート剤、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬の使用、並びに栄養補給などの最適支持治療（BSC）を受けるのに適格であった。ACE-536-MDS-001 試験における MDS 患者におけるベースラインの主な疾患特性を Table 7 に示す。

**Table 7:** **ACE-536-MDS-001 試験における骨髄芽球が 5%未満の MDS 患者の特性ベースライン**

| | **Luspatercept（153 例）** | **プラセボ（76 例）** |
|---|---|---|
| **人口統計学的特性** | | |
| **年齢**[a]**（歳）**<br>中央値（最小値、最大値） | 71（40, 95） | 72（26, 91） |
| **年齢区分、例数（%）**<br>64 歳未満<br>65～74 歳<br>75 歳以上 | <br>29（19.0）<br>72（47.1）<br>52（34.0） | <br>16（21.1）<br>29（38.2）<br>31（40.8） |
| **性別、例数（%）**<br>男性<br>女性 | <br>94（61.4）<br>59（38.6） | <br>50（65.8）<br>26（34.2） |
| **人種、例数（%）**<br>黒人<br>白人<br>未収集又は未報告<br>その他 | <br>1（0.7）<br>107（69.9）<br>44（28.8）<br>1（0.7） | <br>0（0.0）<br>51（67.1）<br>24（31.6）<br>1（1.3） |
| **疾患特性** | | |
| **血清 EPO（U/L）カテゴリー**[b]**、例数（%）**<br>200 未満 | <br>88（57.5） | <br>50（65.8） |



Approved v1.0

**Table 7:　ACE-536-MDS-001 試験における骨髄芽球が 5%未満の MDS 患者の特性ベースライン**

| | **Luspatercept（153 例）** | **プラセボ（76 例）** |
|---|---|---|
| 200～500 | 43（28.1） | 15（19.7） |
| 500 超 | 21（13.7） | 11（14.5） |
| 欠測 | 1（0.7） | 0 |
| **血清フェリチン（μg/L）** | | |
| 中央値（最小値、最大値） | 1089.2（64, 5968） | 1122.1（165, 5849） |
| **IPSS-R 分類リスクカテゴリー、例数（%）** | | |
| Very low | 18（11.8） | 6（7.9） |
| Low | 109（71.2） | 57（75.0） |
| Intermediate | 25（16.3） | 13（17.1） |
| その他 | 1（0.7） | 0 |
| **ベースライン時の RBC 輸血量/8 週間[c]、例数（%）** | | |
| 6 単位以上 | 66（43.1） | 33（43.4） |
| 6 単位以上 8 単位未満 | 35（22.9） | 15（20.2） |
| 8 単位以上 12 単位未満 | 24（15.7） | 17（22.4） |
| 12 単位以上 | 7（4.6） | 1（1.3） |
| 6 単位未満 | 87（56.9） | 43（56.6） |
| 4 単位以上 6 単位未満 | 41（26.8） | 23（30.3） |
| 4 単位未満 | 46（30.1） | 20（26.3） |
| **Hb[d]（g/dL）** | | |
| 中央値（最小値、最大値） | 7.6（6, 10） | 7.6（5, 9） |
| **SF3B1、例数（%）** | | |
| 変異型 | 149（92.2） | 65（85.5） |
| 未変異 | 12（7.8） | 10（13.2） |
| 欠測 | 0 | 1（1.3） |

EPO＝エリスロポエチン；Hb＝ヘモグロビン；IPSS-R＝国際予後予測スコアリングシステム改訂版

[a] 年齢は同意取得日より算出した。
[b] EPO のベースライン値は、治験薬の初回投与前 35 日以内の EPO の最高値と定義した。
[c] 無作為化前 16 週間にわたって収集した。
[d] ベースラインの Hb は、治験薬の初回投与日又はそれ以前に測定された最終値と定義した。14/3 日ルールを適用した後、ベースライン Hb 値は、治験薬初回投与前 35 日以内の Hb 最低値と定義した。

有効性の結果を以下に要約する。



Approved v1.0

**Table 8:　ACE-536-MDS-001 試験における MDS 患者の有効性の結果**

| 評価項目 | **Luspatercept（153 例）** | **プラセボ（76 例）** |
|---|---|---|
| ***主要評価項目*** | | |
| **・ RBC-TI 8 週間以上（1～24 週目）**<br>奏効者数（奏効率%） | 58（37.9） | 10（13.2） |
| ・ 奏効率におけるリスク差（95% CI） | 24.56（14.48, 34.64） | |
| オッズ比（95% CI）[a] | 5.065（2.278, 11.259） | |
| p 値[a] | ＜0.0001 | |
| ***副次評価項目*** | | |
| **・ RBC-TI 12 週間以上（1～24 週目）**<br>奏効者数（奏効率%） | 43（28.1） | 6（7.9） |
| ・ 奏効率におけるリスク差（95% CI） | 20.00（10.92, 29.08） | |
| オッズ比（95% CI）[a] | 5.071（2.002, 12.844） | |
| p 値[a] | 0.0002 | |
| **・ RBC-TI 12 週間以上（1～48 週目）**<br>奏効例数（奏効率%）[b] | 51（33.3） | 9（11.8） |
| ・ 奏効率におけるリスク差（95% CI） | 21.37（11.23, 31.51） | |
| オッズ比（95% CI）[a] | 4.045（1.827, 8.956） | |
| p 値[a] | 0.0003 | |
| **輸血イベントの頻度[c]**<br>**・ 1～24 週目**<br>輸血間隔の割合（95% CI） | 6.26（5.56, 7.05） | 9.20（7.98, 10.60） |
| プラセボに対する相対リスク | 0.68（0.58, 0.80） | |
| ・ **25～48 週目**<br>輸血間隔の割合（95% CI） | 6.27（5.47, 7.19） | 8.72（7.40, 10.28） |
| プラセボに対する相対リスク | 0.72（0.60, 0.86） | |
| **RBC 輸血単位[c]**<br>**・ 1～24 週目**<br>ベースラインの輸血量が 8 週間あたり 6 単位未満<br>最小二乗平均値（標準誤差）<br>最小二乗平均値の 95% CI | 7.2（0.58）<br>6.0, 8.3 | 12.8（0.82）<br>11.1, 14.4 |
| 最小二乗平均値の差（標準誤差）（luspatercept 対プラセボ）<br>最小二乗平均値の差の 95% CI | -5.6（1.01）<br>-7.6, -3.6 | |
| ベースラインの輸血量が 8 週間あたり 6 単位以上 | | |



Approved v1.0

**Table 8:　　ACE-536-MDS-001 試験における MDS 患者の有効性の結果**

| 評価項目 | Luspatercept（153 例） | プラセボ（76 例） |
|---|---|---|
| 最小二乗平均値（標準誤差） | 18.9（0.93） | 23.7（1.32） |
| 最小二乗平均値の 95% CI | 17.1, 20.8 | 21.1, 26.4 |
| 最小二乗平均値の差（標準誤差）（luspatercept 対プラセボ） | -4.8（1.62） | |
| 最小二乗平均値の差の 95% CI | -8.0, -1.6 | |
| **・ 25～48 週目** | | |
| ベースラインの輸血量が 8 週間あたり 6 単位未満 | | |
| 最小二乗平均値（標準誤差） | 7.5（0.57） | 11.8（0.82） |
| 最小二乗平均値の 95% CI | 6.3, 8.6 | 10.1, 13.4 |
| 最小二乗平均値の差（標準誤差）（luspatercept 対プラセボ） | -4.3（1.00） | |
| 最小二乗平均値の差の 95% CI | -6.3, -2.3 | |
| ベースラインの輸血量が 8 週間あたり 6 単位以上 | | |
| 最小二乗平均値（標準誤差） | 19.6（1.13） | 22.9（1.60） |
| 最小二乗平均値の 95% CI | 17.4, 21.9 | 19.7, 26.0 |
| 最小二乗平均値の差（標準誤差）（luspatercept 対プラセボ） | -3.3（1.96） | |
| 最小二乗平均値の差の 95% CI | -7.1, 0.6 | |

RBC-TI：RBC 非輸血依存性；CI：信頼区間；CMH＝Cochran-Mantel-Haenszel；

[a] ベースライン時の平均輸血量（8 週間あたり 6 単位以上対 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 対 intermediate）で層別化した CMH 検定

[b] 25 週目の疾患評価来院後、ベネフィットが得られていない患者は治療を中止した；その後の時点で評価にデータを提供したプラセボ群の患者は、luspatercept 群と比較して少数であった（それぞれ 12 例、78 例）。

[c] ベースライン値の補完を用いた事後解析。

12 週間以上（1 週目から 24 週目まで）の非輸血依存性を用いて解析したほとんどのサブグループで、プラセボよりも luspatercept が優れているという治療効果が認められ、これにはベースラインの内因性 EPO 値が高い患者（200～500 U/L）が含まれた（23.3%対 0%、探索的解析）。

輸血量が 8 週間あたり 8 単位以上の群については、限られたデータしか得られていない。輸血量が 8 週間あたり 12 単位を超える患者における安全性及び有効性は確立されていない。



Approved v1.0

*探索的所見*

**Table 9:　ACE-536-MDS-001 試験における MDS 患者の有効性の探索的結果**

| 評価項目 | Luspatercept（153 例） | プラセボ（76 例） |
|---|---|---|
| **mHI-E**[a] | | |
| **・ 1～24 週目** | | |
| 奏効者数（奏効率%） | 81（52.9） | 9（11.8） |
| （95% CI） | （44.72, 61.05） | （5.56, 21.29） |
| RBC 輸血量が 8 週間あたり 4 単位減少、例数（%） | 52/107（48.6） | 8/56（14.3） |
| 8 週間にわたり 1.5 g/dL 以上の平均 Hb 増加、例数（%） | 29/46（63.0） | 1/20（5.0） |
| **・ 1～48 週目** | | |
| 奏効者数（奏効率%） | 90（58.8） | 13（17.1） |
| （95% CI） | （50.59, 66.71） | （9.43, 27.47） |
| RBC 輸血量が 8 週間あたり 4 単位減少、例数（%） | 58/107（54.2） | 12/56（21.4） |
| 8 週間にわたり 1.5 g/dL 以上の平均 Hb 増加、例数（%） | 32/46（69.6） | 1/20（5.0） |
| **血清フェリチンのベースラインからの平均変化量のベースライン別の補完値（ITT 集団）** | | |
| 9 週目から 24 週目までの平均血清フェリチンのベースラインからの平均変化量（μg/L）[b] | | |
| 最小二乗平均値（標準誤差） | 9.9（47.09） | 190.0（60.30） |
| 最小二乗平均値の 95% CI | -82.9, 102.7 | 71.2, 308.8 |
| 投与群間比較（luspatercept 対プラセボ）[c] | | |
| 最小二乗平均値の差（標準誤差） | -180.1（65.81） | |
| 最小二乗平均値の差の 95% CI | -309.8, -50.4 | |

Hb＝ヘモグロビン

[a] mHI-E＝改訂版血液学的改善-赤血球反応。規定の投与期間中、連続 56 日間にわたり、国際ワーキンググループ（IWG）2006 基準に基づく HI-E 基準を満たした被験者の割合。ベースライン時の RBC 輸血量が 8 週間あたり 4 単位以上の患者では、mHI-E は RBC 輸血量の 8 週間あたり 4 単位以上の減少と定義した。ベースライン時の RBC 輸血量が 8 週間あたり 4 単位未満の患者では、mHI-E は RBC 輸血を受けることなく 8 週間にわたる Hb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇と定義した。

[b] 患者の血清フェリチン値がベースライン後の指定された間隔内にない場合、血清フェリチン値はベースライン値から補完した。

[c] 血清フェリチン値の変化を従属変数、投与群（2 用量）を因子、ベースライン時の血清フェリチン値を共変量とした共分散分析を用いて、ベースライン時の平均 RBC 輸血量（8 週間あたりの RBC 6 単位以上、対 6 単位未満）及びベースライン時の IPSS-R（very low 又は low 対 intermediate）で層別化し、群間差を比較した。

Luspatercept 群の奏効例における RBC 非輸血依存性（RBC-TI）期間の最長期間の中央値は 30.6 週間であった。



Approved v1.0

1～24 週目以降に 8 週間以上 RBC-TI を達成した luspatercept 反応者の計 62.1%（36/58 例）では、解析時点で RBC-TI が 2 回以上認められた。

*輸血依存性β-サラセミア*

RBC 輸血（24 週間あたり RBC 6～20 単位）を必要とし、その間の輸血離脱期間が 35 日間を超えていない輸血依存性 β-サラセミアによる貧血の成人患者を対象とした、第 3 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照の BELIEVE（ACE-536-BTHAL-001）試験において、luspatercept の有効性及び安全性を評価した。

Luspatercept 群とプラセボ群の両群の患者は、48 週間以上 96 週間まで投与を受けた。盲検解除後、プラセボ群の患者は luspatercept にクロスオーバーすることができた。

計 336 例の成人患者を、luspatercept 1.0 mg/kg（224 例）又はプラセボ（112 例）を 3 週ごとに皮下投与する群に無作為に割り付けた。1.25 mg/kg への漸増が許容された。なお、Hb 値により投与延期又は減量を可能とした。全ての患者は必要に応じ、RBC 輸血、鉄キレート剤、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬の使用、並びに栄養補給などの BSC を受けることができた。本試験では、Hb S/β-サラセミア患者、α-サラセミア患者、主要臓器障害（肝疾患、心疾患、肺疾患、腎機能不全）を有する患者は除外した。直近で DVT 又は脳卒中を発症した、若しくは直近で ESA、免疫抑制剤又はヒドロキシウレア療法を受けた患者も除外した。ACE-536-B-THAL-001 試験の β-サラセミア患者におけるベースラインの主な疾患特性を Table 10 に示す。

**Table 10:** **ACE-536-B-THAL-001 試験における輸血依存性 β-サラセミア患者の特性ベースライン**

| | **Luspatercept（224 例）** | **プラセボ（112 例）** |
|---|---|---|
| **人口統計学的特性** | | |
| **年齢（歳）**<br>中央値（最小値、最大値） | 30.0（18, 66） | 30.0（18, 59） |
| **年齢区分、例数（%）**<br>32 歳以下<br>32～50 歳<br>50 歳超 | <br>129（57.6）<br>78（34.8）<br>17（7.6） | <br>63（56.3）<br>44（39.3）<br>5（4.5） |
| **性別、例数（%）**<br>男性<br>女性 | <br>92（41.1）<br>132（58.9） | <br>49（43.8）<br>63（56.3） |
| **人種、例数（%）**<br>アジア人 | <br>81（36.2） | <br>36（32.1） |



Approved v1.0

**Table 10:** **ACE-536-B-THAL-001 試験における輸血依存性 β-サラセミア患者の特性ベースライン**

| | **Luspatercept（224 例）** | **プラセボ（112 例）** |
|---|---|---|
| 黒人 | 1（0.4） | 0 |
| 白人 | 122（54.5） | 60（53.6） |
| 未収集又は報告 | 5（2.2） | 5（4.5） |
| その他 | 15（6.7） | 11（9.8） |
| **疾患特性** | | |
| **輸血前 Hb 値閾値 [a]、12 週導入（g/dL）**<br>中央値（最小値、最大値） | 9.30（4.6, 11.4） | 9.16（6.2, 11.5） |
| **ベースラインの輸血量 12 週間**<br>中央値（最小値、最大値）<br>（単位/12 週）（-12 週～1 日目） | 6.12（3.0, 14.0） | 6.27（3.0, 12.0） |
| **β-サラセミア遺伝子突然変異群、例数（%）** | | |
| β0/β0 | 68（30.4） | 35（31.3） |
| 非 β0/β0 | 155（69.2） | 77（68.8） |
| 欠測 [b] | 1（0.4） | 0 |

[a] 12 週間輸血前閾値は、サイクル 1 の 1 日目の前 12 週間に記録された輸血前の全 Hb 値の平均値と定義した。
[b] 「欠測」のカテゴリーには、記載されたパラメータの結果が得られなかった集団の患者が含まれる。

全ての患者が 48 週間以上の投与を受けるか、投与を中止した時点で、解析のための盲検を解除した。

有効性の結果を以下に要約する。

**Table 11:** **ACE-536-B-THAL-001 試験における輸血依存性 β-サラセミア患者の有効性の結果**

| **評価項目** | **Luspatercept（224 例）** | **プラセボ（112 例）** |
|---|---|---|
| ***主要評価項目*** | | |
| **RBC 輸血量がベースラインから 33%以上減少し、かつ投与前の 12 週間間隔と比較して 12 週間連続で 2 単位以上減少** | | |
| **13～24 週目** | 48（21.4） | 5（4.5） |
| 割合の差（95% CI）[a] | 17.0（10.4, 23.6） | |
| p 値 [b] | ＜0.0001 | |
| ***副次評価項目*** | | |
| **37～48 週目** | 44（19.6） | 4（3.6） |



Approved v1.0

**Table 11:　ACE-536-B-THAL-001 試験における輸血依存性 β-サラセミア患者の有効性の結果**

| 評価項目 | **Luspatercept（224 例）** | **プラセボ（112 例）** |
|---|---|---|
| 割合の差（95% CI）[a] | 16.1（9.8, 22.3） | |
| p 値[b] | ＜0.0001 | |
| **RBC 輸血量がベースラインから 50%以上減少し、かつ投与前の 12 週間間隔と比較して 12 週間連続で 2 単位以上減少** | | |
| **13～24 週目** | 17（7.6） | 2（1.8） |
| 割合の差（95% CI）[a] | 5.8（1.6, 10.1） | |
| p 値[b] | 0.0303 | |
| **37～48 週目** | 23（10.3） | 1（0.9） |
| 割合の差（95% CI）[a] | 9.4（5.0, 13.7） | |
| p 値[b] | 0.0017 | |

CI：信頼区間。

[a] 割合の差（luspatercept＋BSC－プラセボ＋BSC）及び無条件正確検定から推定した 95% CI。
[b] 地域を層別化した Cochran Mantel-Haenszel 検定の p 値。

*探索的所見*

**Table 12:　ACE-536-B-THAL-001 試験における輸血依存性 β-サラセミア患者の有効性の探索的結果**

| 評価項目 | **Luspatercept（224 例）** | **プラセボ（112 例）** |
|---|---|---|
| **RBC 輸血量がベースラインから 33%以上減少し、かつ投与前の 12 週間間隔と比較して 12 週間連続で 2 単位以上減少** | | |
| **連続 12 週間*** | 158（70.5） | 33（29.5） |
| 割合の差（95% CI）[a] | 41.1（30.7, 51.4） | |
| **連続 24 週間*** | 92（41.1） | 3（2.7） |
| 割合の差（95% CI）[a] | 38.4（31.3, 45.5） | |
| **RBC 輸血量がベースラインから 50%以上減少し、かつ投与前の 12 週間間隔と比較して 12 週間連続で 2 単位以上減少** | | |
| **連続 12 週間*** | 90（40.2） | 7（6.3） |
| 割合の差（95% CI）[a] | 33.9（26.1, 41.8） | |
| **連続 24 週間*** | 37（16.5） | 1（0.9） |
| 割合の差（95% CI）[a] | 15.6（10.5, 20.8） | |



Approved v1.0

**Table 12:　ACE-536-B-THAL-001 試験における輸血依存性 β-サラセミア患者の有効性の探索的結果**

| 評価項目 | Luspatercept（224 例） | プラセボ（112 例） |
|---|---|---|
| **輸血量のベースラインからの変化量の最小二乗（LS）平均値（48 週間あたりの RBC 単位）** | | |
| **1 週目～48 週目**<br>最小二乗平均値 | -4.67 | +1.16 |
| 最小二乗平均値の差（luspatercep－プラセボ）<br>（95% CI）[b] | -5.83<br>（-7.01, -4.6） | |
| **49 週目～96 週目**<br>最小二乗平均値 | -5.66 | +2.19 |
| 最小二乗平均値の差（luspatercept－プラセボ）<br>（95% CI）[b] | -7.84<br>（-14.44, -1.25） | |

ANCOVA＝共分散分析；CI：信頼区間。

[a] 割合の差（luspatercept＋BSC－プラセボ＋BSC）及び無条件正確検定から推定した 95% CI。
[b] 推定値は、地理的地域及びベースラインの輸血量を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。

Luspatercept 群ではベースラインからの平均血清フェリチン濃度の低下が認められたのに対し、プラセボ群では 48 週目に上昇が認められ（-233.51 μg/L、対+114.28 μg/L）、投与群間差の最小二乗平均値は-347.8 μg/L であった（95% CI：-516.95、-178.65）。

いずれかの連続 12 週間で輸血量が 33%以上減少した luspatercept 奏効例の計 80.4%（127/158 例）が、解析時点で 2 回以上の奏効を達成していた。

*非輸血依存性 β-サラセミア*

非輸血依存性 β-サラセミアによる貧血（Hb 濃度が 10 g/dL 以下）の成人患者を対象とした、第 2 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照の BEYOND（ACE-536-B-THAL-002）試験において、luspatercept の有効性及び安全性を評価した。

ベースラインの Hb 値が 10.0 g/dL 以下（ランダム化前 4 週間以内に 1 週間以上間隔をあけて 2 回以上測定した Hb 値の平均と定義）で RBC 輸血（無作為化前 24 週間に RBC 0～5 単位）を受けていた成人患者計 145 例を、luspatercept（96 例）又はプラセボ（49 例）を 3 週ごとに皮下投与する群に無作為に割り付けた。ベースラインの Hb 値及び非輸血依存性 β-サラセミア（NTDT）患者報告アウトカム（PRO；NTDT-PRO）の疲労／脱力（T/W）週次ドメインスコアに基づいて、無作為化時に患者を層別化した。1.25 mg/kg への漸増が許容された。なお、Hb 値により投与延期又は減量を可能とした。全体として、luspatercept 群の 53%（51 例）及びプラセボ群の 92%（45 例）が 48 週間の投与期



Approved v1.0

間内に 1.25 mg/kg に増量した。Luspatercept を投与された患者のうち、96%が 6 ヵ月以上、86%が 12 ヵ月以上投与された。Luspatercept を投与した計 89 例（92.7%）及びプラセボを投与した計 35 例（71.4%）が 48 週間の投与を完了した。

全ての患者は必要に応じ、RBC 輸血、鉄キレート剤、抗生物質、抗ウイルス薬及び抗真菌薬の使用、並びに栄養補給などの BSC を受けることができた。ヘモグロビン低値、貧血に伴う症状（例：治療を必要とする血行動態又は肺障害）又は合併症が認められる場合、医師の判断により、貧血に対する輸血による併用療法が許容された。本試験では、Hb S/β-サラセミア患者、α-サラセミア患者、主要臓器障害（肝疾患、心疾患、肺疾患、腎機能不全）、活動性 C 型又は B 型肝炎患者、HIV 患者は除外した。直近で DVT 又は脳卒中を発症した、直近で ESA、免疫抑制剤又はヒドロキシウレア療法を使用した、若しくは慢性抗凝固薬又はコントロール不良の高血圧の患者も除外した。本試験には、肺高血圧症、肝及び腎疾患、糖尿病などの基礎疾患としての貧血に関連した合併症を有する患者は限られた症例数のみが含まれた。

ACE-536-B-THAL-002 試験の非輸血依存性 β-サラセミア患者からなる Intention-To-Treat（ITT）集団のベースラインの主な疾患特性を Table 13 に示す。

**Table 13:** **ACE-536-B-THAL-002 試験における非輸血依存性β-サラセミア患者の特性ベースライン**

| | **ITT 集団** | |
|---|---|---|
| | **Luspatercept（96 例）** | **プラセボ（49 例）** |
| **人口統計学的特性** | | |
| **年齢（歳）**<br>中央値（最小値、最大値） | <br>39.5（18, 71） | <br>41（19, 66） |
| **性別、例数（%）**<br>男性<br>女性 | <br>40（41.7）<br>56（58.3） | <br>23（46.9）<br>26（53.1） |
| **人種、例数（%）**<br>アジア人<br>白人<br>その他 | <br>31（32.3）<br>59（61.5）<br>6（6.3） | <br>13（26.5）<br>28（57.1）<br>8（16.3） |
| **疾患特性** | | |
| **β-サラセミアの診断、例数（%）**<br>β-サラセミア<br>HbE/β-サラセミア<br>β-サラセミアと α-サラセミアの合併 | <br>63（65.6）<br>28（29.2）<br>5（5.2） | <br>34（69.4）<br>11（22.4）<br>4（8.2） |



Approved v1.0

**Table 13:　ACE-536-B-THAL-002 試験における非輸血依存性 β-サラセミア患者の特性ベースライン**

| | ITT 集団 | |
|---|---|---|
| | **Luspatercept（96 例）** | **プラセボ（49 例）** |
| **ベースラインの Hb レベル [a]（g/dL）**<br>中央値（最小値、最大値） | 8.2（5.3, 10.1） | 8.1（5.7, 10.1） |
| **ベースラインの平均 Hb レベル [a] カテゴリーの患者（g/dL）、例数（%）**<br>8.5 未満 | 55（57.3） | 29（59.2） |
| **ベースライン NTDT-PRO T/W ドメインスコア [b]、例数（%）**<br>中央値（最小値、最大値） | 4.3（0, 9.5） | 4.1（0.4, 9.5） |
| **ベースライン NTDT-PRO T/W ドメインスコア [b]、例数（%）**<br>3 以上 | 66（68.8） | 35（71.4） |
| **ベースラインの輸血量（単位/24 週間）**<br>中央値（最小値、最大値） | 0（0, 4） | 0（0, 4） |
| **脾臓摘出、例数（%）**<br>あり | 34（35.4） | 26（53.1） |
| **MRI LIC（mg/g dw）[c]、例数**<br>中央値（最小値、最大値） | 95<br>3.9（0.8, 39.9） | 47<br>4.1（0.7, 28.7） |
| **MRI 脾臓容積（$cm^3$）、例数**<br>中央値（最小値、最大値） | 60<br>879.9<br>（276.1, 2419.0） | 22<br>1077.0<br>（276.5, 2243.0） |
| **ICT のベースライン使用、例数（%）** | 28（29.2） | 16（32.7） |
| **ベースライン血清フェリチン（μg/L）[d]**<br>中央値（最小値、最大値） | 456.5<br>（30.0, 3528.0） | 360.0<br>（40.0, 2265.0） |

Hb＝ヘモグロビン；HbE＝ヘモグロビン E；ICT＝鉄キレート療法；LIC＝肝臓の鉄濃度；max＝最大値；min=最小値 ; MRI=磁気共鳴画像法 ; NTDT-PRO T/W=非輸血依存性 β-サラセミア患者報告アウトカムの疲労及び脱力ドメインスコア；

[a] 28 日間のスクリーニング期間中の中央検査機関による 2 回以上の Hb 値の平均値。

[b] ベースラインは、初回投与 1 日目の前 7 日間における非欠測の NTDT-PRO T/W ドメインスコアの平均値と定義する。

[c] LIC の値は、MRI LIC 取得に使用した技術及びソフトウェアに応じて、電子症例報告書（eCRF）から収集した値又は T2*、R2*又は R2 パラメータから導出した値のいずれかとした。

[d] ベースラインの平均血清フェリチン値は、初回投与 1 日目又はその前 24 週間に算出した。ベースライン ICT 値は、初回投与 1 日目又はその前の 24 週間で算出した。



Approved v1.0

有効性の結果を以下に要約する。

**Table 14:　ACE-536-B-THAL-002 試験における非輸血依存性 β-サラセミア患者の有効性の結果**

| | ITT 集団 | |
|---|---|---|
| **評価項目** | **Luspatercept（96 例）** | **プラセボ（49 例）** |
| ***主要評価項目*** **連続 12 週間間隔の平均 Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上増加（輸血を受けていない場合）** | | |
| · **13~24 週目** 奏効率[a]、例数 ［（%）（95% CI）］[b] | 74 ［（77.1）（67.4, 85.0）］ | 0.0 ［（0.0）（0.0, 7.3）］ |
| p 値[c] | ＜0.0001 | |

CI＝信頼区間；Hb＝ヘモグロビン
[a] RBC 輸血を受けておらず、ベースライン（すなわち、初回投与 1 日目の前 4 週間以内に 1 週間以上の間隔で測定した 2 回以上の Hb 値の平均値）と比較して Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者数と定義した。
[b] 奏効率（%）の 95% CI を Clopper-Pearson 正確検定により推定した。
[c] ベースラインの Hb 値区分（8.5 g/dL 未満、対 8.5 g/dL 以上）及びランダム化時に定義されたベースラインの NTDT-PRO T/W ドメインスコア区分（3 以上、対 3 未満）を共変量とした層別 CMH 検定により、オッズ比（luspatercept 対プラセボ）及びその 95% CI、p 値を推定した。
Note：13～24 週において Hb 値が欠測の場合は非奏効例とした。

Luspatercept を投与した患者の計 77.1%で、連続 12 週間間隔（輸血なし）（13~24 週目）において平均 Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上増加した。この効果は投与 144 週時に達した患者の 57.3%で維持された。

小児集団

*骨髄異形成症候群*

欧州医薬品庁は、骨髄異形成症候群の小児集団の全サブセットを対象とした Reblozyl の試験結果の提出義務を免除している（小児への使用に関する情報については 4.2 項を参照）。

*β-サラセミア*

欧州医薬品庁は、β-サラセミアの 6 歳を超える小児集団の一つ以上の部分集団を対象とした Reblozyl の試験結果の提出義務を延期した（小児への使用に関する情報については 4.2 項を参照）。



Approved v1.0

## 5.2 薬物動態学的特性

吸収

健康被験者及び患者では、luspatercept は皮下投与後に緩徐に吸収され、全ての用量で血清中の $C_{max}$ は投与約 7 日後に認められることが多い。母集団薬物動態（PK）解析により、luspatercept の循環血中への吸収は検討した用量範囲で線形であり、吸収は皮下投与部位の影響を大きく受けないことが示唆された（上腕、大腿又は腹部）。AUC の個体間変動は MDS 患者で約 38%、β-サラセミア患者で約 36%であった。

分布

推奨用量における見かけの分布容積の平均値は、MDS 患者で 9.68 L、β-サラセミア患者で 7.26 L であった。分布容積が小さいことから、luspatercept は主に細胞外液に限定され、分子量が大きいことと一致する。

生体内変化

Luspatercept は一般的なタンパク質分解過程によりアミノ酸に分解されると考えられる。

排泄

Luspatercept は分子量が大きく糸球体濾過量排除閾値を超えているため、尿中に排泄されないと考えらえる。推奨用量での見かけの全身クリアランスの平均値は、MDS 患者で 0.516 L/日、β-サラセミア患者で 0.441 L/日であった。血清中平均半減期は MDS 患者で約 13 日、β-サラセミア患者で約 11 日であった。

直線性／非直線性

血清中 luspatercept の $C_{max}$ 及び AUC は、0.125 mg/kg から 1.75 mg/kg への用量増加にほぼ比例して増加した。Luspatercept のクリアランスは用量又は時間に依存しなかった。

3 週間隔で投与したとき、血清中 luspatercept 濃度は 3 回投与後に定常状態に達し、蓄積比は約 1.5 であった。

Hb 反応

試験前 8 週間以内の RBC 輸血量が 4 単位未満の患者では、投与開始後 7 日以内に Hb 値が上昇し、その上昇は luspatercept の $C_{max}$ 到達時間と相関していた。Hb 値の平均増加量は初回投与後に最も大きく、その後の投与ではさらに小さな増加が認められた。Hb 値は最終投与から約 6～8 週間後にベースライン値に回復した（0.6～1.75 mg/kg）。MDS 患者又はβ-サラセミア患者では、luspatercept の血清中曝露量（AUC）の増加は大幅な Hb 増加と関連していた。

非輸血依存性 β-サラセミア患者のうち、ベースライン時の輸血量が 24 週間以内に 0~5 単位であった患者では、luspatercept の血清中曝露量（時間平均 AUC）の増加は、Hb 値上昇（1 g/dL 以上又は 1.5 g/dL



Approved v1.0

以上）を達成する確率が高く、Hb 値上昇の持続期間が長かった。Hb 産生に対する最大刺激作用の50%に到達する血清中本薬濃度は 7.6 μg/mL と推定された。

特別な集団

*高齢者*

Luspatercept の母集団 PK 解析には 18～95 歳の患者が含まれ、年齢の中央値は MDS 患者が 72 歳、β-サラセミア患者が 33 歳であった。MDS 患者（65 歳未満、65～74 歳、75 歳以上）及び β-サラセミア患者（18～71 歳）のいずれの年齢群においても、AUC 又はクリアランスに臨床的に重要な差は認められなかった。

*肝機能障害*

Luspatercept の母集団 PK 解析には、米国国立がん研究所の肝機能障害の基準で定義される肝機能正常患者（BIL、ALT 及び AST が ULN 以下；207 例）、軽度の肝機能障害患者（BIL が 1～1.5×ULN の 1～1.5 倍を超える、及び ALT 又は AST が ULN を超える；160 例）、中等度の肝機能障害患者（BIL が ULN の 1.5～3 倍を超える、ALT 又は AST を問わない；138 例）、又は重度の肝機能障害患者（BIL が ULN の 3 倍を超える、ALT 又は AST を問わない；40 例）を含めた。Luspatercept のクリアランスに対する肝機能分類、肝酵素上昇（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以下）及び総ビリルビン上昇（4～246 μmol/L）の影響は認められなかった。定常状態 $C_{max}$ 及び AUC の平均値に、肝機能群間で臨床的に重要な差は認められなかった。肝酵素（ALT 又は AST）が ULN の 3 倍以上の患者の PK データは十分ではない。肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）については、専用の試験を実施しなかったため、PK データは得られていない。

*腎機能障害*

Luspatercept の母集団 PK 解析には、腎機能正常患者（eGFR 90 mL/min/1.73 $m^2$ 以上；315 例）、軽度腎機能障害患者（eGFR 60～89 mL/min/1.73 $m^2$；171 例）及び中等度腎機能障害患者（eGFR 30～59 mL/min/1.73 $m^2$；59 例）を含めた。軽度～中等度の腎機能障害を有する患者では、正常な腎機能を有する患者と比較して、luspatercept の血清中曝露量（AUC）が 27%～41%高かった。重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）又は末期腎疾患を有する患者の PK データは得られていない。

その他の内因性要因

以下の集団特性は、luspatercept の AUC 又はクリアランスに臨床的に重要な影響を及ぼさない：性別及び人種（アジア人、対白人）。

以下のベースライン時の疾患特性は、luspatercept のクリアランスに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった：血清エリスロポエチン濃度、RBC 輸血量、MDS 環状鉄芽球、β-サラセミアの遺伝子型（β0/β0、対非 β0/β0）及び脾臓摘出。



Approved v1.0

Luspatercept の分布容積及びクリアランスは体重の増加に伴って増加し、体重に基づく投与レジメンが裏付けられた。

## 5.3 非臨床安全性データ

単回及び反復投与毒性試験

ラットに luspatercept を反復投与したとき、膜性増殖性糸球体腎炎、副腎のうっ血、壊死及び／又は鉱質沈着、肝細胞空胞化及び壊死、腺胃の鉱質沈着、組織学的所見を伴わない心臓及び肺重量の減少などの毒性が認められた。ラット及びウサギを用いた複数の試験（幼若動物及び生殖発生毒性試験を含む）で後肢／足の腫脹が認められた。1 匹の幼若ラットでは、これは病理組織学的に新しい骨形成、線維症及び炎症と相関がみられた。サルにて膜性増殖性糸球体腎炎も認められた。サルで認められたその他の毒性は、脈絡叢における血管変性及び炎症性浸潤であった。

サルを用いた最長 6 ヵ月間の毒性試験における無毒性量（NOAEL）は 0.3 mg/kg（1.75 mg/kg を 3 週間間隔投与したときの臨床曝露量の 0.3 倍）であった。ラットでは NOAEL は確認されず、ラット 3 ヵ月間試験における最小毒性量（LOAEL）は 1 mg/kg（1.75 mg/kg を 3 週間間隔投与したときの臨床曝露量の 0.9 倍）であった。

がん原性及び変異原性

Luspatercept のがん原性及び変異原性試験は実施されていない。幼若動物を用いた毒性試験では、最高用量群（10 mg/kg）の 44 例中 3 例に血液悪性腫瘍が認められた。若齢動物におけるこれらの腫瘍の発現はまれであり、luspatercept 投与との関連性は否定できない。腫瘍が認められた用量である 10 mg/kg での曝露量は、臨床用量である 1.75 mg/kg の 3 週間ごとの投与における推定曝露量の約 4 倍である。

サルを用いた 6 ヵ月間投与試験を含め、luspatercept の他の非臨床安全性試験では、いずれの動物種においても luspatercept に起因する増殖性病変や前腫瘍性病変は認められていない。

受胎能

ラットを用いた受胎能試験では、現在推奨されているヒトの最高用量よりも高い用量で雌に luspatercept を投与した際に、黄体、着床、及び生存胚の平均数が減少した。動物における曝露量が臨床曝露量の 1.5 倍であった場合には、このような影響は認められなかった。雌ラットの受胎能に対する影響は、14 週間の回復期間後に回復した。

現在推奨されているヒトの最高用量よりも高い用量で雄ラットに luspatercept を投与しても、雄性生殖器や交尾能及び生存胚の発生能に対する有害作用は認められなかった。雄ラットで検討した最高用量での曝露量は、臨床曝露量の約 7 倍であった。



Approved v1.0

胚・胎児発生（EFD）

妊娠ラット及びウサギを用いた胚･胎児発生に関する試験（用量設定試験及び確定試験）を実施した。本試験では、器官形成期に 30 mg/kg 又は 40 mg/kg までの用量を週 2 回投与した。Luspatercept は、ラットでは選択的な発生毒性物質（母動物に影響なし；罹患胎児）であり、ウサギでは母動物及び胎児の発生毒性物質（雌及び影響を受けた胎児）であった。胚・胎児への影響として、生存胎児数及び胎児体重の減少、吸収胚数の増加、着床後胚損失及び骨格変異が認められ、ウサギ胎児では肋骨及び椎骨の奇形が認められた。いずれの動物種においても、EFD 試験において試験した最低用量である 5 mg/kg で luspatercept の作用が認められた。この用量は、ラット及びウサギにおける推定曝露量のそれぞれ約 2.7 倍及び 5.5 倍に相当する。

出生前及び出生後の発生

出生前及び出生後の発生に関する試験では、3、10 又は 30 mg/kg の用量を妊娠（GD）6 日から出生後（PND）20 日まで 2 週間に 1 回投与したところ、全ての用量で、出生、授乳期及び離乳後（PND 28）の雌雄で $F_1$ 出生児体重の減少、$F_1$ 雌の交配前初期（1 及び 2 週目）の体重減少（30 mg/kg/回投与群のみ毒性所見）及び $F_1$ 雄の交配前、交配期間及び交配後の体重減少、並びに $F_1$ 出生児における腎臓の病理組織学的所見が認められた。また、毒性学的意義の乏しい所見として、10 及び 30 mg/kg/回投与群の雄で性成熟の遅延が認められた。$F_1$ 世代における成長遅延及び腎臓の毒性所見により、$F_1$ の一般毒性及び発生毒性の NOAEL は決定できなかった。しかし、いずれの用量においても雌雄ともに行動指標、受胎能及び生殖パラメータへの影響は認められなかったことから、$F_1$ 動物の行動評価、受胎能及び生殖機能に関する NOAEL は 30 mg/kg/回と判断された。Luspatercept は妊娠ラット及びウサギの胎盤を通過し、授乳ラットの乳汁中に移行する。

幼若動物毒性

幼若ラットを用いた試験では、luspatercept を 0、1、3 又は 10 mg/kg の用量で生後（PND）7 日から生後 91 日まで投与した。成熟ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた所見の多くは幼若ラットでも認められた。これらの所見は、腎臓の糸球体腎炎、出血／うっ血、副腎の壊死及び鉱質沈着、胃の粘膜鉱質沈着、心臓重量の減少、後肢／足の腫脹であった。Luspatercept に関連した幼若ラットに特有の所見として、腎髄質内層の尿細管萎縮／形成不全、雄における平均性成熟年齢の遅延、生殖能への影響（低い交尾率）、雌雄における骨密度の毒性学的意義の乏しい減少などが認められた。生殖能への影響は 3 ヵ月以上の回復期間後に認められたことから、永続的な影響が示唆された。尿細管萎縮／形成不全の可逆性は検討されていないが、これらの影響も不可逆性と考えられる。腎臓及び生殖器系に対する有害作用は、臨床的に意味のある曝露量で認められ、試験した最低用量でも認められたため、NOAEL は確立されなかった。また、最高用量群（10 mg/kg）の 44 例中 3 例に血液悪性腫瘍が認められた。これらの所見はいずれも小児患者における潜在的リスクと考えられる。



Approved v1.0

# 6 製剤学的特性

## 6.1 添加物一覧

クエン酸一水和物（E330）
クエン酸ナトリウム（E331）
ポリソルベート 80
精製白糖
塩酸（pH 調整用）
水酸化ナトリウム（pH 調整用）

## 6.2 配合禁忌

本剤は、6.6 項に記載のない他の医薬品と混合してはならない。

## 6.3 使用期限

未開封バイアル

4 年間。

溶解後

元の容器に保存した場合、溶解した医薬品の使用時の化学的及び物理的安定性は、室温（25℃以下）で 8 時間まで、又は 2℃～8℃ で 24 時間まで実証されている。

微生物学的観点から、本剤は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用までの保存時間及び保存条件は使用者の責任であり、2℃～8℃ で 24 時間を超えてはならない。

溶解後の溶液を凍結させないこと。

## 6.4 保存に関する特別な注意

冷蔵保存（2℃～8℃）すること。

凍結させないこと。

遮光のため、元の箱に入れて保管すること。

本剤の溶解後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。



Approved v1.0

## 6.5 容器の性状及び内容

Reblozyl 注射液用粉末 25 mg

内部が疎水性のコーティングで覆われた 3 mL のタイプ I のガラスバイアルで、ブロモブチルゴム栓及びアルミニウムシールで密閉され、黄色のポリプロピレン製フリップオフキャップが付いている。

Reblozyl 注射液用粉末 75 mg

内部が疎水性のコーティングで覆われた 3 mL のタイプ I のガラスバイアルで、ブロモブチルゴム栓及びアルミニウムシールで密閉され、オレンジ色のポリプロピレン製フリップオフキャップが付いている。

包装サイズ：1 バイアル

## 6.6 廃棄等に関する特別な注意

Reblozyl は投与前に緩やかに溶解すること。激しい振盪は避けること。

本剤の溶解方法

Reblozyl は用時溶解用の凍結乾燥粉末として供給される。Reblozyl を溶解する際は、注射用水（WFI）のみを使用すること。

目的の用量を投与するために、適切な数の Reblozyl バイアルを溶解すること。溶解には、正確な投与量を確保するために適切な目盛りの付いたシリンジを使用しなければならない。

溶解は以下の手順に従うこと。

1. バイアルから着色キャップを取り外し、アルコールワイプで上部を拭く。
2. Reblozyl 注射液用粉末 25 mg

   針付きの適切な目盛りのあるシリンジを用いて、注射用水 0.68 mL をバイアルの凍結乾燥粉末へ注入する。1 分間放置する。25 mg 単回投与バイアルは、50 mg/mL の luspatercept を 0.5 mL 以上含有する。

   Reblozyl 注射液用粉末 75 mg

   針付きの適切な目盛りのあるシリンジを用いて、注射用水 1.6 mL をバイアルの凍結乾燥粉末へ注入する。1 分間放置する。75 mg 単回投与バイアルは、50 mg/mL の luspatercept を 1.5 mL 以上含有する。
3. 溶解に使用した針及びシリンジは廃棄する。皮下注射には使用しないこと。
4. バイアルを 30 秒間、円を描くようにゆっくり回す。回すのを止めて、バイアルを 30 秒間静置させる。
5. バイアルを点検し、溶液中に未溶解の粉末がないか確認する。未溶解の粉末を認めた場合は、粉末が完全に溶解するまでステップ 4 を繰り返す。



Approved v1.0

6. バイアルを反転させ、30 秒間倒立状態で穏やかに回転させる。バイアルを直立の位置に戻し、30 秒間静置する。
7. ステップ 6 を更に 7 回繰り返し、バイアル側面の薬剤を完全に溶解させる。
8. 投与前に溶解液を目視検査する。本品は無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液であり、異物を認めない。未溶解物や異物を認めた場合は使用しないこと。
9. 溶解後の溶液を直ちに使用しない場合は、6.3 項の保存条件を参照のこと。

未使用の医薬品又は廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

## 7 製造販売業者

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ireland

## 8 製造販売承認番号

EU/1/20/1452/001

EU/1/20/1452/002

## 9 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2020 年 6 月 25 日

## 10 本文改訂日

本医薬品の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu に掲載されている。



Approved v1.0

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Reblozyl 25 mg powder for solution for injection
Reblozyl 75 mg powder for solution for injection

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Reblozyl 25 mg powder for solution for injection
Each vial contains 25 mg of luspatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg luspatercept.

Reblozyl 75 mg powder for solution for injection
Each vial contains 75 mg of luspatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg luspatercept.

Luspatercept is produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection (powder for injection).

White to off-white lyophilised powder.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

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 (see section 5.1).

Reblozyl is indicated in adults for the treatment of anaemia associated with transfusion-dependent and non-transfusion-dependent beta-thalassaemia (see section 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

Reblozyl treatment should be initiated by a physician experienced in treatment of haematological diseases.

Posology

Prior to each Reblozyl administration, the haemoglobin (Hb) level of patients should be assessed. In case of a red blood cell (RBC) transfusion occurring prior to dosing, the pre-transfusion Hb level must be considered for dosing purposes.

The recommended starting dose of Reblozyl is 1.0 mg/kg administered once every 3 weeks.

- *Myelodysplastic syndromes*

In patients who are not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses at the 1.0 mg/kg starting dose, the dose should be increased to 1.33 mg/kg. If patients are not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses at the 1.33 mg/kg dose level, the dose should be increased to 1.75 mg/kg. The dose increase should not occur more frequently than every 6 weeks (2 administrations) and should not exceed the maximum dose of 1.75 mg/kg every 3 weeks. The dose should not be increased immediately after a dose delay.

For patients with a pre-dose Hb level of > 9 g/dL and who have not yet achieved transfusion independence, a dose increase may be required at the physician's discretion; the risk of Hb increasing above the target threshold with concomitant transfusion cannot be excluded.

If a patient loses response (i.e., transfusion independence), the dose should be increased by one dose level (see Table 1).

- *Transfusion-dependent β-thalassaemia*

In patients who do not achieve a response, defined as a reduction in RBC transfusion burden of at least a third after ≥ 2 consecutive doses (6 weeks), at the 1.0 mg/kg starting dose, the dose should be increased to 1.25 mg/kg. The dose should not be increased beyond the maximum dose of 1.25 mg/kg every 3 weeks.

If a patient loses response (if the RBC transfusion burden increases again after an initial response) the dose should be increased by one dose level (see Table 2).

- *Non-transfusion-dependent β-thalassaemia*

In patients who do not achieve or maintain a response, defined as an increase from baseline in pre-dose Hb of ≥1 g/dL, after ≥ 2 consecutive doses (6 weeks) at the same dose level (in absence of transfusions, i.e., at least 3 weeks after the last transfusion), the dose should be increased by one dose level (see Table 2). The dose should not exceed the maximum dose of 1.25 mg/kg every 3 weeks.

*Increase to next dose level*

Increase to next dose level based on current dose is provided below.

**Table 1: Increase to next dose level for MDS**

| Current dose | Increased dose |
|---|---|
| 0.8 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 1.33 mg/kg |
| 1.33 mg/kg | 1.75 mg/kg |

**Table 2: Increase to next dose level for β-thalassaemia**

| Current dose | Increased dose |
|---|---|
| 0.6 mg/kg* | 0.8 mg/kg |
| 0.8 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 1.25 mg/kg |

* Applicable only to non-transfusion-dependent β-thalassaemia.

*Dose reduction and dose delay*

In case of Hb increase > 2 g/dL within 3 weeks in absence of transfusion compared with the Hb value at previous dose, Reblozyl dose should be reduced by one dose level.

If the Hb is ≥ 11.5 g/dL in the absence of transfusion for at least 3 weeks, the dose should be delayed until the Hb is ≤ 11.0 g/dL. If there is also a concomitant rapid increase in Hb from the Hb value at previous dose (> 2 g/dL within 3 weeks in absence of transfusion), a dose reduction to one step down should be considered after the dose delay.

Dose should not be reduced below 0.8 mg/kg (for MDS or transfusion-dependent β-thalassaemia) and below 0.6 mg/kg (for non-transfusion-dependent β-thalassaemia).

Reduced dose during treatment with luspatercept are provided below.

**Table 3: Reduced dose for MDS**

| Current dose | Reduced dose |
|---|---|
| 1.75 mg/kg | 1.33 mg/kg |
| 1.33 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 0.8 mg/kg |

**Table 4: Reduced dose for β-thalassaemia**

| Current dose | Reduced dose |
|---|---|
| 1.25 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 0.8 mg/kg |
| 0.8 mg/kg | 0.6 mg/kg* |

* Applicable only to non-transfusion-dependent β-thalassaemia.

*Dose modification due to adverse reactions*

Instructions on dose interruptions or reductions for luspatercept treatment-related adverse reactions are outlined in Table 5.

**Table 5: Dose modification instructions**

| Treatment-related adverse reactions* | Dose instructions |
|---|---|
| Grade 2 adverse reactions (see section 4.8), including Grade 2 hypertension (see sections 4.4 and 4.8) | • Interrupt treatment<br>• Restart at previous dose when adverse reaction has improved or returned to baseline |
| Grade ≥ 3 hypertension (see sections 4.4 and 4.8) | • Interrupt treatment<br>• Restart at reduced dose once the blood pressure is controlled as per dose reduction guidance |
| Other persistent Grade ≥ 3 adverse reactions (see section 4.8) | • Interrupt treatment<br>• Restart at previous dose or at reduced dose when adverse reaction has improved or returned to baseline as per dose reduction guidance |
| Extramedullary haemopoiesis (EMH) masses causing serious complications (see sections 4.4 and 4.8) | • Discontinue treatment |

***** Grade 1: mild; Grade 2: moderate; Grade 3: severe; and Grade 4: life-threatening.

*Missed doses*
In case of a missed or delayed scheduled treatment administration, the patient should be administered Reblozyl as soon as possible and dosing continued as prescribed with at least 3 weeks between doses.

*Patients experiencing a loss of response*
If patients experience a loss of response to Reblozyl, causative factors (e.g. a bleeding event) should be assessed. If typical causes for a loss of haematological response are excluded, dose increase should be considered as described above for the respective indication being treated (see Table 1 and Table 2).

*Discontinuation*
Reblozyl should be discontinued if patients do not experience a reduction in transfusion burden (for transfusion-dependent MDS or β-thalassaemia patients) or an increase from baseline Hb in the absence of transfusions (for non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients) after 9 weeks of treatment (3 doses) at the maximum dose level, if no alternative explanations for response failure are found (e.g. bleeding, surgery, other concomitant illnesses) or if unacceptable toxicity occurs at any time.

Special populations

*Elderly*
No starting dose adjustment is required for Reblozyl (see section 5.2). Limited data are available in β-thalassaemia patients ≥ 60 years of age.

*Hepatic impairment*
No starting dose adjustment is required for patients with total bilirubin (BIL) > upper limit of normal (ULN) and/or alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) < 3 x ULN (see section 5.2).
No specific dose recommendation can be made for patients with ALT or AST ≥ 3 x ULN or liver injury CTCAE Grade ≥ 3 due to lack of data (see section 5.2).

*Renal impairment*
No starting dose adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 90 and ≥ 30 mL/min/1.73 $m^2$). Only limited data are available for patients with moderate renal impairment.
No specific dose recommendation can be made for patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 $m^2$) due to lack of clinical data (see section 5.2). Patients with renal impairment at baseline have been observed to have higher exposure (see section 5.2). Consequently, these patients should be closely monitored for adverse reactions and dose adjustment should be managed accordingly (see Table 5).

*Paediatric population*
There is no relevant use of Reblozyl in the paediatric population for the indication of myelodysplastic syndromes, or in paediatric patients less than 6 years of age in β-thalassaemia. The safety and efficacy of Reblozyl in the paediatric patients aged from 6 years to less than 18 years have not yet been established in β-thalassaemia. For non-clinical data, see section 5.3.

Method of administration
For subcutaneous use.

After reconstitution, Reblozyl solution should be injected subcutaneously into the upper arm, thigh or abdomen. The exact total dosing volume of the reconstituted solution required for the patient should be calculated and slowly withdrawn from the single-dose vial(s) into a syringe.

The recommended maximum volume of medicinal product per injection site is 1.2 mL. If more than 1.2 mL is required, the total volume should be divided into separate similar volume

injections and administered across separate sites using the same anatomical location but on opposite sides of the body.

If multiple injections are required, a new syringe and needle must be used for each subcutaneous injection. No more than one dose from a vial should be administered.

If the Reblozyl solution has been refrigerated after reconstitution, it should be removed from the refrigerator 15-30 minutes prior to injection to allow it to reach room temperature. This will allow for a more comfortable injection.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

## 4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Pregnancy (see section 4.6).
- Patients requiring treatment to control the growth of EMH masses (see section 4.4).

## 4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Thromboembolic events
In β-thalassaemia patients, thromboembolic events (TEEs) were reported in 3.6% (8/223) of patients treated with luspatercept in the double-blind phase of the pivotal study in transfusion-dependent patients and in 0.7% (1/134) of patients during the open-label phase of the pivotal study in non-transfusion-dependent patients. Reported TEEs included deep vein thrombosis (DVT), portal vein thrombosis, pulmonary emboli, ischaemic stroke and superficial thrombophlebitis (see section 4.8). All patients with TEEs were splenectomised and had at least one other risk factor for developing TEE (e.g. history of thrombocytosis or concomitant use of hormone replacement therapy). The occurrence of TEE was not correlated with elevated Hb levels. The potential benefit of treatment with luspatercept should be weighed against the potential risk of TEEs in β-thalassaemia patients with a splenectomy and other risk factors for developing TEE. Thromboprophylaxis according to current clinical guidelines should be considered in patients with β-thalassaemia at higher risk.

Extramedullary haemopoiesis masses
In transfusion-dependent β-thalassaemia patients, extramedullary haemopoiesis (EMH) masses were observed in 3.2% (10/315) of patients treated with luspatercept in the pivotal study and in the long-term follow-up study. Spinal cord compression symptoms due to EMH masses occurred in 1.9% (6/315) of patients treated with luspatercept (see section 4.8).

In non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients, EMH masses were observed in 6.3% (6/96) of patients treated with luspatercept in the pivotal study. Spinal cord compression due to EMH masses occurred in 1.0% (1/96) of patients treated with luspatercept. During the open-label portion of the study, EMH masses were observed in 2 additional patients for a total of 8/134 (6.0%) of patients (see section 4.8).

Patients with EMH masses may experience worsening of these masses and complications during treatment. Signs and symptoms may vary depending on anatomical location. Patients should be monitored at initiation and during treatment for symptoms and signs or complications resulting from the EMH masses, and be treated according to clinical guidelines. Treatment with luspatercept must be discontinued in case of serious complications due to EMH masses.

Increased blood pressure
In MDS and β-thalassaemia pivotal studies, patients treated with luspatercept had an average increase in systolic and diastolic blood pressure of 5 mmHg from baseline (see section 4.8). An increased incidence of hypertension was observed in the first 12 months of treatment in non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept (see section 4.8).

The treatment must be started only if the blood pressure is adequately controlled. Blood pressure should be monitored prior to each luspatercept administration. Luspatercept dose may require adjustment or may be delayed and patients should be treated for hypertension as per current clinical guidelines (see Table 5 in section 4.2). The potential benefit of treatment with Reblozyl should be re-evaluated in case of persistent hypertension or exacerbations of preexisting hypertension.

Traumatic fracture
In non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients, traumatic fractures were observed in 8.3% (8/96) of patients treated with luspatercept. Patients should be informed of the risk of traumatic fracture.

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

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

No formal clinical interaction studies have been performed. Concurrent use of iron-chelating agents had no effect on luspatercept pharmacokinetics.

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in females
Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment with Reblozyl and for at least 3 months after the last dose. Prior to starting treatment with Reblozyl, a pregnancy test has to be performed for women of childbearing potential.

Pregnancy
Treatment with Reblozyl should not be started if the woman is pregnant (see section 4.3). There are no data from the use of Reblozyl in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Reblozyl is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). If a patient becomes pregnant, Reblozyl should be discontinued.

Breast-feeding
It is unknown whether luspatercept or its metabolites are excreted in human milk. Luspatercept was detected in the milk of lactating rats (see section 5.3). Because of the unknown adverse effects of luspatercept in newborns/infants, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding during therapy with Reblozyl and for 3 months after the last dose or to discontinue Reblozyl therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility
The effect of luspatercept on fertility in humans is unknown. Based on findings in animals, luspatercept may compromise female fertility (see section 5.3).

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Reblozyl may have a minor influence on the ability to drive and use machines. The ability to react when performing these tasks may be impaired due to risks of fatigue, vertigo, dizziness or

syncope (see section 4.8). Therefore, patients should be advised to exercise caution until they know of any impact on their ability to drive and use machines.

## 4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

*Myelodysplastic syndromes*
The most frequently reported adverse drug reactions in patients receiving Reblozyl (at least 15% of patients) were fatigue, diarrhoea, asthenia, nausea, dizziness, back pain and headache. The most commonly reported Grade ≥ 3 adverse drug reactions (at least 2% of patients) included syncope/presyncope, fatigue, hypertension and asthenia. The most commonly reported serious adverse drug reactions (at least 2% of patients) were urinary tract infection, back pain and syncope.

Asthenia, fatigue, dizziness and headache occurred more frequently during the first 3 months of treatment.

Treatment discontinuation due to an adverse reaction occurred in 2.0% of patients treated with luspatercept. The adverse reactions leading to treatment discontinuation in the luspatercept treatment arm were fatigue and headache.

*Transfusion-dependent β-thalassaemia*
The most frequently reported adverse drug reactions in patients receiving Reblozyl (at least 15% of patients) were headache, bone pain and arthralgia. The most commonly reported Grade ≥ 3 adverse drug reaction was hyperuricaemia. The most serious adverse reactions reported included thromboembolic events of deep vein thrombosis, ischaemic stroke portal vein thrombosis and pulmonary embolism (see section 4.4).

Bone pain, asthenia, fatigue, dizziness and headache occurred more frequently during the first 3 months of treatment.

Treatment discontinuation due to an adverse reaction occurred in 2.6% of patients treated with luspatercept. The adverse reactions leading to treatment discontinuation in the luspatercept treatment arm were arthralgia, back pain, bone pain and headache.

*Non-transfusion-dependent β-thalassaemia*
The most frequently reported adverse drug reactions in patients receiving Reblozyl (at least 15% of patients) were bone pain, headache, arthralgia, back pain, prehypertension and hypertension. The most commonly reported Grade ≥ 3 and most serious adverse reaction (at least 2% of patients) reported was traumatic fracture. Spinal cord compression due to EMH masses occurred in 1% of patients.

Bone pain, back pain, upper respiratory tract infection, arthralgia, headache and prehypertension occurred more frequently during the first 3 months of treatment.

The majority of adverse drug reactions were non-serious and did not require discontinuation. Treatment discontinuation due to an adverse reaction occurred in 3.1% of patients treated with luspatercept. Adverse reactions leading to treatment discontinuation were spinal cord compression, extramedullary haemopoiesis and arthralgia.

Tabulated list of adverse reactions
The highest frequency for each adverse reaction that was observed and reported in patients in the pivotal studies in MDS, β-thalassaemia and the long-term follow-up study is shown in Table 6 below. The adverse reactions are listed below by body system organ class and preferred

term. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) and very rare (< 1/10,000).

**Table 6. Adverse drug reactions (ADRs) in patients treated with Reblozyl for MDS and / or β-thalassaemia in the three pivotal studies**

| System organ class | Preferred term | Frequency (all grades) for MDS | Frequency (all grades) for β-thalassaemia |
|---|---|---|---|
| **Infections and infestations** | bronchitis | Very common | Common[a] |
| | urinary tract infection | Very common | Common[a] |
| | upper respiratory tract infection | Common | Very common[a] |
| | influenza | Common | Very common |
| **Blood and lymphatic system disorders** | extramedullary haemopoiesis [VI] | Not known [VII] | Common |
| **Immune system disorders** | hypersensitivity [I, VI] | Common | Common |
| **Metabolism and nutrition disorders** | hyperuricaemia | Common | Common |
| **Psychiatric disorders** | insomnia | Common | Very common[b] |
| | anxiety | | Common |
| | irritability | | Common |
| **Nervous system disorders** | dizziness | Very common | Very common |
| | headache | Very common | Very common |
| | migraine | | Common[b] |
| | spinal cord compression[VI] | | Common |
| | syncope/presyncope | Common | Common[a] |
| **Ear and labyrinth disorders** | vertigo/vertigo positional | Common | Common[a] |
| **Vascular disorders** | prehypertension | | Very common[b] |
| | hypertension[II, VI] | Common | Very common |
| | thromboembolic events[IV, VI] | Common | Common |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | cough | Very common | |
| | epistaxis | Common | Common[b] |
| | dyspnoea | Very common | Common |
| **Gastrointestinal disorders** | abdominal pain | Common | Very common[b] |
| | diarrhoea | Very common | Very common[a] |
| | nausea | Very common | Very common |
| **Hepatobiliary disorders** | alanine aminotransferase increased | | Common[V] |
| | aspartate aminotransferase increased | | Very common[V] |
| | blood bilirubin increased | | Very common[V] |

| System organ class | Preferred term | Frequency (all grades) for MDS | Frequency (all grades) for β-thalassaemia |
|---|---|---|---|
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | back pain | Very common | Very common |
| | arthralgia[VI] | Common | Very common |
| | bone pain[VI] | Common | Very common |
| **Renal and urinary disorders** | proteinuria | | Common[b] |
| | albuminuria | | Common[b] |
| **General disorders and administration site conditions** | influenza-like illness | Common | |
| | fatigue | Very common | Very common[a] |
| | asthenia | Very common | Very common |
| | injection site reactions [III, VI] | Common | Common |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | traumatic fracture[VI] | | Common[b] |

The three pivotal studies are ACE-536-MDS-001(MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfusion-dependent β-thalassaemia) and ACE-536-B-THAL-002 (non-transfusion-dependent β-thalassaemia).
[I] Hypersensitivity includes eyelid oedema, drug hypersensitivity, swelling face, periorbital oedema, face oedema, angioedema, lip swelling, drug eruption.
[II] Hypertension includes essential hypertension, hypertension and hypertensive crisis.
[III] Injection site reactions include injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling and injection site rash.
[IV] Thromboembolic events include deep vein thrombosis, portal vein thrombosis, ischaemic stroke and pulmonary embolism.
[V] Frequency is based on laboratory values of any grade.
[VI] See section 4.8 Description of selected adverse reactions.
[VII] Reported only in post-marketing.

[a] ADRs observed in transfusion-dependent β-thalassaemia study ACE-536-B-THAL-001.
[b] ADRs observed in non-transfusion-dependent β-thalassaemia study ACE-536-B-THAL-002.

Description of selected adverse reactions

*Bone pain*
Bone pain was reported in 36.5% of non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 6.1%), in 19.7% of transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 8.3%) and in 2.6% of MDS patients treated with luspatercept (placebo 3.9%). In non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept, most events (32/35) were Grade 1-2, with 3 events Grade 3. No patient discontinued due to bone pain. In transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept, bone pain was most common in the first 3 months (16.6%) compared to months 4-6 (3.7%). Most events (41/44 events) were Grade 1-2, with 3 events Grade 3. One of the 44 events was serious, and 1 event led to treatment discontinuation.

*Arthralgia*
Arthralgia was reported in 29.2% of non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 14.3%), in 19.3% of transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 11.9%) and in 5.2% of MDS patients treated with luspatercept (placebo 11.8%). In non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept, most events (26/28) were Grade 1-2, with 2 events Grade 3. In the transfusion-dependent and non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept, arthralgia led to treatment discontinuation in 2 patients (0.9%) and 1 patient (1.0%), respectively.

*Hypertension*
Patients treated with luspatercept had an average increase in systolic and diastolic blood pressure of 5 mmHg from baseline not observed in patients receiving placebo. Hypertension was reported in 8.5% of MDS patients treated with luspatercept (placebo 9.2%), in 19.8% of non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 2.0%), and in 8.1% of transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 2.8%). See section 4.4.

An increased incidence of hypertension was observed over time in the first 8-12 months in non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept. See section 4.4.

Grade 3 hypertension events were reported in MDS patients, for 5 patients (3.3%) treated with luspatercept and in 3 patients (3.9%) receiving placebo. In non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients, most events (16/19) were Grade 1-2 with 3 events Grade 3 (3.1%) in patients treated with luspatercept (0.0% placebo). In transfusion-dependent β-thalassaemia patients, Grade 3 events were reported in 4 patients (1.8%) treated with luspatercept (0.0% placebo). See section 4.4.

*Hypersensitivity*
Hypersensitivity-type reactions (including eyelid oedema, drug hypersensitivity, swelling face, periorbital oedema, face oedema, angioedema, lip swelling, drug eruption) were reported in 4.6% of MDS patients (placebo 2.6%) and in 4.5% of transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept (placebo 1.8%). In clinical studies, all events were Grade 1-2. In transfusion-dependent β-thalassaemia patients treated with luspatercept, hypersensitivity led to treatment discontinuation in 1 patient (0.4%). Face oedema occurred in 3.1% (placebo 0.0%) of non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients.

*Injection site reactions*
Injection site reactions (including injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling and injection site rash) were reported in 5.2% of non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients (placebo 0.0%), in 3.9% of MDS patients (placebo 0.0%) and in 2.2% of transfusion-dependent β-thalassaemia patients (placebo 1.8%). In clinical studies, all events were Grade 1 and none led to discontinuation.

*Thromboembolic events*
Thromboembolic events (including deep vein thrombosis, portal vein thrombosis, ischaemic stroke and pulmonary embolism) occurred in 3.6% of transfusion-dependent β-thalassaemia patients receiving luspatercept (placebo 0.9%). In the open-label phase of the pivotal study in non-transfusion-dependent β-thalassaemia, thromboembolic event (superficial thrombophlebitis) occurred in 0.7% of patients. All events were reported in patients who had undergone splenectomy and had at least one other risk factor. No difference in TEEs was observed between luspatercept and placebo arms in MDS patients. See section 4.4.

*Extramedullary haemopoiesis masses*
EMH masses occurred in 10/315 (3.2%) transfusion-dependent β-thalassaemia patients receiving luspatercept (placebo 0.0%). Five events were Grade 1-2, 4 events were Grade 3, and 1 event was Grade 4. Three patients discontinued due to EMH masses. See section 4.4.

EMH masses occurred in 6/96 (6.3%) non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients receiving luspatercept (placebo 2%). Most (5/6) were Grade 2 and 1 was Grade 1. One patient discontinued due to EMH masses. During the open-label portion of the study, EMH masses were observed in 2 additional patients for a total of 8/134 (6.0%) of patients. Most (7/8) were Grade 1-2 and manageable with standard clinical practice. In 6/8 patients, luspatercept was continued after onset of event. See section 4.4.

EMH masses may also occur after extended treatment with luspatercept (i.e. after 96 weeks).

*Spinal cord compression*
Spinal cord compression or symptoms due to EMH masses occurred in 6/315 (1.9%) transfusion-dependent β-thalassaemia patients receiving luspatercept (placebo 0.0%). Four patients discontinued treatment due to Grade ≥ 3 symptoms of spinal cord compression.

Spinal cord compression due to EMH masses occurred in 1/96 (1.0%) non-transfusion-dependent β-thalassaemia patient with a history of EMH masses receiving luspatercept (placebo 0.0%). This patient discontinued treatment due to Grade 4 spinal cord compression. See section 4.4.

*Traumatic fracture*
Traumatic fracture occurred in 8 (8.3%) non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients receiving luspatercept (placebo 2.0%), and in 1 (0.4%) transfusion-dependent β-thalassaemia patient receiving luspatercept (placebo 0.0%). In non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients, Grade ≥ 3 events were reported for 4 patients (4.2%) treated with luspatercept and in 1 patient (2.0%) receiving placebo.

*Immunogenicity*
In clinical studies in MDS, an analysis of 260 MDS patients who were treated with luspatercept and who were evaluable for the presence of anti-luspatercept antibodies showed that 23 (8.8%) MDS patients tested positive for treatment-emergent anti-luspatercept antibodies, including 9 (3.5%) MDS patients who had neutralising antibodies against luspatercept.

In clinical studies in transfusion-dependent and non-transfusion-dependent β-thalassaemia, an analysis of 380 β-thalassaemia patients who were treated with luspatercept and who were evaluable for the presence of anti-luspatercept antibodies showed that 7 (1.84%) β-thalassaemia patients tested positive for treatment-emergent anti-luspatercept antibodies, including 5 (1.3%) β-thalassaemia patients who had neutralising antibodies against luspatercept.

Luspatercept serum concentration tended to decrease in the presence of neutralising antibodies. There were no severe systemic hypersensitivity reactions reported for patients with anti-luspatercept antibodies. There was no association between hypersensitivity type reactions or injection site reactions and presence of anti-luspatercept antibodies.

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

### 4.9 Overdose

Overdose with luspatercept may cause an increase of Hb values above the desired level. In the event of an overdose, treatment with luspatercept should be delayed until Hb is ≤ 11 g/dL.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antianaemic preparations, other antianaemic preparations, ATC code: B03XA06.

Mechanism of action
Luspatercept, an erythroid maturation agent, is a recombinant fusion protein that binds selected transforming growth factor-β (TGF-β) superfamily ligands. By binding to specific endogenous ligands (e.g. GDF-11, activin B) luspatercept inhibits Smad2/3 signalling, resulting in erythroid

maturation through differentiation of late-stage erythroid precursors (normoblasts) in the bone marrow. Smad2/3 signalling is abnormally high in disease models characterised by ineffective erythropoiesis, i.e. MDS and β-thalassaemia, and in the bone marrow of MDS patients.

Clinical efficacy and safety

*Myelodysplastic syndromes*
The efficacy and safety of luspatercept were evaluated in a Phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study MEDALIST (ACE-536-MDS-001) in adult patients with anaemia requiring RBC transfusions (≥ 2 units/8 weeks) due to International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) very low-, low- or intermediate-risk MDS who have ring sideroblasts (≥ 15%). Patients were required to have either received prior treatment with an erythropoiesis-stimulating agent (ESA) with inadequate response, to be ineligible for ESAs (determined to be unlikely to respond to ESA treatment with serum erythropoietin (EPO) > 200 U/L), or intolerant to ESA treatment. Patients with deletion 5q (del5q) MDS were excluded from the study.

Patients in both arms were treated for 24 weeks, then continued treatment if they had demonstrated clinical benefit and absence of disease progression. The study was unblinded for analyses when all patients had at least received 48 weeks of treatment or discontinued treatment.

A total of 229 patients were randomised to receive luspatercept 1.0 mg/kg (n=153) or placebo (n=76) subcutaneously every 3 weeks. A total of 128 (83.7%) and 68 (89.5%) patients receiving luspatercept and placebo respectively completed 24 weeks of treatment. A total of 78 (51%) and 12 (15.8%) patients receiving luspatercept and placebo respectively completed 48 weeks of treatment. Dose titration up to 1.75 mg/kg was allowed. Dose could be delayed or reduced depending upon Hb level. All patients were eligible to receive best supportive care (BSC), which included RBC transfusions, iron-chelating agents, use of antibiotic, antiviral and antifungal therapy, and nutritional support, as needed. The key baseline disease characteristics in patients with MDS in study ACE-536-MDS-001 are shown in Table 7.

**Table 7. Baseline characteristics in MDS patients with <5% marrow blasts in study ACE-536-MDS-001**

| | **Luspatercept (N=153)** | **Placebo (N=76)** |
|---|---|---|
| **Demographics** | | |
| **Age[a] (years)**<br>Median (min, max) | 71 (40, 95) | 72 (26, 91) |
| **Age categories, n (%)**<br><64 years<br>65-74 years<br>≥75 | <br>29 (19.0)<br>72 (47.1)<br>52 (34.0) | <br>16 (21.1)<br>29 (38.2)<br>31 (40.8) |
| **Sex, n (%)**<br>Male<br>Female | <br>94 (61.4)<br>59 (38.6) | <br>50 (65.8)<br>26 (34.2) |
| **Race, n (%)**<br>Black<br>White<br>Not collected or reported<br>Other | <br>1 (0.7)<br>107 (69.9)<br>44 (28.8)<br>1 (0.7) | <br>0 (0.0)<br>51 (67.1)<br>24 (31.6)<br>1 (1.3) |
| **Disease characteristics** | | |
| **Serum EPO (U/L) categories[b], n (%)**<br>< 200<br>200 to 500<br>> 500<br>Missing | <br>88 (57.5)<br>43 (28.1)<br>21 (13.7)<br>1 (0.7) | <br>50 (65.8)<br>15 (19.7)<br>11 (14.5)<br>0 |

| | Luspatercept (N=153) | Placebo (N=76) |
|---|---|---|
| **Serum ferritin (µg/L)** Median (min, max) | 1089.2 (64, 5968) | 1122.1 (165, 5849) |
| **IPSS-R classification risk category, n (%)** | | |
| Very low | 18 (11.8) | 6 (7.9) |
| Low | 109 (71.2) | 57 (75.0) |
| Intermediate | 25 (16.3) | 13 (17.1) |
| Other | 1 (0.7) | 0 |
| **Baseline RBC Transfusion burden/ 8 weeks[c], n (%)** | | |
| ≥ 6 units | 66 (43.1) | 33 (43.4) |
| ≥ 6 and < 8 units | 35 (22.9) | 15 (20.2) |
| ≥ 8 and < 12 units | 24 (15.7) | 17 (22.4) |
| ≥ 12 units | 7 (4.6) | 1 (1.3) |
| < 6 units | 87 (56.9) | 43 (56.6) |
| ≥ 4 and < 6 units | 41 (26.8) | 23 (30.3) |
| < 4 units | 46 (30.1) | 20 (26.3) |
| **Hb[d] (g/dL)** Median (min, max) | 7.6 (6, 10) | 7.6 (5, 9) |
| **SF3B1, n (%)** | | |
| Mutated | 149 (92.2) | 65 (85.5) |
| Unmutated | 12 (7.8) | 10 (13.2) |
| Missing | 0 | 1 (1.3) |

EPO=erythropoietin; Hb=haemoglobin; IPSS-R=International Prognostic Scoring System-Revised
[a] Age was calculated based on the informed consent signing date.
[b] Baseline EPO was defined as the highest EPO value within 35 days of the first dose of study drug.
[c] Collected over 16 weeks prior to randomisation.
[d] Baseline Hb was defined as the last value measured on or before the date of the first dose of investigational product (IP). After applying the 14/3 day rule, baseline Hb was defined as the lowest Hb value that was within 35 days on or prior to the first dose of IP.

The efficacy results are summarised below.

**Table 8. Efficacy results in patients with MDS in study ACE-536-MDS-001**

| Endpoint | Luspatercept (N=153) | Placebo (N=76) |
|---|---|---|
| ***Primary endpoint*** | | |
| • **RBC-TI ≥ 8 weeks (Week 1-24)** Number of responders (response rate %) | 58 (37.9) | 10 (13.2) |
| • Common risk difference on response rate (95% CI) | 24.56 (14.48, 34.64) | |
| Odds ratio (95% CI)[a] | 5.065 (2.278, 11.259) | |
| p-value[a] | < 0.0001 | |
| ***Secondary endpoints*** | | |
| • **RBC-TI ≥ 12 weeks (Weeks 1-24)** Number of responders (response rate %) | 43 (28.1) | 6 (7.9) |
| • Common risk difference on response rate (95% CI) | 20.00 (10.92, 29.08) | |
| Odds ratio (95% CI)[a] | 5.071 (2.002, 12.844) | |
| p-value[a] | 0.0002 | |
| • **RBC-TI ≥ 12 weeks (Weeks 1-48)** Number of responders (response rate %)[b] | 51 (33.3) | 9 (11.8) |
| • Common risk difference on response rate (95% CI) | 21.37 (11.23, 31.51) | |
| Odds ratio (95% CI)[a] | 4.045 (1.827, 8.956) | |
| p-value[a] | 0.0003 | |

| Endpoint | Luspatercept (N=153) | Placebo (N=76) |
|---|---|---|
| **Transfusion event frequency**[c] | | |
| • **Weeks 1-24** | | |
| Interval transfusion rate (95% CI) | 6.26 (5.56, 7.05) | 9.20 (7.98, 10.60) |
| Relative risk *vs.* placebo | 0.68 (0.58, 0.80) | |
| • **Weeks 25-48** | | |
| Interval transfusion rate (95% CI) | 6.27 (5.47, 7.19) | 8.72 (7.40, 10.28) |
| Relative risk *vs.* placebo | 0.72 (0.60, 0.86) | |
| **RBC Transfusion units**[c] | | |
| • **Weeks 1-24** | | |
| Baseline transfusion burden <6 units/8 weeks | | |
| LS Mean (SE) | 7.2 (0.58) | 12.8 (0.82) |
| 95% CI for LS mean | 6.0, 8.3 | 11.1, 14.4 |
| LS mean difference (SE) (luspatercept *vs.* placebo) | -5.6 (1.01) | |
| 95% CI for LS mean difference | -7.6, -3.6 | |
| Baseline transfusion burden ≥6 units/8 weeks | | |
| LS Mean (SE) | 18.9(0.93) | 23.7(1.32) |
| 95% CI for LS mean | 17.1, 20.8 | 21.1, 26.4 |
| LS mean difference (SE) (luspatercept *vs.* placebo) | -4.8 (1.62) | |
| 95% CI for LS mean difference | -8.0, -1.6 | |
| • **Weeks 25-48** | | |
| Baseline transfusion burden <6 units/8 weeks | | |
| LS Mean (SE) | 7.5 (0.57) | 11.8(0.82) |
| 95% CI for LS mean | 6.3, 8.6 | 10.1, 13.4 |
| LS mean difference (SE) (luspatercept *vs.* placebo) | -4.3 (1.00) | |
| 95% CI for LS mean difference | -6.3, -2.3 | |
| Baseline transfusion burden ≥6 units/8 weeks | | |
| LS Mean (SE) | 19.6(1.13) | 22.9(1.60) |
| 95% CI for LS mean | 17.4, 21.9 | 19.7, 26.0 |
| LS mean difference (SE) (luspatercept *vs.* placebo) | -3.3(1.96) | |
| 95% CI for LS mean difference | -7.1, 0.6 | |

RBC-TI: RBC Transfusion Independent; CI: confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel;
[a] CMH test stratified for average baseline transfusion burden (≥ 6 units *vs.* < 6 units per 8 weeks), and baseline IPSS-R score (very low or low *vs.* intermediate).
[b] After the Week 25 disease assessment visit, patients who were no longer deriving benefit discontinued therapy; few placebo patients contributed data for evaluation at the later timepoint compared with luspatercept (n=12 *vs.* n=78 respectively).
[c] Post-hoc analysis using baseline imputation.

A treatment effect in favour of luspatercept over placebo was observed in most subgroups analysed using transfusion independence ≥ 12 weeks (during week 1 to week 24), including patients with high baseline endogenous EPO level (200-500 U/L) (23.3% *vs.* 0%, explorative analysis).

Only limited data are available for the group with transfusion burden of ≥ 8 units/8 weeks. Safety and efficacy have not been established in patients with a transfusion burden of > 12 units/8 weeks.

*Exploratory findings*

**Table 9. Exploratory efficacy results in patients with MDS in study ACE-536-MDS-001**

| Endpoint | Luspatercept (N=153) | Placebo (N=76) |
|---|---|---|
| **mHI-E**[a] | | |
| • **Weeks 1-24** | | |
| Number of responders (response rate %) | 81 (52.9) | 9 (11.8) |
| (95% CI) | (44.72, 61.05) | (5.56, 21.29) |
| RBC transfusion reduction of 4 units/8 weeks, n (%) | 52/107 (48.6) | 8/56 (14.3) |
| Mean Hb increase of ≥ 1.5 g/dL for 8 weeks, n (%) | 29/46 (63.0) | 1/20 (5.0) |
| • **Weeks 1-48** | | |
| Number of responders (response rate %) | 90 (58.8) | 13 (17.1) |
| (95% CI) | (50.59, 66.71) | (9.43, 27.47) |
| RBC transfusion reduction of 4 units/8 weeks, n (%) | 58/107 (54.2) | 12/56 (21.4) |
| Mean Hb increase of ≥ 1.5 g/dL for 8 weeks, n (%) | 32/46 (69.6) | 1/20 (5.0) |
| **Mean change from baseline in mean serum ferritin with imputation by baseline (ITT population)** | | |
| Mean change from baseline in mean serum ferritin averaged over Weeks 9 through 24 (µg/L)[b] | | |
| LS Mean (SE) | 9.9 (47.09) | 190.0 (60.30) |
| 95% CI for LS Mean | -82.9, 102.7 | 71.2, 308.8 |
| Treatment comparison (luspatercept *vs.* placebo)[c] | | |
| LS mean difference (SE) | -180.1 (65.81) | |
| 95% CI for LS mean difference | -309.8, -50.4 | |

Hb=haemoglobin

[a] mHI-E = modified haematological improvement – erythroid. The proportion of patients meeting the HI-E criteria as per International Working Group (IWG) 2006 criteria sustained over a consecutive 56-day period during the indicated treatment period. For patients with baseline RBC transfusion burden of ≥ 4 units/8 weeks, mHI-E was defined as a reduction in RBC transfusion of at least 4 units/8 weeks. For patients with baseline RBC transfusion burden of < 4 units/8 weeks, mHI-E was defined as a mean increase in Hb of ≥ 1.5 g/dL for 8 weeks in the absence of RBC transfusions.

[b] If a patient did not have a serum ferritin value within the designated postbaseline interval, the serum ferritin is imputed from the baseline value.

[c] Analysis of covariance was used to compare the treatment difference between groups (including nominal p-value), with the change in serum ferritin as the dependent variable, treatment group (2 levels) as a factor, and baseline serum ferritin value as covariates, stratified by average baseline RBC transfusion requirement (≥ 6 units *vs.* < 6 units of RBC per 8 weeks), and baseline IPSS-R (very low or low *vs.* intermediate).

The median duration of the longest RBC Transfusion Independent (RBC-TI) period among responders in the luspatercept treatment arm was 30.6 weeks.

A total of 62.1% (36/58) of the luspatercept responders who achieved RBC-TI ≥ 8 weeks from Week 1-24 had 2 or more episodes of RBC-TI at the time of analysis.

*Transfusion-dependent β-thalassaemia*

The efficacy and safety of luspatercept were evaluated in a Phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) in adult patients with transfusion-dependent β-thalassaemia–associated anaemia who require RBC transfusions (6-20 RBC units/24 weeks) with no transfusion-free period > 35 days during that period.

Patients in both the luspatercept and placebo arms were treated for at least 48 and up to 96 weeks. After unblinding, placebo patients were able to cross-over to luspatercept.

A total of 336 adult patients were randomised to receive luspatercept 1.0 mg/kg (n=224) or placebo (n=112) subcutaneously every 3 weeks. Dose titration to 1.25 mg/kg was allowed. Dose could be delayed or reduced depending upon Hb level. All patients were eligible to receive BSC, which included RBC transfusions, iron-chelating agents, use of antibiotic, antiviral and

antifungal therapy, and nutritional support, as needed. The study excluded patients with Hb S/β-thalassaemia or alpha (α)-thalassaemia or who had major organ damage (liver disease, heart disease, lung disease, renal insufficiency). Patients with recent DVT or stroke or recent use of ESA, immunosuppressant or hydroxyurea therapy were also excluded. The key baseline disease characteristics in patients with β-thalassaemia in study ACE-536-B-THAL-001 are shown in Table 10.

**Table 10. Baseline characteristics in patients with transfusion-dependent β-thalassaemia in study ACE-536-B-THAL-001**

| | **Luspatercept (N=224)** | **Placebo (N=112)** |
|---|---|---|
| **Demographics** | | |
| **Age (years)**<br>Median (min, max) | 30.0 (18, 66) | 30.0 (18, 59) |
| **Age categories, n (%)**<br>≤ 32<br>> 32 to ≤ 50<br>> 50 | 129 (57.6)<br>78 (34.8)<br>17 (7.6) | 63 (56.3)<br>44 (39.3)<br>5 (4.5) |
| **Sex, n (%)**<br>Male<br>Female | 92 (41.1)<br>132 (58.9) | 49 (43.8)<br>63 (56.3) |
| **Race, n (%)**<br>Asian<br>Black<br>White<br>Not collected or reported<br>Other | 81 (36.2)<br>1 (0.4)<br>122 (54.5)<br>5 (2.2)<br>15 (6.7) | 36 (32.1)<br>0<br>60 (53.6)<br>5 (4.5)<br>11 (9.8) |
| **Disease characteristics** | | |
| **Pretransfusion Hb threshold[a], 12 week run-in (g/dL)**<br>Median (min, max) | 9.30 (4.6, 11.4) | 9.16 (6.2, 11.5) |
| **Baseline transfusion burden 12 weeks**<br>Median (min, max)<br>(units/12 weeks) (Week -12 to Day 1) | 6.12 (3.0, 14.0) | 6.27 (3.0, 12.0) |
| **β-thalassaemia gene mutation grouping, n (%)**<br>β0/β0<br>Non-β0/β0<br>Missing[b] | 68 (30.4)<br>155 (69.2)<br>1 (0.4) | 35 (31.3)<br>77 (68.8)<br>0 |

[a]The 12-week pretransfusion threshold was defined as the mean of all documented pretransfusions Hb values for a patient during the 12 weeks prior to Cycle 1 Day 1.
[b] "Missing" category includes patients in the population who had no result for the parameter listed.

The study was unblinded for analyses when all patients had at least received 48 weeks of treatment or discontinued treatment.

The efficacy results are summarised below.

**Table 11. Efficacy results in patients with transfusion-dependent β-thalassaemia in study ACE-536-B-THAL-001**

| Endpoint | Luspatercept (N=224) | Placebo (N=112) |
|---|---|---|
| ***Primary endpoint*** | | |
| **≥ 33% reduction from baseline in RBC transfusion burden with a reduction of at least 2 units for 12 consecutive weeks compared to the 12-week interval prior to treatment** | | |
| **Weeks 13-24** | 48 (21.4) | 5 (4.5) |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | 17.0 (10.4, 23.6) | |
| p-value[b] | < 0.0001 | |
| ***Secondary endpoints*** | | |
| **Weeks 37-48** | 44 (19.6) | 4 (3.6) |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | 16.1 (9.8, 22.3) | |
| p-value[b] | < 0.0001 | |
| **≥ 50% reduction from baseline in RBC transfusion burden with a reduction of at least 2 units for 12 consecutive weeks compared to the 12-week interval prior to treatment** | | |
| **Weeks 13-24** | 17 (7.6) | 2 (1.8) |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | 5.8 (1.6, 10.1) | |
| p-value[b] | 0.0303 | |
| **Weeks 37-48** | 23 (10.3) | 1 (0.9) |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | 9.4 (5.0, 13.7) | |
| p-value[b] | 0.0017 | |

CI: confidence interval.
[a] Difference in proportions (luspatercept + BSC – placebo + BSC) and 95% CIs estimated from the unconditional exact test.
[b] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel test stratified by the geographical region.

*Exploratory findings*

**Table 12. Exploratory efficacy results in patients with transfusion-dependent β-thalassaemia in study ACE-536-B-THAL-001**

| Endpoint | Luspatercept (N=224) | Placebo (N=112) |
|---|---|---|
| **≥ 33% reduction from baseline in RBC transfusion burden with a reduction of at least 2 units for 12 consecutive weeks compared to the 12-week interval prior to treatment** | | |
| **Any consecutive 12 weeks*** | 158 (70.5) | 33 (29.5) |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | 41.1 (30.7, 51.4) | |
| **Any consecutive 24 weeks*** | 92 (41.1) | 3 (2.7) |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | 38.4 (31.3, 45.5) | |
| **≥ 50% reduction from baseline in RBC transfusion burden with a reduction of at least 2 units for 12 consecutive weeks compared to the 12-week interval prior to treatment** | | |
| **Any consecutive 12 weeks*** | 90 (40.2) | 7 (6.3) |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | 33.9 (26.1, 41.8) | |
| **Any consecutive 24 weeks*** | 37 (16.5) | 1 (0.9) |
| Difference in proportions (95% CI)[a] | 15.6 (10.5, 20.8) | |
| **Least square (LS) mean change from baseline in transfusion burden (RBC units/48 weeks)** | | |
| **Weeks 1 to Week 48**<br>LS mean | -4.67 | +1.16 |
| LS mean of difference (luspatercept-placebo) (95% CI)[b] | -5.83 (-7.01, -4.6) | |
| **Weeks 49 to Week 96**<br>LS mean | -5.66 | +2.19 |

| Endpoint | Luspatercept (N=224) | Placebo (N=112) |
|---|---|---|
| LS mean of difference (luspatercept-placebo) (95% CI)[b] | -7.84 (-14.44, -1.25) | |

ANCOVA = analysis of covariance; CI: confidence interval.
[a] Difference in proportions (luspatercept + BSC – placebo + BSC) and 95% CIs estimated from the unconditional exact test.
[b] Estimates are based on ANCOVA model with geographical regions and baseline transfusion burden as covariates.

A reduction in mean serum ferritin levels was observed from baseline in the luspatercept arm compared to an increase in the placebo arm at Week 48 (-233.51 µg/L *vs.* +114.28 µg/L which resulted in a least square mean treatment difference of -347.8 µg/L (95% CI: -516.95, -178.65).

A total of 80.4% (127/158) of luspatercept responders who achieved at least a 33% reduction in transfusion burden during any consecutive 12-week interval achieved 2 or more episodes of response at the time of analysis.

*Non-transfusion-dependent β-thalassaemia*
The efficacy and safety of luspatercept were evaluated in a Phase 2 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) in adult patients with non-transfusion-dependent β-thalassaemia-associated anaemia (Hb concentration ≤ 10 g/dL).

A total of 145 adult patients receiving RBC transfusions (0-5 RBC units in the 24-week period prior to randomization), with a baseline Hb level ≤ 10.0 g/dL (defined as average of at least 2 Hb measurments ≥ 1 week apart within 4 weeks prior to randomization) were randomized to receive luspatercept (n=96) or placebo (n=49) subcutaneously every 3 weeks. Patients were stratified at randomization based on their baseline Hb level and their non-transfusion-dependent β-thalassaemia (NTDT) patient-reported outcome (PRO; NTDT-PRO) Tiredness/Weakness (T/W) weekly domain score. Dose titration to 1.25 mg/kg was allowed. Dose could be delayed or reduced depending upon Hb level. Overall, 53% of luspatercept patients (n=51) and 92% of patients on placebo (n=45) had their dose increased to 1.25 mg/kg within the 48-week treatment period. Among patients receiving luspatercept, 96% were exposed for 6 months or longer and 86% were exposed for 12 months or longer. A total of 89 (92.7%) patients receiving luspatercept and 35 (71.4%) patients receiving placebo completed 48 weeks of treatment.

All patients were eligible to receive BSC, which included RBC transfusions, iron-chelating agents, use of antibiotic, antiviral, and antifungal therapy, and nutritional support, as needed. Concurrent treatment for anemia with blood transfusions was allowed, at the discretion of the physician, for low haemoglobin levels, symptoms associated with anemia (eg, haemodynamic or pulmonary compromise requiring treatment) or comorbidities. The study excluded patients with Hb S/β-thalassaemia or alpha (α)-thalassaemia or who had major organ damage (liver disease, heart disease, lung disease, renal insufficiency), active hepatitis C or B, or HIV. Patients with recent DVT or stroke or recent use of ESA, immunosuppressant or hydroxyurea therapy, or on chronic anticoagulant or uncontrolled hypertension were also excluded. Only a limited number of patients with comorbidities associated with underlying anemia such as pulmonary hypertension, liver and kidney disease and diabetes were included in the study.

The key baseline disease characteristics in the Intention-To-Treat (ITT) population with non-transfusion-dependent β-thalassaemia in study ACE-536-B-THAL-002 are shown in Table 13.

**Table 13. Baseline characteristics in patients with non-transfusion-dependent β-thalassaemia in study ACE-536-B-THAL-002**

| | ITT population | |
|---|---|---|
| | **Luspatercept (N=96)** | **Placebo (N=49)** |
| **Demographics** | | |
| **Age (years)**<br>Median (min, max) | <br>39.5 (18, 71) | <br>41 (19, 66) |
| **Sex, n (%)**<br>Male<br>Female | <br>40 (41.7)<br>56 (58.3) | <br>23 (46.9)<br>26 (53.1) |
| **Race, n (%)**<br>Asian<br>White<br>Other | <br>31 (32.3)<br>59 (61.5)<br>6 (6.3) | <br>13 (26.5)<br>28 (57.1)<br>8 (16.3) |
| **Disease characteristics** | | |
| **β-thalassaemia diagnosis, n (%)**<br>β-thalassaemia<br>HbE/β-thalassaemia<br>β-thalassaemia combined with α-thalassaemia | <br>63 (65.6)<br>28 (29.2)<br>5 (5.2) | <br>34 (69.4)<br>11 (22.4)<br>4 (8.2) |
| **Baseline Hb level[a] (g/dL)**<br>Median (min, max) | <br>8.2 (5.3, 10.1) | <br>8.1 (5.7, 10.1) |
| **Patients with mean baseline Hb level[a] category (g/dL), n (%)**<br>< 8.5 | <br>55 (57.3) | <br>29 (59.2) |
| **Baseline NTDT-PRO T/W domain score[b], n (%)**<br>Median (min, max) | <br>4.3 (0, 9.5) | <br>4.1 (0.4, 9.5) |
| **Baseline NTDT-PRO T/W domain score[b] category, n (%)**<br>≥ 3 | <br>66 (68.8) | <br>35 (71.4) |
| **Baseline transfusion burden (units/24 weeks)**<br>Median (min, max) | <br>0 (0, 4) | <br>0 (0, 4) |
| **Splenectomy, n (%)**<br>Yes | <br>34 (35.4) | <br>26 (53.1) |
| **MRI LIC (mg/g dw)[c], n**<br>Median (min, max) | <br>95<br>3.9 (0.8, 39.9) | <br>47<br>4.1 (0.7, 28.7) |
| **MRI spleen volume ($cm^3$), n**<br>Median (min, max) | <br>60<br>879.9<br>(276.1, 2419.0) | <br>22<br>1077.0<br>(276.5, 2243.0) |
| **Baseline use of ICT, n (%)** | 28 (29.2) | 16 (32.7) |

| | ITT population | |
|---|---|---|
| | **Luspatercept (N=96)** | **Placebo (N=49)** |
| **Baseline serum ferritin (µg/L)[d]** Median (min, max) | 456.5 (30.0, 3528.0) | 360.0 (40.0, 2265.0) |

Hb = haemoglobin; HbE = haemoglobin E; ICT = Iron Chelation Therapy; LIC = liver iron concentration; max = maximum; min = minimum; MRI = magnetic resonance imaging; NTDT-PRO T/W = non-transfusion-dependent β-thalassaemia patient-reported outcome tiredness and weakness domain score;
[a] Mean of at least 2 Hb values by the central laboratory during the 28-day screening period.
[b] Baseline defined as the average of non-missing NTDT-PRO T/W domain score over 7 days before Dose 1 Day 1.
[c] The value of LIC was either the value collected from the electronic Case Report Form (eCRF) or the value derived from T2*, R2*, or R2 parameter depending on which techniques and software were used for MRI LIC acquisition.
[d] Baseline mean serum ferritin was calculated during the 24 weeks on or prior to Dose 1 Day 1. Baseline ICT was calculated during the 24 weeks on or prior to Dose 1 Day 1.

The efficacy results are summarised below.

**Table 14. Efficacy results in patients with non-transfusion-dependent β-thalassaemia in study ACE-536-B-THAL-002**

| | ITT population | |
|---|---|---|
| **Endpoint** | **Luspatercept (N=96)** | **Placebo (N=49)** |
| ***Primary endpoint*** **Increase from baseline ≥1.0 g/dL in mean Hb over continuous 12-week interval (in absence of transfusions)** | | |
| • **Week 13-24** Response rate[a], n [(%) (95% CI)][b] | 74 [(77.1) (67.4, 85.0)] | 0.0 [(0.0) (0.0, 7.3)] |
| p-value[c] | < 0.0001 | |

CI = confidence interval; Hb = haemoglobin
[a] Defined as number of patients with ≥ 1.0 g/dL Hb increase in the absence of RBC transfusion compared to baseline (i.e. the average of ≥2 Hb measurements at ≥ 1 week apart within 4 weeks before Dose 1 Day 1).
[b] The 95% CI for response rate (%) was estimated from the Clopper-Pearson exact test.
[c] The odds ratio (luspatercept *vs.* placebo) with 95% CI and p-value were estimated from the CMH test stratified by baseline Hb category (<8.5 *vs.* ≥ 8.5 g/dL) and baseline NTDT-PRO T/W domain score category (≥ 3 *vs.* < 3) defined at randomization as covariates.
Note: Patients with missing Hb at Week 13-24 were classified as non-responders in the analysis.

A total of 77.1% of luspatercept treated patients achieved an increase from baseline ≥ 1.0 g/dL in mean Hb over continuous 12-week interval (in absence of transfusions) (Week 13-24). This effect was maintained in the 57.3% of patients who reached Week 144 of treatment.

Paediatric population

*Myelodysplastic syndromes*
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Reblozyl in all subsets of the paediatric population in myelodysplastic syndromes (see section 4.2 for information on paediatric use).

*β-thalassaemia*
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Reblozyl in one or more subsets of paediatric population older than 6 years of age in β-thalassaemia (see section 4.2 for information on paediatric use).

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
In healthy volunteers and patients, luspatercept is slowly absorbed following subcutaneous administration, with the $C_{max}$ in serum often observed approximately 7 days post-dose across all dose levels. Population pharmacokinetic (PK) analysis suggests that the absorption of luspatercept into the circulation is linear over the range of studied doses, and the absorption is not significantly affected by the subcutaneous injection location (upper arm, thigh or abdomen). Interindividual variability in AUC was approximately 38% in MDS patients and 36% in β-thalassaemia patients.

Distribution
At the recommended doses, the mean apparent volume of distribution was 9.68 L for MDS patients and 7.26 L for β-thalassaemia patients. The small volume of distribution indicates that luspatercept is confined primarily in extracellular fluids, consistent with its large molecular mass.

Biotransformation
Luspatercept is expected to be catabolised into amino acids by general protein degradation process.

Elimination
Luspatercept is not expected to be excreted into urine due to its large molecular mass that is above the glomerular filtration size exclusion threshold. At the recommended doses, the mean apparent total clearance was 0.516 L/day for MDS patients and 0.441 L/day for β-thalassaemia. The mean half-life in serum was approximately 13 days for MDS patients and 11 days for β-thalassaemia patients.

Linearity/non-linearity
The increase of luspatercept $C_{max}$ and AUC in serum is approximately proportional to increases in dose from 0.125 to 1.75 mg/kg. Luspatercept clearance was independent of dose or time.

When administered every three weeks, luspatercept serum concentration reaches the steady state after 3 doses, with an accumulation ratio of approximately 1.5.

Hb response
In patients who received < 4 units of RBC transfusion within 8 weeks prior to the study, Hb increased within 7 days of treatment initiation and the increase correlated with the time to reach luspatercept $C_{max}$. The greatest mean Hb increase was observed after the first dose, with additional smaller increases observed after subsequent doses. Hb levels returned to baseline value approximately 6 to 8 weeks from the last dose (0.6 to 1.75 mg/kg). Increasing luspatercept serum exposure (AUC) was associated with a greater Hb increase in patients with MDS or β-thalassaemia.

In non-transfusion-dependent β-thalassaemia patients who had a baseline transfusion burden of 0 to 5 units within 24 weeks, increasing luspatercept serum exposure (time-averaged AUC) was associated with a greater probability of achieving a Hb increase (≥ 1 g/dL or ≥ 1.5 g/dL) and a longer duration of such Hb increases. The luspatercept serum concentration achieving 50% of the maximum stimulatory effect on Hb production was estimated to be 7.6 μg/mL.

Special populations

*Elderly*
Population PK analysis for luspatercept included patients with ages ranging from 18 to 95 years old, with a median age of 72 years for MDS patients and of 33 years for β-thalassaemia patients. No clinically significant difference in AUC or clearance was found across age groups in MDS patients (< 65, 65-74, and ≥ 75 years) or in β-thalassaemia patients (18 to 71 years).

*Hepatic impairment*
Population PK analysis for luspatercept included patients with normal hepatic function (BIL, ALT, and AST ≤ ULN; N = 207), mild hepatic impairment (BIL > 1 – 1.5 x ULN, and ALT or AST > ULN; N = 160), moderate hepatic impairment (BIL > 1.5 – 3 x ULN, any ALT or AST; N = 138), or severe hepatic impairment (BIL > 3 x ULN, any ALT or AST; N = 40) as defined by the National Cancer Institute criteria of hepatic dysfunction. Effects of hepatic function categories, elevated liver enzymes (ALT or AST, up to 3 x ULN) and elevated total BIL (4 – 246 μmol/L) on luspatercept clearance were not observed. No clinically significant difference in mean steady state $C_{max}$ and AUC was found across hepatic function groups. PK data are insufficient for patients with liver enzymes (ALT or AST) ≥ 3 x ULN. No PK data are available for patients with liver cirrhosis (Child-Pugh Classes A, B and C) as no dedicated study was performed.

*Renal impairment*
Population PK analysis for luspatercept included patients with normal renal function (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 $m^2$; N = 315), mild renal impairment (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 $m^2$; N = 171), or moderate renal impairment (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 $m^2$; N = 59). Luspatercept serum exposure (AUC) was 27% to 41% higher in patients with mild to moderate renal impairment than in patients with normal renal function. PK data are not available for patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 $m^2$) or end-stage kidney disease.

Other intrinsic factors
The following population characteristics have no clinically significant effect on luspatercept AUC or clearance: sex and race (Asian *vs.* White).

The following baseline disease characteristics had no clinically significant effect on luspatercept clearance: serum erythropoietin level, RBC transfusion burden, MDS ring sideroblasts, β-thalassaemia genotype (β0/β0 *vs.* non-β0/β0) and splenectomy.

The volume of distribution and clearance of luspatercept increased with increase of body weight, supporting the body weight-based dosing regimen.

## 5.3 Preclinical safety data

Single and repeat-dose toxicity
Following repeated administration of luspatercept in rats, toxicities included: membranoproliferative glomerulonephritis; congestion, necrosis and/or mineralisation of the adrenal glands; hepatocellular vacuolation and necrosis; mineralisation of the glandular stomach; and decreased heart and lung weights with no associated histology findings. A clinical observation of swollen hindlimbs/feet was noted in several studies in rats and rabbits (including juvenile and reproductive toxicity studies). In one juvenile rat, this correlated histopathologically with new bone formation, fibrosis, and inflammation. Membranoproliferative glomerulonephritis was also seen in monkeys. Additional toxicities in monkeys included: vascular degeneration and inflammatory infiltrates in the choroid plexus.

For the 6-month toxicity study, the longest duration study in monkeys, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was 0.3 mg/kg (0.3-fold of clinical exposure at 1.75 mg/kg every 3 weeks). A NOAEL was not identified in rats and the lowest-observed-adverse-effect-level (LOAEL) in the rat 3-month study was 1 mg/kg (0.9-fold of clinical exposure at 1.75 mg/kg every 3 weeks).

Carcinogenesis and mutagenesis
Neither carcinogenicity nor mutagenicity studies with luspatercept have been conducted. Haematological malignancies were observed in 3 out of 44 rats examined in the highest dose group (10 mg/kg) in the definitive juvenile toxicity study. The occurrence of these tumours in

young animals is unusual and the relationship to luspatercept therapy cannot be ruled out. At the 10 mg/kg dose, at which tumours were observed, the exposure represents an exposure multiple of approximately 4 times the estimated exposure at a clinical dose of 1.75 mg/kg every three weeks.

No other proliferative or pre-neoplastic lesions, attributable to luspatercept, have been observed in any species in other non-clinical safety studies conducted with luspatercept, including the 6-month study in monkeys.

Fertility

In a fertility study in rats, administration of luspatercept to females at doses higher than the currently recommended highest human dose reduced the average number of corpora lutea, implantations and viable embryos. No such effects were observed when exposure in animals was at 1.5 times the clinical exposure. Effects on fertility in female rats were reversible after a 14-week recovery period.

Administration of luspatercept to male rats at doses higher than the currently recommended highest human dose had no adverse effect on male reproductive organs or on their ability to mate and produce viable embryos. The highest dose tested in male rats yielded an exposure approximately 7 times the clinical exposure.

Embryo-foetal development (EFD)

Embryo-foetal developmental toxicology studies (range-finding and definitive studies) were conducted in pregnant rats and rabbits. In the definitive studies, doses of up to 30 mg/kg or 40 mg/kg every week were administered twice during the period of organogenesis. Luspatercept was a selective developmental toxicant (dam not affected; foetus affected) in the rat and a maternal and foetal developmental toxicant (doe and foetus affected) in the rabbit. Embryofoetal effects were seen in both species and included reductions in numbers of live foetuses and foetal body weights, increases in resorptions, post-implantation loss and skeletal variations and, in rabbit foetuses, malformations of the ribs and vertebrae. In both species, effects of luspatercept were observed in the EFD studies at the lowest dose tested, 5 mg/kg, which corresponds to an estimated exposure in rats and rabbits of approximately 2.7 and 5.5 times greater, respectively, than the estimated clinical exposure.

Pre- and post-natal development

In a pre- and post-natal development study, with dose levels of 3, 10, or 30 mg/kg administered once every 2 weeks from gestational day (GD) 6 through post-natal day (PND) 20, adverse findings at all doses consisted of lower $F_1$ pup body weights in both sexes at birth, throughout lactation, and post weaning (PND 28); lower body weights during the early premating period (Week 1 and 2) in the $F_1$ females (adverse only at the 30 mg/kg/dose) and lower body weights in $F_1$ males during the premating, pairing and post-mating periods; and microscopic kidney findings in $F_1$ pups. Additionally, non-adverse findings included delayed male sexual maturation at the 10 and 30 mg/kg/dose. The delay in growth and the adverse kidney findings, in the $F_1$ generation, precluded the determination of a NOAEL for $F_1$ general and developmental toxicity. However, there was no effect on behavioural indices, fertility or reproductive parameters at any dose level in either sex, therefore the NOAEL for behavioural assessments, fertility and reproductive function in the $F_1$ animals was considered to be the 30 mg/kg/dose. Luspatercept is transferred through the placenta of pregnant rats and rabbits and is excreted into the milk of lactating rats.

Juvenile toxicity

In a study in juvenile rats, luspatercept was administered from postnatal day (PND) 7 to PND 91 at 0, 1, 3, or 10 mg/kg. Many of the findings seen in repeat-dose toxicity studies in adult rats were repeated in the juvenile rats. These findings included glomerulonephritis in the kidney, haemorrhage/congestion, necrosis and mineralization of the adrenal gland, mucosal mineralization in the stomach, lower heart weights, and swollen hindlimbs/feet. Luspatercept-related findings unique to juvenile rats included tubular atrophy/hypoplasia of the kidney inner

medulla, delays in the mean age of sexual maturation in males, effects on reproductive performance (lower mating indices), and non-adverse decreases in bone mineral density in both male and female rats. The effects on reproductive performance were observed after a greater than 3-month recovery period, suggesting a permanent effect. Although reversibility of the tubular atrophy/hypoplasia was not examined, these effects are also considered to be irreversible. Adverse effects on the kidney and reproductive system were observed at clinically relevant exposure levels and seen at the lowest dose tested and, thus, an NOAEL was not established. In addition, haematological malignancies were observed in 3 out of 44 rats examined in the highest dose group (10 mg/kg). These findings are all considered potential risks in paediatric patients.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Citric acid monohydrate (E330)
Sodium citrate (E331)
Polysorbate 80
Sucrose
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)

### 6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

### 6.3 Shelf life

Unopened vial
4 years.

After reconstitution
When stored in the original container, chemical and physical in-use stability of the reconstituted medicinal product has been demonstrated for up to 8 hours at room temperature (≤ 25°C) or for up to 24 hours at 2°C - 8°C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and should not be longer than 24 hours at 2°C - 8°C.

Do not freeze the reconstituted solution.

### 6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

## 6.5 Nature and contents of container

Reblozyl 25 mg powder for solution for injection
3 mL Type I glass vial with a hydrophobic inner coating closed with a bromobutyl rubber stopper and aluminium seal with yellow polypropylene flip-off cap.

Reblozyl 75 mg powder for solution for injection
3 mL Type I glass vial with a hydrophobic inner coating closed with a bromobutyl rubber stopper and aluminium seal with orange polypropylene flip-off cap.

Pack size: 1 vial

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reblozyl must be reconstituted gently prior to administration. Aggressive shaking should be avoided.

Reconstitution of the product
Reblozyl is supplied as a lyophilised powder for reconstitution before use. Only water for injections (WFI) should be used when reconstituting Reblozyl.

The appropriate number of Reblozyl vials should be reconstituted to achieve the desired dose. A syringe with appropriate graduations must be used for reconstitution to ensure accurate dosage.

The following steps should be followed for reconstitution:

1. Remove the coloured cap from the vial and wipe the top with an alcohol wipe.

2. Reblozyl 25 mg powder for solution for injection
   Add 0.68 mL WFI into the vial by means of a syringe with appropriate graduations with a needle directing the flow onto the lyophilised powder. Allow to stand for one minute. Each 25 mg single-dose vial will deliver at least 0.5 mL of 50 mg/mL luspatercept.

   Reblozyl 75 mg powder for solution for injection
   Add 1.6 mL WFI into the vial by means of a syringe with appropriate graduations with a needle directing the flow onto the lyophilised powder. Allow to stand for one minute. Each 75 mg single-dose vial will deliver at least 1.5 mL of 50 mg/mL luspatercept.

3. Discard the needle and syringe used for reconstitution. Do not use them for subcutaneous injection.
4. Gently swirl the vial in a circular motion for 30 seconds. Stop swirling and let the vial sit in an upright position for 30 seconds.
5. Inspect the vial for undissolved powder in the solution. If undissolved powder is observed, repeat step 4 until the powder is completely dissolved.
6. Invert the vial and gently swirl in an inverted position for 30 seconds. Bring the vial back to the upright position and let it sit for 30 seconds.
7. Repeat step 6 seven more times to ensure complete reconstitution of material on the sides of the vial.
8. Visually inspect the reconstituted solution prior to administration. When properly mixed, Reblozyl reconstituted solution is a colourless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution which is free of visible foreign particulate matter. Do not use if undissolved product or foreign particulate matter is observed.
9. If the reconstituted solution is not used immediately, see section 6.3 for storage conditions.

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

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/20/1452/001
EU/1/20/1452/002

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

Date of first authorisation: 25 June 2020

## 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

# ANNEX II

**A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

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

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

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

## A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Ave. 6,
Singapore, Singapore 637377
Singapore

Biogen MA Inc.
5000 Davis Dr
Research Triangle Park, NC
27709
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Netherlands

## B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

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

**Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

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

**Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile

or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

An updated RMP shall be submitted by CHMP agreed deadline.

**Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of Reblozyl in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The MAH shall ensure that in each member state where Reblozyl is marketed, all HCPs who intend to prescribe Reblozyl are provided with an HCP Information Pack, containing the following:

1. Information on where to find latest SmPC;
2. HCP Checklist;
3. Patient Card (for WCBP only).

**Healthcare Professional Checklist**

The HCP Checklist is to be used before initiating treatment, at each administration, and then at regular intervals when performing follow-up. The HCP Checklist shall contain the following key messages:

Information on studies in animals showing luspatercept reproductive and embryo-foetal toxicity and is therefore contraindicated during pregnancy.

Reminder that luspatercept is contraindicated during pregnancy and in WCBP not using effective contraception.

Need to provide counselling before treatment initiation and regularly thereafter regarding the potential teratogenic risk of luspatercept and required actions to minimise this risk.

A pregnancy test must be carried out and negative results verified by the prescriber before starting treatment. It must be repeated at suitable intervals.

Patients must use highly effective contraception during the treatment with luspatercept.

While on treatment, women must not become pregnant. If a woman becomes pregnant or wants to become pregnant, luspatercept should be discontinued. Women of childbearing potential must use highly effective contraception during treatment with luspatercept and for at least 3 months following discontinuation of treatment with luspatercept.

Need to provide counselling in the event of pregnancy and evaluation of the outcome of any pregnancy.

Should a pregnancy occur during treatment or within 3 months following discontinuation of treatment with luspatercept, remind the patient that it should be reported to the HCP, NCA, and/or to BMS by contacting the local e-mail address or visiting the URL provided in the material, irrespective of adverse outcomes observed.

**Patient Card (for WCBP only)**

The Patient Card is to be handed to WCBP by the HCP at the time of treatment initiation. The HCP is to request that the WCBP confirm whether they have the Patient Card prior to each subsequent administration and provide them with additional cards as needed. The Patient Card shall contain the following key messages:

The need for a negative pregnancy test result prior to starting treatment with luspatercept in WCBP.

The need for WCBP to use at least one highly effective method of contraception during treatment with luspatercept and for at least 3 months following discontinuation.

- The need to report to the doctor any suspected or confirmed pregnancy occurring during and for 3 months following discontinuation of treatment.

**ANNEX III**

**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

# A. LABELLING

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**OUTER CARTON**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Reblozyl 25 mg powder for solution for injection
luspatercept

## 2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 25 mg of luspatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg luspatercept.

## 3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80, sucrose, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

## 4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection.

1 vial

## 5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

## 7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

## 8. EXPIRY DATE

EXP

## 9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze. Store in the original carton in order to protect from light.

## 10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

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

## 11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

## 12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1452/001

## 13. BATCH NUMBER

Lot

## 14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

## 15. INSTRUCTIONS ON USE

## 16. INFORMATION IN BRAILLE

REBLOZYL 25 mg

## 17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

## 18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

**VIAL**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Reblozyl 25 mg powder for injection
luspatercept
SC

## 2. METHOD OF ADMINISTRATION

## 3. EXPIRY DATE

EXP

## 4. BATCH NUMBER

Lot

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

## 6. OTHER

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**OUTER CARTON**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Reblozyl 75 mg powder for solution for injection
luspatercept

## 2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 75 mg of luspatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg luspatercept.

## 3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80, sucrose, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

## 4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for injection.

1 vial

## 5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

## 7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

## 8. EXPIRY DATE

EXP

## 9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze. Store in the original carton in order to protect from light.

## 10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

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

## 11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

## 12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1452/002

## 13. BATCH NUMBER

Lot

## 14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

## 15. INSTRUCTIONS ON USE

## 16. INFORMATION IN BRAILLE

REBLOZYL 75 mg

## 17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

## 18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

**VIAL**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Reblozyl 75 mg powder for injection
luspatercept
SC

## 2. METHOD OF ADMINISTRATION

## 3. EXPIRY DATE

EXP

## 4. BATCH NUMBER

Lot

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

## 6. OTHER

**B. PACKAGE LEAFLET**

**Package leaflet: Information for the patient**

**Reblozyl 25 mg powder for solution for injection**
**Reblozyl 75 mg powder for solution for injection**
luspatercept

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.**
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

**What is in this leaflet**


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


## 1. What Reblozyl is and what it is used for

Reblozyl contains the active substance luspatercept. It is used for:

**Myelodysplastic syndromes**
Myelodysplastic syndromes (MDS) are a collection of many different blood and bone marrow disorders.
- Red blood cells become abnormal and do not develop properly.
- Patients can get a number of signs and symptoms including a low red blood cell count (anaemia) and may need red blood cell transfusions.

Reblozyl is used in adults with anaemia caused by MDS, who need red blood cell transfusions. It is used in adults who have already had or are not able to have erythropoietin therapies.

**Beta-thalassaemia**
β-thalassaemia is a blood problem that is passed down through genes.
- It affects the production of haemoglobin.
- Patients can get a number of signs and symptoms including a low red blood cell count (anaemia) and may need red blood cell transfusions.

Reblozyl is used to treat anaemia in adults with β-thalassaemia who may or may not need regular red blood cell transfusions.

**How Reblozyl works**
Reblozyl improves your body's ability to make red blood cells. Red blood cells contain haemoglobin, which is a protein that carries oxygen throughout your body. As your body makes more red blood cells, your haemoglobin level increases.

*For MDS and β-thalassaemia patients in need of regular blood transfusions*
Having Reblozyl can avoid or reduce the need for red blood cell transfusions.
- Red blood cell transfusions can cause abnormally high levels of iron in the blood and in different organs of the body. This can be harmful over time.

*For β-thalassaemia patients not in need of regular blood transfusions*
Having Reblozyl can improve your aneamia by increasing your haemoglobin level.

## 2. What you need to know before you are given Reblozyl

**Do not use Reblozyl**
- if you are allergic to luspatercept or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you are pregnant (see section on Pregnancy)
- if you require treatment for the control of mass producing blood cells outside the bone marrow (extramedullary haemopoiesis masses, EMH masses)

**Warnings and precautions**
Talk to your doctor before being given this medicine if:
- you are a β-thalassaemia patient and you have had your spleen removed. You may have a higher risk of getting a blood clot. Your doctor will talk to you about other possible risk factors that may increase your risk – these include:
  - hormone replacement therapy or
  - a previous blood clot

  Your doctor may use preventive measures or medicines to reduce the chances of you getting a blood clot.
- you have severe back pain that does not go away, numbness or weakness or loss of voluntary movement in legs, hands or arms, loss of bowel and bladder control (incontinence). They may be symptoms of EMH masses and compression of spinal cord.
- you have ever had high blood pressure – this is because Reblozyl may increase it. Your blood pressure will be checked before you are given Reblozyl and throughout treatment. You will be given Reblozyl only if your blood pressure is under control.
- you have a condition that affects the strength and health of your bones (osteopenia and osteoporosis). You may have a risk of breaking your bones more easily.

**Routine tests**
You will have a blood test before each dose of this medicine. This is because your doctor needs to make sure your haemoglobin level is suitable for you to be given treatment.

If you have kidney problems, your doctor may perform additional tests.

**Children and adolescents**
This medicine is not recommended for use in children and adolescents under 18 years.

**Other medicines and Reblozyl**
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

**Pregnancy**
- Do not use this medicine during pregnancy and for at least 3 months before getting pregnant. Reblozyl may cause harm to your unborn baby.
- Your doctor will arrange a pregnancy test before starting treatment.
- If you think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

**Breast-feeding**
- Do not breast-feed when using this medicine and for 3 months after your last dose. It is not known if it passes into the mother's milk.

**Contraception**
- You should use an effective method of contraception during treatment with Reblozyl and for at least 3 months after your last dose.

Talk to your doctor about contraceptive methods that may be right for you while you are using this medicine.

**Fertility**
If you are a woman, this medicine may cause fertility problems. This could affect your ability to have a baby. Talk to your doctor for advice before using it.

**Driving and using machines**
You may feel tired, dizzy, or faint, while using Reblozyl. If this happens do not drive or use any tools or machines and contact your doctor straight away.

**Reblozyl contains sodium**
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

## 3. How Reblozyl is given

Before you are given this medicine, your doctor will have carried out blood tests and decided if you need Reblozyl.

Reblozyl will be given by an injection under your skin (subcutaneously).

**How much will you be given**
The dose is based on how much you weigh – in kilograms. The injections will be given by a doctor, nurse or other healthcare professional.

- The recommended starting dose is 1.0 mg for each kilogram of body weight.
- This dose should be given once every three weeks.
- Your doctor will check your progress and may change your dose if needed.

Your doctor will monitor your blood pressure while you are using Reblozyl.

*Myelodysplastic syndromes*
The maximum single dose is 1.75 mg for each kilogram of body weight.

*Beta-thalassaemia*
The maximum single dose is 1.25 mg for each kilogram of body weight.

**If you miss a dose**
If you miss an injection of Reblozyl, or an appointment is delayed, you will receive a Reblozyl injection as soon as possible. Then, your dose will continue as prescribed – with at least 3 weeks between doses.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

## 4. Possible side effects

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

**Serious side effects**
**Tell your doctor straight away** if you notice the following:

- difficulty in walking or speaking, dizziness, loss of balance and coordination, numbness or paralysis in the face, leg or arm (often on one side of your body), blurred vision. They may all be symptoms of a stroke.
- painful swelling and tightness in the leg or arm (blood clots)
- severe back pain that does not go away, numbness or weakness or loss of voluntary movement in legs, hands or arms, loss of bowel and bladder control (incontinence). They may be symptoms of extramedullary haemopoiesis masses (EMH masses) and compression of spinal cord.
- swelling of the area around the eyes, the face, lips, mouth, tongue or throat
- allergic reactions
- rashes

**Other side effects include:**

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

- chest infection
- cough
- difficulty in breathing or shortness of breath
- high blood pressure without symptoms or associated with headache
- urinary tract infection
- upper respiratory tract infection
- flu or flu like symptoms
- dizziness, headache
- diarrhoea, feeling sick (nausea)
- belly pain
- back, joint or bone pain
- feeling tired or weak
- difficulty to sleep or to stay asleep
- changes in blood test results (increase in liver enzymes, increase in blood creatinine). These may be signs of liver and kidney problems.

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

- fainting, spinning feeling
- broken bones caused by trauma
- bleeding from the nose
- intense headache on one side of the head
- redness, burning and pain at the site of injection (injection site reactions) or swelling, itchy skin (injection site erythema)
- high level of uric acid in the blood (shown in tests)
- foamy urine. This may be a sign of too much protein in your urine (proteinuria and albuminuria).

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

## 5. How to store Reblozyl

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

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Unopened vials: Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze. Store in the original carton in order to protect from light.

After first opening and reconstitution, Reblozyl should be used immediately. If not used immediately, when held in the original carton the reconstituted medicinal product may be stored for up to 8 hours at room temperature (≤ 25°C) or for up to 24 hours at 2°C – 8°C.

Do not freeze the reconstituted solution.

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

## 6. Contents of the pack and other information

**What Reblozyl contains**
- The active substance is luspatercept. Each vial contains 25 mg or 75 mg of luspatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg luspatercept.
- The other excipients are citric acid monohydrate (E330), sodium citrate (E331), polysorbate 80, sucrose, hydrochloric acid (for pH adjustment) and sodium hydroxide (for pH adjustment).

**What Reblozyl looks like and contents of the pack**
Reblozyl is a white to off-white powder for solution for injection. Reblozyl is supplied in glass vials containing 25 mg or 75 mg of luspatercept.

Each pack contains 1 vial.

**Marketing Authorisation Holder**
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

**Manufacturer**
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Netherlands

**This leaflet was last revised in**

**Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

---

**The following information is intended for healthcare professionals only:**

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and batch number of the administered medicinal product should be clearly recorded.

Incompatibilities
This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.

Storage of the product
*Unopened vial*
Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze. Store in the original carton in order to protect from light.

*Reconstituted solution*
When stored in the original carton, chemical and physical in-use stability of the reconstituted medicinal product has been demonstrated for up to 8 hours at room temperature (≤ 25°C) or for up to 24 hours at 2°C – 8°C.

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and should not be longer than 24 hours at 2°C – 8°C.

Do not freeze the reconstituted solution.

Dose calculation
The total dose, according to the patient's weight (kg) can be calculated as follow:

Total dose (mg) = Dose level (mg/kg) x patient's weight (kg) every three weeks.

Reconstitution instructions
Reblozyl is supplied as a lyophilised powder to be reconstituted with water for injections (WFI). A syringe with appropriate graduations must be used for reconstitution to ensure accurate dosage. See Table 1.

**Table 1. Reblozyl reconstitution table**

| Strength | Amount of WFI required for reconstitution | Post-reconstitution concentration (nominal value) |
|---|---|---|
| 25 mg vial | 0.68 mL | 50 mg/mL (0.5 mL) |
| 75 mg vial | 1.6 mL | 50 mg/mL (1.5 mL) |

1. Remove the coloured cap from the vial and wipe the top with an alcohol wipe.
2. Add WFI into the vial by means of a syringe with appropriate graduations with a needle directing the flow onto the lyophilised powder. Allow to stand for one minute.
3. Discard the needle and syringe used for reconstitution. Do not use them for subcutaneous injection.
4. Gently swirl the vial in a circular motion for 30 seconds. Stop swirling and let the vial sit in an upright position for 30 seconds.
5. Inspect the vial for undissolved powder in the solution. If undissolved powder is observed, repeat step 4 until the powder is completely dissolved.

6. Invert the vial and gently swirl in an inverted position for 30 seconds. Bring the vial back to the upright position and let it sit for 30 seconds.
7. Repeat step 6 seven more times to ensure complete reconstitution of material on the sides of the vial.
8. Visually inspect the reconstituted solution prior to administration. When properly mixed, Reblozyl reconstituted solution is a colourless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution which is free of visible foreign particulate matter. Do not use if undissolved product or foreign particulate matter is observed.
9. If the reconstituted solution is not used immediately, see *Storage of the product* section above.

Method of administration

If the Reblozyl reconstituted solution has been refrigerated, remove from the refrigerator 15-30 minutes prior to injection to allow it to reach room temperature. This will allow for a more comfortable injection.

The recommended maximum volume of medicinal product per injection site is 1.2 mL. If more than 1.2 mL is required, the total volume of Reblozyl should be divided into separate similar volume injections and administered across separate sites using the same anatomical location but on opposite sides of the body. Reconstitute the appropriate number of Reblozyl vials to achieve the desired dose.

Inject Reblozyl subcutaneously into the upper arm, thigh or abdomen.

If multiple injections are required, use a new syringe and needle for each subcutaneous injection. Discard any unused portion. Do not administer more than one dose from a vial.

Disposal

Dispose of any unused medicinal product or waste material in accordance with local requirements.

# COMPANY CORE DATA SHEET

# (CCDS)

# LUSPATERCEPT

# (BMS-986346)

**CONFIDENTIAL**

**Version No.:** [redacted]

**Replaces Version No.:** [redacted]

*2～66ページは非公開のため削除した。

[redacted] [redacted]

# 1 同種同効品一覧表

本剤の有効性及び安全性を評価した国際共同第 III 相試験（ACE-536-MDS-002 試験）において、エポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬として用いたため、同種同効品とした。また、本剤の申請効能又は効果と同様に、骨髄異形成症候群に伴う貧血に対する適応症を有するダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を同種同効品とした。本剤及び同種同効品をそれぞれ Table 1-1 の一覧表に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

**Table 1-1:　同種同効品一覧表**

| **販売名** | **レブロジル皮下注用 25mg、同皮下注用 75mg** | **エスポー皮下用 24000 シリンジ** | **ネスプ注射液 5μg プラシリンジ、同注射液 10μg プラシリンジ、同注射液 15μg、プラシリンジ同注射液 20μg プラシリンジ、同注射液 30μg プラシリンジ、同注射液 40μg プラシリンジ、同注射液 60μg プラシリンジ、同注射液 120μg プラシリンジ、同注射液 180μg プラシリンジ** |
|---|---|---|---|
| 一般的名称 | ルスパテルセプト（遺伝子組換え） | エポエチン　アルファ（遺伝子組換え） | ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え） |
| 会社名 | ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 | 協和キリン株式会社 | 協和キリン株式会社 |
| 効能又は効果 | 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 | ○腎性貧血<br>○貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血 | ○腎性貧血<br>○骨髄異形成症候群に伴う貧血 |
| 添付文書<br>改訂日 | ― | 2020 年 12 月改訂<br>（第 1 版） | 2020 年 6 月改訂<br>（第 1 版） |

2020年12月改訂（第1版）

貯法：凍結を避け、10℃以下に保存
有効期間：24箇月

生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品注）

JL

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873999 |

ヒト エリスロポエチン製剤
エポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤

# エスポー®皮下用24000シリンジ

# ESPO®SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

| 承認番号 | 21400AMZ00615 |
|---|---|
| 販売開始 | 2003年4月 |

## 2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又は他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

## 3．組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名 | エスポー皮下用24000シリンジ | |
|---|---|---|
| 容量 | 1シリンジ 0.5mL | |
| 有効成分 | 日局エポエチン アルファ（遺伝子組換え） | 24,000国際単位 |
| 添加剤 | L-アルギニン塩酸塩<br>ポリソルベート 80<br>リン酸二水素ナトリウム水和物<br>等張化剤<br>pH調節剤 | 4.5mg<br>0.03mg<br>0.13mg |

本剤の有効成分エポエチン アルファ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | エスポー皮下用24000シリンジ |
|---|---|
| 色・性状 | 無色澄明の液 |
| pH | 5.5～6.5 |
| 浸透圧比 | 約1（生理食塩液対比） |

## 4．効能又は効果

○腎性貧血
○貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血

## 5．効能又は効果に関連する注意

〈腎性貧血〉

5.1 本剤の投与対象は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる透析導入前の腎性貧血患者（血清クレアチニン濃度で2mg/dL以上、あるいはクレアチニンクリアランスが30mL/min以下）及び連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血患者とする。なお、投与の目安はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満とする。

〈貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血〉

5.2 本剤の投与は手術施行予定患者の中で貯血式自己血輸血施行例を対象とすること。なお、骨髄機能障害を伴う疾患における自己血貯血の場合には、本剤の効果及び安全性が確認されていないため投与しないこと。

## 6．用法及び用量

〈腎性貧血〉

通常、成人には投与初期は、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）として1回6,000国際単位を週1回皮下投与する。
貧血改善効果が得られたら、維持量として、通常、成人には1回6,000～12,000国際単位を2週に1回皮下投与する。
通常、小児にはエポエチン アルファ（遺伝子組換え）として1回100国際単位/kgを週1回皮下投与する。
貧血改善効果の目標値は、ヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後とする。
なお、患者の貧血症状の程度、年齢等により適宜増減する。

〈貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血〉

待機的手術予定患者に対して、通常、ヘモグロビン濃度が13g/dL未満の患者には初回採血1週間前から、ヘモグロビン濃度が13～14g/dLの患者には初回採血後より、成人にはエポエチン アルファ（遺伝子組換え）として1回24,000国際単位を最終採血まで週1回皮下投与する。
初回採血は、800mL貯血の場合は手術2週間前、1200mL貯血の場合は手術3週間前を目安とする。
なお、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。

## 8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[11.1.1参照]

8.2 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

〈腎性貧血〉

8.3 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、必要以上の造血（ヘモグロビン濃度で12g/dL以上、あるいはヘマトクリット値で36%以上を目安とする）にならないように十分注意すること。必要以上の造血を認めた場合は、休薬するなど適切な処置をとること。

8.4 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が上昇する場合があるので、観察を十分行うこと。[9.1.2、11.1.2参照]

8.5 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤投与中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑うこと。[11.1.4参照]

8.6 透析導入前の腎性貧血患者に対し本剤を投与する場合には、以下の点を考慮すること。
・水分の調節が困難であるので、透析施行中の患者と劣らぬ頻度で水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
・慢性腎不全の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

8.7 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。

〈貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血〉

8.8 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、必要以上の造血（ヘモグロビン濃度で14g/dL以上、あるいはヘマトクリット値で42%以上を



®登録商標

目安とする)にならないように十分注意すること。必要以上の造血を認めた場合は休薬又は採血するなどの適切な処置をとること。

8.9 貯血式自己血輸血に際しては、以下の点に注意すること。
- 術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来の経験あるいは記録等より輸血を施行することが確実と予想される患者に限ること。
- 採血に先立って患者に貯血式自己血輸血について十分説明するとともに、その趣旨と採血血液の不使用の際の処分等につき患者の同意を得ること。
- 自己血採血は、ヘモグロビン濃度が11g/dL(ヘマトクリット値33%)未満では施行しないことが望ましい。
- 採血は1週間前後の間隔をもって行い、採血量は1回400mLを上限とし、患者の年齢、体重、採血時の血液検査所見及び血圧、脈拍数等を考慮して決定すること。
- 自己血採血時には採血を行う皮膚部位をポビドンヨード液等で十分に消毒し、無菌性を保つこと。
- 最終採血は血漿蛋白量の回復期間を考慮し、手術前3日以内は避けることが望ましい。
- 「塩化ビニル樹脂製血液セット基準等について(平成11年3月30日医薬発第399号厚生省医薬安全局長通知)」の規格に適合し、「生物学的製剤基準:人全血液」に規定された所定量の血液保存液(CPD液等)を注入した採血セット等を用いて採血し、閉鎖回路を無菌的に保ちながら保存すること。
- 血液保存容器には自己血であることを明記するとともに、氏名、採血年月日、ABO式血液型の別等を表示しておくこと。
- 採血後の保存血液は温度記録計の設置されている保冷庫(血液保存庫)内に4~6℃で保管し、血液の返血は保存血液の有効期限内に行うこと。
- 保存血液の返血は、患者本人の血液であることを十分確認してから施行すること。また、外観上異常を認めた場合は使用しないこと。
- 外科手術患者では、一般に術後に深部静脈血栓症、肺塞栓症・肺梗塞等の血栓塞栓症が起きることがあるので、術後は血栓塞栓症に注意し術後管理を適切に行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者**

観察を十分に行うこと。血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。また、特に自己血貯血に使用する場合には、術後は一般に血液凝固能が亢進するおそれがある。[11.1.3参照]

**9.1.2 高血圧症の患者**

血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがある。[8.4、11.1.2参照]

**9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者**

**9.1.4 アレルギー素因のある患者**

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で、胎児・出生児の発育の遅延が報告されている。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

〈腎性貧血〉

9.8.1 本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

〈貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血〉

9.8.2 本剤投与に際しては特に循環系機能のモニターを頻回に行い、循環器異常、脳血管異常等に注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

9.8.3 本剤の投与に際してはヘモグロビン濃度を頻回に測定して投与回数、投与期間及び投与量等を適宜調節すること。一般に高齢者では造血機能の低下が推定される。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(じん麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)があらわれることがある。[8.1参照]

**11.1.2 高血圧性脳症、脳出血**(いずれも頻度不明)

急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

**11.1.3 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞**(いずれも頻度不明)

[9.1.1参照]

**11.1.4 赤芽球癆**(頻度不明)

抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切替えは避けること。[8.5参照]

**11.1.5 肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明)

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 循環器 | 血圧上昇 | 動悸 | |
| 皮膚 | そう痒感、発疹 | | ざ瘡 |
| 肝臓 | 肝機能異常、AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、Al-P上昇 | ビリルビン上昇、γ-GTP上昇 | |
| 消化器 | | 腹痛、嘔気・嘔吐、食欲不振 | 下痢 |
| 感覚器系 | 頭痛、発熱、熱感・ほてり感、全身倦怠感 | 関節痛、めまい、不眠 | 筋肉痛、口内苦味感 |
| 血液 | | 白血球増多、好酸球増多 | |
| その他 | BUN上昇、血清カリウム上昇 | 尿酸上昇、クレアチニン上昇、浮腫、脾腫増大、鼻出血 | 眼底出血(網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等) |

注)発現頻度は使用成績調査を含む。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注は行わないこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者[注)]では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[1)]。

15.1.2 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者[注)]とプラセボが投与された患者(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与)を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較

して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[2]。

15.1.3 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群[注]では、10g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある[3]。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者[注]に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある[4,5]。

15.1.5 放射線療法による貧血患者[注]に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある[5,6]。

15.1.6 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者[注]に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある[7]。

15.1.7 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者[注]に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある[8]。

注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

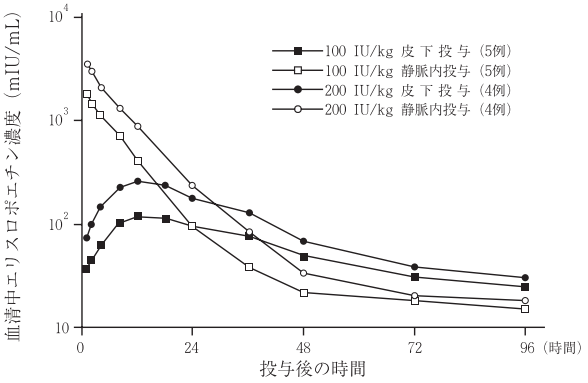
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

(1)健康成人

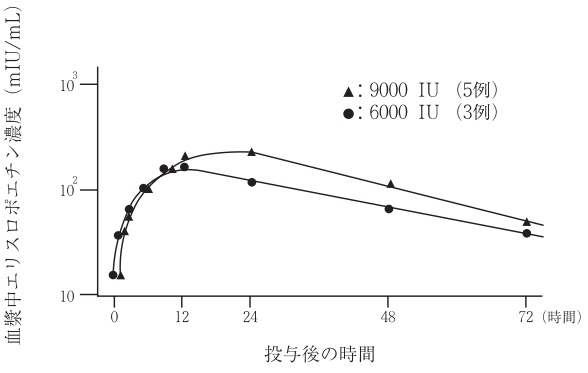
健康成人男性に100国際単位(以下IU)/kg又は200IU/kgを単回投与したとき、静脈内投与では$t_{1/2}$はそれぞれ4.76又は5.01時間であったのに対し、皮下投与では投与後12時間に$C_{max}$(それぞれ103.6又は242.3mIU/mL)に達し、$t_{1/2}$はそれぞれ22.2又は22.4時間であった。投与後36時間以降は、皮下投与の方が高い濃度で推移した[9]。




エスポーを静脈内又は皮下投与したときの血清中濃度推移

(2)透析導入前の腎性貧血患者

透析導入前の腎性貧血患者に6,000IU又は9,000IUを単回皮下投与したとき、投与後12～24時間に$C_{max}$(それぞれ153又は219mIU/mL)に達し、$t_{1/2}$はそれぞれ24.6又は19.1時間であった[10]。




エスポーを皮下投与したときの血漿中濃度推移

### 16.3 分布

#### 16.3.1 組織移行性

雄性ラットに$^{125}$I-エポエチン アルファ 200IU/kgを皮下投与したとき、骨髄、脾臓、腎臓及び血漿に高い放射能が認められた[11]。

### 16.5 排泄

健康成人男性に100IU/kg(5例)又は200IU/kg(4例)を単回投与したとき、静脈内投与では投与量の1.80又は2.13%、また、皮下投与では0.15又は1.41%がいずれも投与後48時間までに排泄された[9]。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎性貧血〉

#### 17.1.1 国内一般臨床試験及び国内二重盲検比較試験

透析導入前又はCAPD施行中の腎性貧血患者に対して、本剤を投与した国内一般臨床試験及び国内二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。

・腎性貧血患者127例(透析導入前の腎性貧血患者111例、CAPD施行中の腎性貧血患者16例)に対して、本剤6,000IUを週1回皮下投与したときの貧血改善効果は106例に認められ、その有効率は83.5%であった[12-15]。
副作用発現頻度は5.3%(7/133例)であった。主な副作用は、血圧上昇3.0%(4/133例)であった。

・透析導入前の小児腎性貧血患者35例に対して、4週ごとの漸増法により本剤50～100IU/kgを週1回皮下投与したときの貧血改善効果は24例に認められ、その有効率は68.6%であった[16]。
副作用発現頻度は2.8%(1/36例)であった。認められた副作用は、頭痛であった。

・透析導入前の腎性貧血患者71例に対して、初期投与後、維持投与法検討のため本剤3,000～12,000IUを2週に1回皮下投与した結果、全般改善度における改善以上は54例(76.1%)に認められた[17]。

・CAPD施行中の腎性貧血患者75例に対して、本剤6,000～12,000IUを2週に1回12週間皮下投与した維持投与試験の結果、貧血改善維持効果は66例に認められ、その有効率は88.0%であった[18]。
副作用発現頻度は4.7%(4/85例)であった。認められた副作用は、血圧上昇及び頭痛 各2.4%(2/85例)であった。

なお、腎性貧血の改善に伴い、自他覚症状(動悸、息切れ、皮膚粘膜の蒼白など)の改善が認められた。

〈貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血〉

#### 17.1.2 国内一般臨床試験及び国内二重盲検比較試験

自己血貯血量が800mLないし1,200mLを目標とする待機的手術予定患者214例に対して、初回採血1週間前から本剤24,000IUを週1回皮下投与したときの貯血量並びにヘモグロビン濃度の推移を指標とした有効性は180例に認められ、その有効率は84.1%であった[19-23]。

各試験の副作用発現頻度は以下のとおりであった。

・国内後期第Ⅱ相試験(整形外科領域)の副作用発現頻度は7.9%(3/38例)であった。認められた副作用は、発熱、発疹、浮腫、白血球数上昇、鉄上昇、不飽和鉄結合能上昇 各2.6%(1/38例)であった。

・国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(整形外科領域)の副作用発現頻度は2.2%(1/45例)であった。認められた副作用は、気分不良、嘔気及び食欲不振であった。

・国内第Ⅲ相一般臨床試験(整形外科領域)の副作用発現頻度は5.6%(3/54例)であった。主な副作用は、頭痛3.7%(2/54例)であった。

・国内後期第Ⅱ相試験(心臓外科領域)の副作用発現頻度は2.6%(1/38例)であった。認められた副作用は、血圧上昇であった。

・国内第Ⅲ相一般臨床試験(心臓外科領域)の副作用発現頻度は4.5%(3/67例)であった。認められた副作用は、AST上昇及びALT上昇各3.0%(2/67例)であった。

・国内一般臨床試験(泌尿器科、婦人科領域)では、副作用は認められなかった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

各種造血前駆細胞に対して、本剤のコロニー形成亢進作用を検討した結果、後期赤芽球前駆細胞(CFU-E)由来のコロニー形成を顕著に促進させ、高濃度下では前期赤芽球前駆細胞(BFU-E)由来のコロニー形成を促進させる[24](*in vitro*)。

また、腎性貧血患者においてもCFU-E、BFU-E由来のコロニー形成を促進させる[25]。

### 18.2 造血作用

本剤を正常ラットに皮下又は静脈内投与したとき、用量及び投与回数に依存して顕著な造血効果が認められた。また、静脈内投与と皮下投与における造血効果を比較した結果、皮下投与による効果は静脈内投与に比べわずかに上回る傾向を示した[26,27]。

また、部分腎摘出ラット、ゲンタマイシン誘導腎障害ラット及び遺伝性嚢胞腎マウスを用いた腎性貧血モデルで、本剤の静脈内投与により、顕著な貧血改善が認められた[26,28,29]。

更に、瀉血操作により貧血となったラット及びイヌに静脈内投与したとき、貧血の抑制又は軽減及び貧血からの回復促進効果が認められた[30,31]。

## 19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

エポエチン アルファ(遺伝子組換え)
(Epoetin Alfa(Genetical Recombination))

分子量

約37,000～42,000

本質

本品は、遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。165個のアミノ酸残基[$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$；分子量：18,235.70(タンパク質部分)]からなる糖タンパク質である。

## 20．取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

## 22．包装

0.5mL[1シリンジ]

## 23．主要文献


1) Singh AK, et al.：N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098
2) Pfeffer MA, et al.：N Engl J Med. 2009; 361: 2019-2032
3) Besarab A, et al.：N Engl J Med. 1998; 339: 584-590
4) Leyland-Jones B, et al.：J Clin Oncol. 2005; 23: 5960-5972
5) Henke M, et al.：Lancet. 2003; 362: 1255-1260
6) Overgaard J, et al.：J Clin Oncol. 2009; 27: 302s
7) Luksenburg H, et al.：FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004
8) Smith RE Jr, et al.：J Clin Oncol. 2008; 26: 1040-1050
9) 角尾道夫：臨床医薬. 1992; 8: 2549-2564
10) 佐野元昭ほか：日本透析療法学会雑誌. 1992; 25: 134-137
11) 美細津正ほか：薬物動態. 1993; 8: 1065-1083
12) 林田重昭ほか：臨床透析. 1993; 9: 377-387
13) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1993; 34: 971-988
14) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1993; 35: 429-447
15) Nomoto Y, et al.：Perit Dial Int. 1994; 14: 56-60
16) 伊藤克己ほか：小児科臨床. 1993; 46: 1613-1628
17) 東海林隆男ほか：腎と透析. 1993; 35: 269-286
18) 窪田実ほか：日腎誌. 1993; 35: 1081-1090
19) 浅野聡ほか：臨床医薬. 1994; 10: 71-84
20) 高梨秀一郎ほか：外科診療. 1994; 36: 1049-1061
21) 筒井秀樹ほか：日整会誌. 1993; 67: 919-934
22) 立花新太郎ほか：医学のあゆみ. 1993; 167: 661-677
23) Hayashi J, et al.：Transfusion. 1994; 34: 142-146
24) 西信介ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5547-5556
25) 日野雅之ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5811-5819
26) 荒井弘文ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5531-5546
27) 日下多ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1895-1903
28) Nagano N, et al.：J Pharm Pharmacol. 1990; 42: 758-762
29) Koumegawa J, et al.：J Urology. 1991; 146: 1645-1649
30) 高久史麿ほか：日本輸血学会雑誌. 1988; 34: 11-15
31) Koumegawa J, et al.：Int J Cell Cloning. 1990; 8: 97-106


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)


## 26．製造販売業者等

26.1 製造販売元


**協和キリン株式会社**
東京都千代田区大手町1-9-2

2020年6月改訂（第1版）

貯法：2～8℃に保存
有効期間：24箇月

JF

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873999 |

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

持続型赤血球造血刺激因子製剤
ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）製剤

# ネスプ®注射液 5μg プラシリンジ
# ネスプ®注射液 10μg プラシリンジ
# ネスプ®注射液 15μg プラシリンジ
# ネスプ®注射液 20μg プラシリンジ
# ネスプ®注射液 30μg プラシリンジ
# ネスプ®注射液 40μg プラシリンジ
# ネスプ®注射液 60μg プラシリンジ
# ネスプ®注射液 120μg プラシリンジ
# ネスプ®注射液 180μg プラシリンジ

NESP®INJECTION　PLASTIC SYRINGE

| | 5μg | 10μg | 15μg |
|---|---|---|---|
| 承認番号 | 22500AMX01803 | 22400AMX00921 | 22400AMX00922 |
| 販売開始 | 2014年1月 | 2012年12月 | 2012年12月 |

| | 20μg | 30μg | 40μg |
|---|---|---|---|
| 承認番号 | 22400AMX00923 | 22400AMX00924 | 22400AMX00925 |
| 販売開始 | 2012年12月 | 2012年12月 | 2012年12月 |

| | 60μg | 120μg | 180μg |
|---|---|---|---|
| 承認番号 | 22400AMX00926 | 22400AMX00927 | 22400AMX00928 |
| 販売開始 | 2012年12月 | 2012年12月 | 2012年12月 |

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

## 2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

## 3．組成・性状
### 3.1 組成

| 販売名 | ネスプ注射液5μgプラシリンジ | ネスプ注射液10μgプラシリンジ | ネスプ注射液15μgプラシリンジ | ネスプ注射液20μgプラシリンジ | ネスプ注射液30μgプラシリンジ | ネスプ注射液40μgプラシリンジ | ネスプ注射液60μgプラシリンジ | ネスプ注射液120μgプラシリンジ | ネスプ注射液180μgプラシリンジ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 容量 | 1シリンジ 0.5mL | | | | | | | | |
| 有効成分 | ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） | | | | | | | | |
| | 5μg | 10μg | 15μg | 20μg | 30μg | 40μg | 60μg | 120μg | 180μg |
| 添加剤 | L-メチオニン 0.075mg<br>ポリソルベート 80 0.025mg<br>リン酸二水素ナトリウム水和物 1.19mg<br>等張化剤<br>pH調節剤 | | | | | | | | |

本剤の有効成分ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

### 3.2 製剤の性状

| 販売名 | ネスプ注射液5μgプラシリンジ | ネスプ注射液10μgプラシリンジ | ネスプ注射液15μgプラシリンジ | ネスプ注射液20μgプラシリンジ | ネスプ注射液30μgプラシリンジ | ネスプ注射液40μgプラシリンジ | ネスプ注射液60μgプラシリンジ | ネスプ注射液120μgプラシリンジ | ネスプ注射液180μgプラシリンジ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 色・性状 | 無色澄明の液 | | | | | | | | |
| pH | 6.0～6.4 | | | | | | | | |
| 浸透圧比 | 約1（生理食塩液対比） | | | | | | | | |



®登録商標

## 4．効能又は効果

○腎性貧血
○骨髄異形成症候群に伴う貧血

## 5．効能又は効果に関連する注意

〈腎性貧血〉

5.1 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL(ヘマトクリット値で33%)未満を目安とする。

5.2 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症等)には投与しないこと。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

5.3 IPSS[注)]によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「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、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。[17.1.7参照]

5.5 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。

注)International prognostic scoring system(国際予後スコアリングシステム)

## 6．用法及び用量

〈腎性貧血〉

6.1 血液透析患者

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回20μgを静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回0.33μg/kg(最高20μg)を静脈内投与する。

・エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回15～60μgを静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回15～60μgを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30～120μgを静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回5～60μgを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回10～120μgを静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180μgとする。

6.2 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30μgを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回0.5μg/kg(最高30μg)を皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回10～60μgを皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回5～120μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180μgとする。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

## 7．用法及び用量に関連する注意

〈腎性貧血〉

7.1 貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.2 小児の初回用量

7.2.1 血液透析患者

通常､小児には下表を参考に､ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回5～20μgを静脈内投与する[1)]。

| 体重 | 本剤投与量 |
|---|---|
| 30kg未満 | 5μg |
| 30kg以上40kg未満 | 10μg |
| 40kg以上60kg未満 | 15μg |
| 60kg以上 | 20μg |

7.2.2 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回5～30μgを皮下又は静脈内投与する[1)]。

| 体重 | 本剤投与量 |
|---|---|
| 20kg未満 | 5μg |
| 20kg以上30kg未満 | 10μg |
| 30kg以上40kg未満 | 15μg |
| 40kg以上60kg未満 | 20μg |
| 60kg以上 | 30μg |

7.3 切替え初回用量

以下の患者には下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回3μg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること(小児に対して1回3μg/kgを超える使用経験はない)。

・エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

切替え前1週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週1回から投与を開始する。

・エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者
切替え前2週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2週に1回から投与を開始する。

| 切替え前1週間あるいは2週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計（小児は切替え前2週間） | 本剤投与量 | |
|---|---|---|
| | 成人 | 小児 |
| 3,000IU未満 | 15μg | 10μg |
| 3,000IU | | 15μg |
| 4,500IU | 20μg | 20μg |
| 6,000IU | 30μg | 30μg |
| 9,000IU | 40μg | 40μg |
| 12,000IU | 60μg | 60μg |

7.4 投与量調整
投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。
また、小児に対して1回3μg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること。

成人（皮下投与時）の投与量調整表

| 段階 | 本剤投与量 |
|---|---|
| 1 | 15μg |
| 2 | 30μg |
| 3 | 60μg |
| 4 | 90μg |
| 5 | 120μg |
| 6 | 180μg |

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

| 段階 | 本剤投与量 |
|---|---|
| 1 | 5μg |
| 2 | 10μg |
| 3 | 15μg |
| 4 | 20μg |
| 5 | 30μg |
| 6 | 40μg |
| 7 | 50μg |
| 8 | 60μg |
| 9 | 80μg |
| 10 | 100μg |
| 11 | 120μg |
| 12 | 140μg |
| 13 | 160μg |
| 14 | 180μg |

7.5 投与間隔変更時
7.5.1 本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。
7.5.2 1回あたり180μgを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉
7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.7 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。
7.8 本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること。[17.1.7参照]

## 8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤投与中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑うこと。[11.1.6参照]
8.2 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
〈腎性貧血〉
8.3 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[11.1.5参照]
8.4 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用（血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする）があらわれないように十分注意すること。
腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。
・心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある[2)]。
・保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[3)]。
・2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者（ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[4)]。
8.5 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
8.6 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において、投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.4参照]
8.7 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
8.8 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。こ

のような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

8.9 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を投与する場合には、以下の点を考慮すること。

・水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

・慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

8.10 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。

8.11 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[11.1.5参照]

8.12 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)があらわれないように十分注意すること。[17.1.7参照]

8.13 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度が安定するまでは週1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。

8.14 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。[9.1.2、11.1.4参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

**9.1.1 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者**

観察を十分に行うこと。血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[11.1.1、11.1.7参照]

**9.1.2 高血圧症の患者**

血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがある。[8.6、8.14、11.1.4参照]

**9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者**

**9.1.4 アレルギー素因のある患者**

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット及びウサギ)で胎児・出生児の発育の遅延が報告されている。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

### 9.7 小児等

〈腎性貧血〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 脳梗塞**(0.8%)

[9.1.1参照]

**11.1.2 脳出血**(0.1%)

**11.1.3 肝機能障害、黄疸**(0.1%)

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

**11.1.4 高血圧性脳症**(0.1%未満注))

[8.6、8.14、9.1.2参照]

**11.1.5 ショック、アナフィラキシー**(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(じん麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)があらわれることがある。[8.3、8.11参照]

**11.1.6 赤芽球癆**(頻度不明)

抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避けること。[8.1参照]

**11.1.7 心筋梗塞、肺梗塞**(各0.1%未満注))

[9.1.1参照]

注)発現頻度は特定使用成績調査に基づく。

### 11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 0.5~1%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 循環器 | 血圧上昇(16.2%) | 不整脈 | 狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症 | |
| 皮膚 | | そう痒症、発疹 | | |
| 肝臓 | 肝機能異常(Al-P上昇、γ-GTP上昇、AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇) | | 胆嚢ポリープ | |
| 代謝 | | | 血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症 | |
| 血液 | | 好酸球増多、血小板減少 | リンパ球減少、白血球減少、白血球増多 | |
| 腎臓・泌尿器 | | 腎機能の低下(BUN、クレアチニンの上昇等) | 血尿 | |
| 消化器 | | | 腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎 | |
| 感覚器 | 頭痛、倦怠感 | | めまい、不眠症、味覚異常、感音性難聴 | |
| 眼 | | | 硝子体出血、結膜炎 | |
| その他 | シャント血栓・閉塞、LDH上昇 | | 透析回路内残血、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽 | 熱感・ほてり感 |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注は行わないこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者注)に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある[5,6]。

15.1.2 放射線療法による貧血患者[注)]に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある[6,7]。

15.1.3 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者[注)]に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある[8]。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者[注)]に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある[9]。

注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

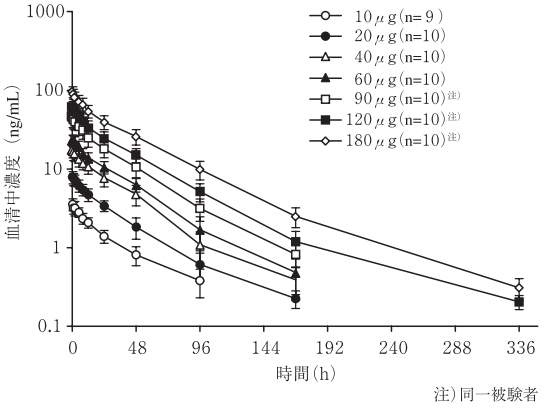
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

(1)慢性腎臓病患者(成人)への静脈内投与

血液透析患者に本剤10～180μgを単回静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。また、AUCは投与量にほぼ比例して増加した[10,11]。




注)同一被験者

血液透析患者に単回静脈内投与したときの
血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

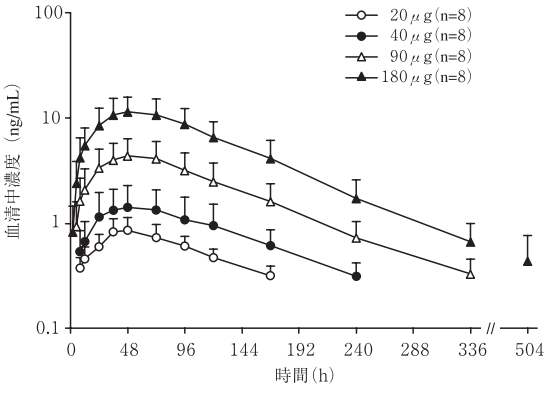
血液透析患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量(μg) | 被験者数 | $AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL (mL/h) | $V_{ss}$ (mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 9 | 125.2±39.3 | 38.59±18.48 | 87.49±28.32 | 3970±826 |
| 20 | 10 | 268.2±56.8 | 34.54±6.42 | 77.21±14.15 | 3330±593 |
| 40 | 10 | 602.8±159 | 32.11±5.44 | 70.13±16.50 | 2851±476 |
| 60 | 10 | 817.6±133.3 | 32.58±5.33 | 75.17±12.28 | 3184±592 |
| 90 | 10 注) | 1465.9±335.4 | 45.37±13.23 | 64.07±13.22 | 2947±623 |
| 120 | 10 注) | 2075.2±419.9 | 48.67±10.02 | 59.85±11.33 | 2962±560 |
| 180 | 10 注) | 3540.9±694.2 | 47.02±6.31 | 52.69±10.83 | 2785±545 |

平均値±標準偏差
注)同一被験者

(2)慢性腎臓病患者(成人)への皮下投与

保存期慢性腎臓病患者に本剤20～180μgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血清中濃度は、投与量にほぼ比例して上昇し、AUCは投与量にほぼ比例して増加した[12]。




保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの
血清中濃度推移(平均値＋標準偏差)

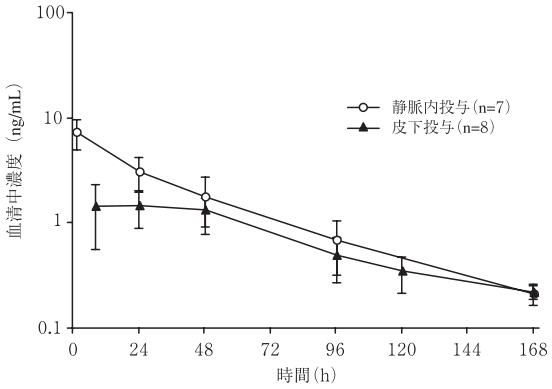
保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量(μg) | 被験者数 | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 8 | 45.0±5.5 | 0.882±0.276 | 137.7±41.3 | 95.61±31.13 |
| 40 | 8 | 52.5±16.9 | 1.521±0.866 | 247.2±104.9 | 98.28±26.86 |
| 90 | 8 | 46.5±4.2 | 4.356±1.964 | 651.6±262.6 | 77.09±34.30 |
| 180 | 8 | 52.5±18.1 | 11.641±4.657 | 1675.4±668.0 | 82.82±16.27 |

平均値±標準偏差

(3)慢性腎臓病患者(小児)への静脈内又は皮下投与

血液透析及び腹膜透析患児に体重別に本剤5～20μgを単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓病患児に体重別に本剤5～20μgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[13]。




慢性腎臓病患児に単回静脈内又は皮下投与したときの
血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

慢性腎臓病患児に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

| 被験者数 | $AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL (mL/h/kg) | $V_{ss}$ (mL/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 7 | 263.7±118.2 | 26.25±9.14 | 1.77±0.74 | 50.7±9.3 |

平均値±標準偏差

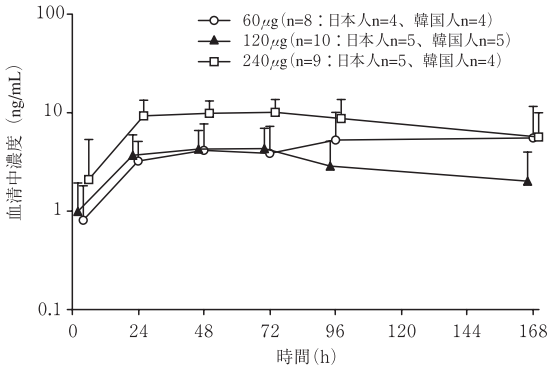
慢性腎臓病患児に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

| 被験者数 | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 8 | 24.47±19.72 | 1.704±0.755 | 141.1±33.4 | 46.73±19.74 |

平均値±標準偏差

(4)骨髄異形成症候群患者への皮下投与

日本人及び韓国人骨髄異形成症候群患者に本剤60～240μgを16週間反復皮下投与したときの初回投与時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。$C_{max}$及び$AUC_{0-t}$は投与量に比例した増加を示さなかった[14]。




日本人及び韓国人骨髄異形成症候群患者に
初回皮下投与したときの血清中濃度推移(平均値＋標準偏差)

日本人及び韓国人骨髄異形成症候群患者に初回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量(μg) | 被験者数(日本人, 韓国人) | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng・h/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 60 | 8 (4,4) | 82.84±58.18 | 7.044±5.149 | 712.7±515.9 |
| 120 | 10 (5,5) | 73.36±52.87 | 5.061±2.271 | 483.8±301.2 |
| 240 | 9 (5,4) | 60.84±27.42 | 11.730±4.116 | 1309.8±543.3 |

平均値±標準偏差

#### 16.1.2 反復投与

(1)慢性腎臓病患者(成人)への静脈内又は皮下投与

血液透析患者に本剤10～60μgを28週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかっ

た。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤10～180μgを反復静脈内投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった[11,15]。
腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤15～180μgを反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった[15]。

(2)慢性腎臓病患者(小児)への静脈内又は皮下投与
慢性腎臓病患児に本剤5～180μgを24週反復静脈内又は皮下投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった[1]。

(3)骨髄異形成症候群患者への皮下投与
日本人及び韓国人骨髄異形成症候群患者に本剤60～240μgを16週間反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度に用量比例性は認められず、いずれの群においても投与期間を通じて顕著な変動は認められなかった[14]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ
保存期慢性腎臓病患者に本剤20～180μgを単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは47.7%であった[16]。

16.3 分布

16.3.1 組織移行性

(1)静脈内投与
雄性ラットに$^{125}$I-ダルベポエチン アルファ0.5μg/kgを単回静脈内投与したとき、甲状腺、血液、血清、骨髄、腎臓、副腎及び脾臓に高い放射能が認められた[17]。

(2)皮下投与
雄性ラットに$^{125}$I-ダルベポエチン アルファ0.5μg/kgを単回皮下投与したとき、甲状腺、血清、血液、骨髄、皮膚、腎臓、胃及び膀胱に高い放射能が認められた[18]。

## 17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎性貧血〉

17.1.1 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験(血液透析患者)
血液透析患者121例(本剤61例、エポエチン アルファ60例)を対象に、本剤(週1回10～60μg)又はエポエチン アルファ(週2～3回750～4,500IU)を適宜増減しながら28週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週1回投与はエポエチン アルファの週2～3回投与と同等の効果を有することが示された[19]。
副作用発現頻度は本剤投与群で21.3%(13/61例)、エポエチン アルファ投与群で11.9%(7/59例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、高血圧増悪8.2%(5/61例)、血圧上昇、動静脈瘻部位合併症及び肝機能異常 各3.3%(2/61例)であった。

17.1.2 国内長期投与試験(血液透析患者)
血液透析患者513例を対象に、本剤を週1回～2週に1回10～120μgの用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は11.0g/dL前後を推移した[20]。
副作用発現頻度は32.4%(166/513例)であった。主な副作用は、高血圧10.3%(53/513例)、血圧上昇5.5%(28/513例)、動静脈瘻部位合併症4.7%(24/513例)、動静脈瘻閉塞2.7%(14/513例)、頭痛1.8%(9/513例)及び脳梗塞1.2%(6/513例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(保存期慢性腎臓病患者)
保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者100例(本剤及びエポエチン アルファ各50例)を対象に、本剤(2週に1回又は4週に1回15～180μg)又はエポエチン アルファ(週1回又は2週に1回3,000～12,000IU)を適宜増減しながら26～28週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の2週に1回又は4週に1回皮下投与はエポエチン アルファの週1回又は2週に1回皮下投与と同等の効果を有することが示された[21]。
副作用発現頻度は本剤投与群で16.0%(8/50例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、血圧上昇及び高血圧 各6.0%(3/50例)であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相長期投与試験(保存期慢性腎臓病患者)
保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者161例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回46～48週間皮下投与した。投与量は、60、90、120又は180μgで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した[22]。
副作用発現頻度は20.5%(33/161例)であった。主な副作用は、高血圧6.8%(11/161例)及び血圧上昇5.0%(8/161例)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(腹膜透析患者)
腹膜透析患者146例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回26～28週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120又は180μgで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した[23]。
各試験の副作用発現頻度は以下のとおりであった。
・国内第Ⅲ相試験(皮下投与)の副作用発現頻度は24.0%(23/96例)であった。主な副作用は、高血圧11.5%(11/96例)、血圧上昇及び好酸球数増加 各2.1%(2/96例)であった。
・国内第Ⅲ相試験(静脈内投与)の副作用発現頻度は20.0%(10/50例)であった。主な副作用は、血圧上昇6.0%(3/50例)及び高血圧4.0%(2/50例)であった。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験(小児慢性腎臓病患者)
小児慢性腎臓病患者31例を対象に、本剤を5～180μgの範囲内で適宜調整し、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では2週に1回又は4週に1回、24週間皮下投与又は静脈内投与、血液透析患者では週1回又は2週に1回、24週間静脈内投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、8週以降はほぼ12.0g/dLで推移した[1]。
なお、副作用の発現は認められなかった。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

17.1.7 国際共同第Ⅱ相試験(骨髄異形成症候群患者)
IPSSによるリスク分類の低リスク又は中間-1リスクに分類され、血清中エリスロポエチン濃度が500mIU(国際単位)/mL以下を示す輸血依存[注1]の骨髄異形成症候群患者52例(日本人31例)を対象に本剤60、120又は240μgを週1回、48週間[注2]皮下投与し、本剤投与開始後16週時点の有効性を評価した[注3]。その結果、有効性評価症例50例のうち、60μg群の17例中11例(64.7%)、120μg群の18例中8例(44.4%)、240μg群の15例中10例(66.7%)に赤血球メジャー反応[注4]又は赤血球マイナー反応[注5]が認められた[14]。
副作用発現頻度は25.0%(13/52例)であった。主な副作用は、葉酸欠乏3.8%(2/52例)であった。[5.4、7.8、8.12参照]

注1)過去112日間で、輸血(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを超えて実施された輸血を除く)していない最長期間が56日未満

注2)240μg群において、本剤投与開始後16週時点で有効性が認められなかった場合は投与中止、その他の投与群においては投与量を増量

注3)目標ヘモグロビン濃度は、血液製剤の使用指針(改定版)(厚生労働省医薬食品局血液対策課、2005年)を参考に10.0g/dLと設定し、9.0～11.0g/dLを維持することを目的に、11.0g/dLを超えた場合には休薬

注4)本剤投与期間中に、連続56日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず、当該期間の最高ヘモグロビン濃度が本剤投与開始時ヘモグロビン濃度に比べて1.0g/dL以上増加

注5)本剤投与期間中の連続56日間の輸血量が本剤投与開始前56日間に比べて50%以上減少

## 18. 薬効薬理

18.1 作用機序
本剤は、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髄造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞(CFU-E)及び前期赤芽球系前駆細胞(BFU-E)由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させる[24](*in vitro*)。

18.2 造血作用
本剤を正常マウス及びラットに静脈内投与したとき、エポエチン アルファと比較してより持続的な赤血球造血作用(ヘモグロビン濃度及び網赤血球数の増加)が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、本剤の静脈内及び皮下投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、本剤は、エポエチン アルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した[24,25]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名
ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)
(Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination))

分子量
約36,000

本質
ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの5箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させたcDNAをチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた165個のアミノ酸残基($C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S_5$；分子量：18,176.59)からなる糖タンパク質

## 20. 取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈ネスプ注射液5μgプラシリンジ〉
0.5mL[10シリンジ]

〈ネスプ注射液10μgプラシリンジ〉
0.5mL[10シリンジ]

〈ネスプ注射液15μgプラシリンジ〉
0.5mL[10シリンジ]
〈ネスプ注射液20μgプラシリンジ〉
0.5mL[10シリンジ]
〈ネスプ注射液30μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ、10シリンジ]
〈ネスプ注射液40μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ、10シリンジ]
〈ネスプ注射液60μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ]
〈ネスプ注射液120μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ]
〈ネスプ注射液180μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ]

## 23．主要文献


1) Hattori M, et al.：Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 634-641
2) Besarab A, et al.：N Engl J Med. 1998; 339: 584-590
3) Singh AK, et al.：N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098
4) Pfeffer MA, et al.：N Engl J Med. 2009; 361: 2019-2032
5) Leyland-Jones B, et al.：J Clin Oncol. 2005; 23: 5960-5972
6) Henke M, et al.：Lancet. 2003; 362: 1255-1260
7) Overgaard J, et al.：J Clin Oncol. 2009; 27: 302s
8) Luksenburg H, et al.：FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004
9) Smith RE Jr, et al.：J Clin Oncol. 2008; 26: 1040-1050
10) 菅朗ほか：腎と透析. 2007; 63: 625-631
11) Uematsu T, et al.：Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007; 38: 331-339
12) 飯野靖彦ほか：腎と透析. 2010; 68: 111-120
13) Uemura O, et al.：Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 932-938
14) 社内資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験（2014年12月18日承認、CTD2.7.6.1）
15) 社内資料：本剤反復投与による薬物動態の検討（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2）
16) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者における皮下投与時のバイオアベイラビリティ（2010年4月16日承認、CTD2.7.1.3）
17) 社内資料：ラットにおける静脈内投与時の組織分布（2007年4月18日承認、CTD2.6.4.4）
18) 社内資料：ラットにおける皮下投与時の組織分布（2010年4月16日承認、CTD2.6.4.4）
19) 保利敬ほか：腎と透析. 2007; 62: 679-691
20) Akizawa T, et al.：Ther Apher Dial. 2007; 11: 220-226
21) 林晃正ほか：腎と透析. 2010; 68: 931-945
22) Akizawa T, et al.：Ther Apher Dial. 2011; 15: 431-440
23) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした本剤の効果（第Ⅲ相）（2010年4月16日承認、CTD2.7.3.3.3.3）
24) 永野伸郎ほか：腎と透析. 2006; 60: 1039-1046
25) 社内資料：腎性貧血モデルラットにおける本剤及びエポエチンアルファ単回皮下投与時の貧血改善効果（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）


## 24．文献請求先及び問い合わせ先


協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）


## 26．製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


**協和キリン株式会社**
東京都千代田区大手町1-9-2

***電子添文（案）は審査段階のものであり、最新の電子添文を参照すること。**

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 873399 |

**貯法：** 2～8℃で保存

**有効期間：** 60 箇月

生物由来製品、処方箋医薬品[注)]
注）注意－ 医師等の処方箋により使用すること

赤血球成熟促進薬

ルスパテルセプト（遺伝子組換え）製剤

# レブロジル皮下注用 25mg
# レブロジル皮下注用 75mg

Reblozyl for S.C. injection

| | 25mg | 75mg |
|---|---|---|
| 承認番号 | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXX |
| 販売開始 | — | — |

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

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

### 3.2 製剤の性状

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

## 4. 効能又は効果

**骨髄異形成症候群に伴う貧血**

## 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 IPSS-R[注)] によるリスク分類の High 及び Very High に対する有効性及び安全性は確立していない。
注）Revised International Prognostic Scoring System（国際予後スコアリングシステム改訂版）

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

## 6. 用法及び用量

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

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

本剤の増量、休薬又は減量基準

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

注）Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

本剤の用量レベル

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

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

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。

8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。［7.1 参照］

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.4 生殖能を有する者

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

### 9.5 妊婦

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

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 11. 副作用

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

### 11.2 その他の副作用

| | 3%以上 | 1～3%未満 | 1%未満 |
|---|---|---|---|
| 消化器 | 悪心 | 下痢、嘔吐 | |
| 神経系 | 頭痛 | 浮動性めまい | 失神寸前の状態 |
| 筋骨格系 | | 筋肉痛、骨痛 | 背部痛、関節痛 |
| 血液 | | 好中球減少症、血小板減少症 | |
| 肝臓 | | ALT 増加、AST 増加 | |
| 腎臓 | | | 血中クレアチニン増加、急性腎障害 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難 | 労作性呼吸困難、肺塞栓症 |
| 循環器 | 高血圧 | | 急性心筋梗塞 |
| 投与部位 | 注射部位反応（紅斑、疼痛、そう痒感、発疹、腫脹） | | |
| 過敏症 | | | 顔面浮腫、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫 |
| その他 | 疲労 | 無力症、そう痒症、疼痛、高尿酸血症 | 末梢性浮腫 |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 1 バイアルあたり 25mg 製剤の場合は 0.68mL、75mg 製剤の場合は 1.6mL の注射用水で溶解し、50mg/mL の濃度とすること。

#### 14.1.2 溶解方法

(1) 注射用水をバイアルに注入後、バイアルを 1 分間静置する。溶解に使用した針及びシリンジは皮下投与に使用しない。

(2) バイアルを 30 秒間緩やかに回転させて、その後バイアルを立てた状態で 30 秒間静置する。粉末が完全に溶解するまで繰り返す。

(3) バイアルを反転させ、反転の状態で 30 秒間緩やかに回転させて、その後バイアルを立てた状態に戻し、30 秒間静置する。同様の操作を更に 7 回繰り返し、バイアル側面に付着した粉末を完全に溶解する。バイアルは振とうせず、激しく撹拌しないこと。

(4) 溶解液は無色～微黄色の澄明又は僅かに乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合には使用しないこと。

(5) 溶解後やむを得ず保存する場合は、常温又は 2～8℃で保存し、常温で保存する場合は 8 時間以内、2～8℃で保存する場合は 24 時間以内に使用すること。2～8℃で保存する場合、投与の 15～30 分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻す。溶解液は凍結させないこと。

14.1.3 患者の体重から算出した必要量をバイアルからシリンジへ抜き取る。残液は廃棄すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部を選び、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。また、1 回につき 1.2mL を超えて投与する場合には、同程度の投与量に分けてシリンジに取り、部位を変えて投与すること。複数回に分けて投与する場合、投与毎に新しい注射針及びシリンジを使用すること。

14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている[1)]。

15.1.2 海外市販後の自発報告において、骨髄異形成症候群患者で、髄外造血巣が認められたとの報告がまれにある。

15.1.3 臨床試験において、高リスク骨髄異形成症候群への進行及び急性骨髄性白血病への移行を含む造血器悪性腫瘍が認められたとの報告がある。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

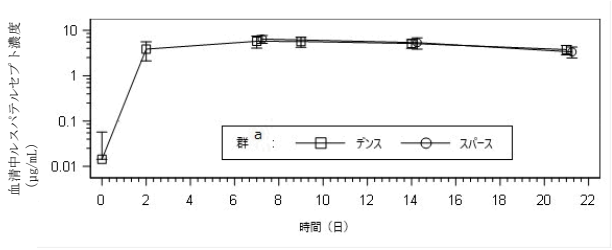
幼若ラット（生後 7 日）を用いた毒性試験において、臨床曝露量の約 3.1 倍に相当する投与量で、造血器悪性腫瘍（リンパ腫、骨髄性白血病、リンパ性白血病）の発生が認められている。また、ラットを用いた次世代に及ぼす影響に関する毒性試験において、臨床曝露量の約 1.1 倍に相当する投与量で、出生児の腎臓に軽微な糸球体腎炎等の組織学的変化が認められている。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人骨髄異形成症候群患者に、本剤1.0mg/kgを開始用量として3週間間隔で皮下投与したときの初回投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）は以下のとおりであった[2)]。




a デンス群（n=9）の検体は、投与前、投与2日後、7日後、9日後、14日後及び21日後に採取した。また、スパース群（n=10）の検体は、投与前、投与7日後、14日後及び21日後に採取した。

日本人骨髄異形成症候群患者における初回の皮下投与後の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

日本人骨髄異形成症候群患者における初回の皮下投与後の薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）

| 投与量 (mg/kg) | Cmax[a] (μg/mL) | Tmax[b] (day) | AUC21d[a,c] (day･μg/mL) |
|---|---|---|---|
| 1.0 (n=9) | 5.713 (29.27) | 7.921 (2.884-13.75) | 94.28 (29.31) |

a 幾何平均値（変動係数%）
b 中央値（最小値-最大値）
c 投与開始から投与後21日までの濃度時間曲線下面積

#### 16.1.2 反復投与

骨髄異形成症候群患者に、本剤0.125～1.75mg/kgを3週間間隔で皮下投与[注)]したとき、ルスパテルセプトは0.125～1.75mg/kgの用量範囲で、線形の薬物動態を示した。また、血清中ルスパテルセプト濃度は3回投与後に定常状態に達し、ルスパテルセプトの累積係数は約1.5であった（外国人データ）[3)]。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 その他

母集団薬物動態解析の結果、鉄キレート剤の併用は、ルスパテルセプトの薬物動態に影響を及ぼさなかった[4)]。

注） 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅱ相試験（ACE-536-MDS-003試験）

赤血球輸血非依存[注1)]で、環状鉄芽球（RS）陽性又は陰性を問わない、IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediateに分類される骨髄異形成症候群患者21例を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討した[5)]。本剤1.0mg/kgを開始用量として3週間間隔で皮下投与し、目標ヘモグロビン濃度（10.0～12.0g/dL）を達成するよう0.45～1.75mg/kgの3週間間隔投与の範囲で調節可能とした[注2)]。主要評価項目である、24週間以内に国際ワーキンググループ2006基準に基づく血液学的改善 - 赤血球反応（赤血球輸血を受けることなく、連続8週間以上、ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5g/dL以上増加）を達成した患者の割合［95%信頼区間］は、47.6%［25.7, 70.2］（10/21例）であった。
副作用発現頻度は、33.3%（7/21例）であった。副作用は、注射部位反応、下痢、口内炎、血中クレアチニン増加、高尿酸血症、高トリグリセリド血症、低リン血症、高血圧、網膜出血及び膀胱炎各4.8%（1/21例）であった。［5.2参照］

注1） 組入れ前16週間に赤血球輸血を受けておらず、かつ組入れ前のヘモグロビン濃度（2回測定の平均値）が10.0g/dL未満の貧血症状を有する患者を対象とした。
注2） 増量は2回目投与以降に実施可能とし、1.33、1.75mg/kgの順で漸増することとした。

#### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-002試験）

赤血球輸血依存[注3)]で、赤血球造血刺激因子製剤の治療歴がなく、RS陽性又は陰性を問わない、IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediateに分類される骨髄異形成症候群[注4)]（環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍を含む）患者356例（日本人患者20例を含む）を対象に、エポエチン　アルファ（遺伝子組換え）（骨髄異形成症候群に伴う貧血に対して国内未承認）を対照として、本剤の有効性及び安全性を比較した[6)]。本剤群では、本剤1.0mg/kgを開始用量として3週間間隔で皮下投与し、目標ヘモグロビン濃度（10.0～12.0g/dL）を達成するよう0.45～1.75mg/kgの3週間間隔投与の範囲で調節可能とした[注5)]。対照群では、エポエチン　アルファ（遺伝子組換え）450IU/kgを開始用量として、1週間間隔で皮下投与し、目標ヘモグロビン濃度（10.0～12.0g/dL）を達成するよう337.5～1,050IU/kgの1週間間隔投与の範囲で調節可能とした。主要評価項目である24週間以内に連続12週間以上の赤血球輸血非依存（赤血球輸血を必要としない状態）を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より1.5g/dL以上増加した患者の割合［95%信頼区間］の中間解析結果は、本剤群で58.5%［50.1, 66.6］（86/147例）、対照群で31.2%［24.0, 39.1］（48/154例）であり、本剤はエポエチン　アルファ（遺伝子組換え）に対して統計学的に有意な改善を示した［共通リスク差（95%信頼区間）26.6（15.8, 37.4）、p<0.0001（Cochran-Mantel-Haenszel検定）］（2022年8月31日データカットオフ）。
副作用発現頻度は、本剤群で30.3%（54/178例）であった。主な副作用は、悪心5.1%（9/178例）、疲労3.9%（7/178例）、呼吸困難及び高血圧各3.4%（6/178例）であった。［5.2参照］

注3） 無作為化前8週間の赤血球輸血量が2～6単位の患者を対象とした。なお、当該赤血球輸血は、赤血球輸血時又は輸血実施前7日以内のヘモグロビン濃度が9.0g/dL以下（貧血症状がある場合）又はヘモグロビン濃度が7.0g/dL以下（貧血症状がない場合）でなければならないとした。また、無作為化前の最後の赤血球輸血実施後のヘモグロビン濃度が11.0g/dL未満の患者を対象とした。
注4） 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者は除外した。
注5） 増量は2回目投与以降に実施可能とし、1.33、1.75mg/kgの順で漸増することとした。

#### 17.1.3 海外第Ⅲ相試験（ACE-536-MDS-001試験）

赤血球輸血依存[注6)]で、赤血球造血刺激因子製剤に対して不応、不耐容又は不適格で、RS陽性[注7)]の、IPSS-Rによるリスク分類のVery low、Low又はIntermediateに分類される骨髄異形成症候群[注8)]［WHO分類改訂第4版（2017年）において定義される環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成

／骨髄増殖性腫瘍に該当する患者を含む］患者 229 例を対象に、プラセボを対照として、本剤の有効性及び安全性を検討した[7]。本剤 1.0mg/kg 又はプラセボを 3 週間間隔で皮下投与し、赤血球輸血量の変化[注9)]等に基づいて 0.45～1.75mg/kg の 3 週間間隔投与の範囲で調節可能とした[注10)]。主要評価項目である 24 週間以内に連続 8 週間以上の赤血球輸血非依存（赤血球輸血を必要としない状態）を達成した患者の割合［95%信頼区間］は、本剤群で 37.9%［30.2, 46.1］（58/153 例）、プラセボ群で 13.2%［6.5, 22.9］（10/76 例）であり、本剤はプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した［共通リスク差（95%信頼区間）24.6（14.5, 34.6）、p<0.0001（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）］（2018 年 5 月 8 日データカットオフ）。
副作用発現頻度は、本剤群で 46.4%（71/153 例）であった。主な副作用は、悪心 7.2%（11/153 例）、疲労 5.9%（9/153 例）、筋肉痛 5.2%（8/153 例）、頭痛 4.6%（7/153 例）、ALT 増加 3.9%（6/153 例）及び下痢 3.3%（5/153 例）であった。［5.2 参照］

注 6） 無作為化前 16 週間において、①平均赤血球輸血量が 8 週間あたり 2 単位以上、②連続 8 週間無輸血の期間がないこと、及び③赤血球輸血前 7 日以内のヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 以下を満たす患者を対象とした。

注 7） 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 陰性と定義した。

注 8） 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者は除外した。

注 9） 直近の 6 週間で 1 単位以上の赤血球輸血を実施した場合等は増量し、ヘモグロビン濃度が 11.5g/dL 以上の場合は、11g/dL 以下になるまで休薬、ヘモグロビン濃度が 3 週間で 2g/dL 以上の上昇を認めた場合等は減量した。

注 10） 増量は 2 回目投与以降に実施可能とし、1.33、1.75mg/kg の順で漸増することとした。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ルスパテルセプトは、ヒトアクチビン受容体 IIB の細胞外ドメイン配列を、ヒト免疫グロブリン（Ig）G1 の Fc 領域に融合した組換え糖タンパクである。ルスパテルセプトは、トランスフォーミング増殖因子（TGF）-β スーパーファミリーと結合し、アクチビン受容体を介した下流のシグナル伝達経路を阻害することで、造血幹細胞から赤血球への分化過程の後期段階における分化を促進し、成熟した赤血球数の増加を誘導すると考えられている[8)]。

### 18.2 赤血球増加作用

ルスパテルセプトをマウスに反復皮下投与したとき、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の増加が認められた[8)]。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ルスパテルセプト（遺伝子組換え）
Luspatercept (Genetical Recombination)

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

## 20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

## 21. 承認条件

## 22. 包装

**〈レブロジル皮下注用 25mg〉**
1 バイアル
**〈レブロジル皮下注用 75mg〉**
1 バイアル

## 23. 主要文献


1) 社内資料：免疫原性（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.4）
2) 社内資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.10.1）
3) 社内資料：Low 又は Intermediate-1 リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とした海外第Ⅱ相用量設定・拡大試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2）
4) 社内資料：鉄キレート療法併用の影響（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.5.8）
5) 社内資料：ACE-536-MDS-003 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.3）
6) 社内資料：ACE-536-MDS-002 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.2）
7) 社内資料：ACE-536-MDS-001 試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.1）
8) Suragani RN, et al. : Nat Med. 2014;20:408-414.


## 24. 文献請求先及び問い合わせ先


ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町 1-2-1
（TEL）0120-093-507


## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元


ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町 1-2-1

# 1 効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する注意（案）、及びその設定根拠

## 1.1 効能又は効果（案）

| |
|---|
| 骨髄異形成症候群に伴う貧血 |

### 1.1.1 効能又は効果（案）の設定根拠

luspatercept は増殖分化因子 11（GDF11）等の特定のトランスフォーミング増殖因子-β（TGF-β）スーパーファミリーリガンドを捕捉する遺伝子組換え融合タンパク質であり、これらのリガンドにより惹起される suppressor of mothers against decapentaplegic（Smad）2/3 シグナル伝達を阻害する。本作用に基づき、骨髄内の後期赤血球前駆細胞の増殖及び分化を介して赤血球成熟を促進し、正常な赤血球産生能を回復させることで、骨髄異形成症候群（MDS）での無効造血が原因の貧血に効果を発揮する。

本剤の効能又は効果は、MDS 患者を対象とした ACE-536-MDS-001 試験（以下、MDS-001 試験）、ACE-536-MDS-002 試験（以下、MDS-002 試験）及び ACE-536-MDS-003 試験（以下、MDS-003 試験）の成績に基づき設定した。

MDS-001 試験は、赤血球輸血を必要とし、国際予後判定システム改訂版（IPSS-R）で Very Low、Low 又は Intermediate にリスク分類される（以降、低リスクと表記する）、環状鉄芽球を有する MDS 患者を対象とし、luspatercept の有効性及び安全性を検討した海外第 3 相試験である。赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に不応、不耐容又は不適格な患者での、赤血球輸血依存状態からの離脱効果について、プラセボに対する優越性を検証した。MDS-001 試験で、ESA 治療に不応、不耐容又は不適格な、赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者に対して luspatercept を投与した結果、luspatercept はプラセボと比較して臨床的に意義のある輸血依存性の改善を早期に示し、その効果は持続的であった。主要評価項目［Week 1～Week 24 の期間で 8 週間以上の赤血球輸血非依存性（RBC-TI）］及び階層的検定を実施した重要な副次評価項目を達成し、プラセボに対する luspatercept の優越性が検証された。

MDS-001 試験に日本は参加していないが、国内外で MDS の診断及び治療体系に大きな差がないこと、MDS-003 試験等の結果から luspatercept の薬物動態に大きな国内外差がなかったこと、MDS-002 試験の成績について国内外で類似した傾向が認められたことから、MDS-002 試験と同様の地域で実施された MDS-001 試験の対象集団に対しても、日本人での有効性は期待でき安全性は許容可能であると考えられる。また、MDS-001 試験では環状鉄芽球を有する患者を対象としたため、環状鉄芽球を有さない患者が組み入れられなかったものの、A536-05 試験で ESA による治療歴があり環状鉄芽球を有さない被験者での結果から、ESA による治療歴があり環状鉄芽球を有さない患者でも同様に、luspatercept 投与による有効性は期待でき安全性は許容可能であると考える【モジュール 2.7.3.2.5、モジュール 2.7.4.5.1.3.3】。



Approved v2.0

MDS-002 試験は、ESA による治療歴がない、赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者を対象として、luspatercept の有効性及び安全性を検討した国際共同第 3 相試験である。MDS-001 試験では ESA に不応、不耐容又は不適格な患者を対象としたのに対し、MDS-002 試験では ESA による治療歴がない血清エリスロポエチン（sEPO）値が 500 U/L 未満の患者を対象とし、組入れ基準で環状鉄芽球の有無は問わなかった。ヘモグロビン（Hgb）値の上昇を伴う赤血球輸血依存状態からの離脱効果、赤血球反応等について、エポエチンアルファに対する優越性を検証した。MDS-002 試験で、ESA 治療歴がない赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者に luspatercept を投与した結果、luspatercept は標準治療薬である ESA のエポエチンアルファと比較して臨床的に意義のある輸血依存性の改善を早期に示し、その効果は持続的であった。主要評価項目（Week 1～Week 24 の期間で Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う 12 週間以上の RBC-TI）及び階層的検定を実施した重要な副次評価項目を達成し、エポエチンアルファに対する luspatercept の優越性が検証された。

MDS-002 試験には、日本人被験者が組み入れられた。日本人被験者での部分集団解析の結果、日本人被験者数は限られているが、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で全体集団の成績と同程度であり、luspatercept 群はエポエチンアルファ群を上回った。日本人集団と全体集団の有効性の成績に一貫した傾向がみられたことから、MDS-002 試験の対象集団に対して日本人での有効性は期待できる。

MDS-003 試験は赤血球輸血を必要としない日本人の低リスク MDS 患者を対象として、luspatercept の有効性、薬物動態及び安全性を検討した単群国内第 2 相試験である。MDS-003 試験では MDS-001 試験及び MDS-002 試験とは異なり、赤血球輸血を必要としない貧血を有する低リスクの MDS 患者を対象とした。環状鉄芽球の有無、ESA による治療歴の有無は問わなかった。del (5q)細胞遺伝学的異常を伴う MDS 患者を組入れ対象に含めた。MDS-003 試験で、主要評価項目とした Week 1～Week 24 の期間で血液学的改善 - 赤血球反応（HI-E）を達成した被験者の割合は閾値の治療反応割合を大きく超え、赤血球輸血を必要としない低リスク MDS 患者に対する臨床的に意味のある赤血球反応の改善が確認され、その効果は持続的であった。副次評価項目でも、主要評価項目での結果と同様かそれ以上に高い反応割合を得ることができた。

安全性は、MDS-001 試験及び MDS-002 試験の結果から、注目すべき有害事象のうち高血圧の発現割合は、lusptercept 群で対照群に比べ高かったものの、luspatercept の投与中止及び減量に至った事象は少なく、降圧薬により管理可能であった。その他の注目すべき有害事象の発現割合は対照群（プラセボ又はエポエチンアルファ）と同程度又は大きな違いはなかった。また、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象についても、対照群と発現割合は同程度であった。MDS-002 試験の日本人集団の結果は、全体集団の結果と大きく異ならず、日本人集団に特有の安全性の懸念は認められなかった。また、MDS-003 試験で認められた安全性プロファイルは、上述した MDS-001 試験及び MDS-002 試験と大きく異なるものではなかった。



Approved v2.0

環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN-RS-T）については、MDS-001 試験では試験の組入れ時には WHO 分類で MDS/MPN-RS-T が正式な病型とされていなかったものの、該当する患者の組入れが可能であった。そのため、米国の承認審査の過程で MDS/MPN-RS-T に関するサブグループ解析をレトロスペクティブに行った[1,2]。その結果、WHO 2016 年基準で MDS/MPN-RS-T に分類される被験者は、MDS-001 試験に 23/229 例（luspatercept 群: 14 例、プラセボ群: 9 例）が組み入れられていた。luspatercept 群では、MDS/MPN-RS-T の 9/14 例（64.3%）が主要評価項目である RBC-TI を達成したのに対し、プラセボ群で RBC-TI を達成した被験者は 2/9 例（22.2%）であった（オッズ比 11.3、95% CI: 1.19～106.12、P = 0.028）。その他の有効性の評価項目のサブグループ解析の結果も踏まえ、MDS/MPN-RS-T に対する luspatercept の臨床的ベネフィットが示された。安全性は特段の懸念は示されなかった。そのため、海外の低リスク MDS に対する luspatercept の適応症には MDS/MPN-RS-T も含まれることとなった。MDS-002 試験では、MDS/MPN-RS-T と診断された被験者は 5 例（luspatercept 群: 1 例、エポエチンアルファ群: 4 例）組み入れられた。luspatercept 群に割り付けられた 1 例はデータカットオフ日時点でサイクル 2（Week 4）の投与を終え、主要評価項目の中間解析の対象（24 週間の投与を完了又は早期中止した被験者）には含まれなかった。MDS-003 試験では、MDS/MPN-RS-T と診断された被験者は組み入れられなかった。

以上より、luspatercept は、MDS 患者に対して、高い有効性を示し、安全性も管理可能であることが示された。そのため、本申請で申請する効能又は効果としては、「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」とすることが妥当であると判断し、製造販売承認申請を行った。審査の過程で、医薬品医療機器総合機構の指示を受け、本剤の効能又は効果（案）1.1 項のとおりとした。

## 1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

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



Approved v2.0

### 1.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

**5.1**

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate にリスク分類される MDS 患者を対象とした。High 及び Very High にリスク分類される患者は対象としていないことから設定した。

**5.2**

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

なお、上述のように、審査の過程で 1.1 項の効能・効果（案）から MDS/MPN-RS-T を削除したが、1.1.1 項に示したように、MDS/MPN-RS-T にも luspatercept の有効性は期待でき、本剤の投与対象に MDS/MPN-RS-T に伴う貧血も含まれる。臨床成績の項に MDS/MPN-RS-T 患者が臨床試験に組み入れられていた旨を明記した。

## 2 用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）、及びその設定根拠

### 2.1 用法及び用量（案）

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

### 2.1.1 用法及び用量（案）の設定根拠

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験のいずれの試験でも、luspatercept の用法・用量は、開始用量を 1.0 mg/kg とし、3 週間に 1 回皮下（Q3W SC）投与とした。1.33 mg/kg 又は 1.75 mg/kg に漸増できることとした。

**投与レジメン**

luspatercept の推奨投与方法は、体重換算用量での投与とした。MDS 患者を対象とした母集団 PK 解析で、体重は luspatercept のクリアランス及び分布容積の統計学的に有意な共変量であることが示された【モジュール 2.7.2.3.1.4.1】。また、曝露－反応（E-R）解析から luspatercept の血清中曝露量の増加に伴い、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は増加することはなかった【モジュール 2.7.2.3.3.1、2.7.2.3.3.2】。

luspatercept の投与間隔は Q3W と設定した。閉経後の健康女性を対象とした第 1 相試験である A536-02 試験の PK 解析から、luspatercept の吸収及び排泄は緩徐であり、Tmax が約 1 週間、$T_{1/2}$ が約 2 週間であることが示された【モジュール 2.7.2.2.1】。したがって、Q3W 投与で、投与間隔終了時の濃度が Cmax の約 50%を維持すると想定された。そのため、第 2 相試験及び第 3 相試験は、luspatercept



Approved v2.0

の投与間隔は Q3W を選択した。用量設定試験である第 2 相試験の A536-03 試験では、luspatercept は Q3W のレジメンで投与され、その結果、Hgb 値の上昇が十分に維持されていることが示された【モジュール 2.7.2.2.2.2.1】。なお、ヒト投与の Q3W 投与の場合のトラフ濃度は、非臨床 in vitro の薬効評価では GDF 11 に結合する luspatercept の解離定数（Kd）（0.71 nM）又は GDF 11 を介するシグナル伝達を阻害する luspatercept の 50%阻害濃度（IC50）（7.1 ng/mL）を大きく上回っており、投与間隔を Q3W とすることは適切であると考える【モジュール 2.4.2.1.3】。さらに、主要な試験である MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で、体重換算用量で Q3W 投与のレジメンで投与した結果、luspatercept の有効性が確認され、安全性上も重大な懸念は見いだされなかった。

**開始用量及び用量漸増**

luspatercept の推奨開始用量は 1.0 mg/kg を Q3W 投与とした。開始用量とした 1.0 mg/kg を 3 週間間隔で 2 回以上連続投与し、十分な効果がみられない場合には 1.33 mg/kg に増量、1.33 mg/kg を 3 週間間隔で 2 回以上投与し、十分な効果がみられない場合には更に最大 1.75 mg/kg に増量することができるとした。

第 2 相用量設定試験の A536-03 試験及びその継続投与試験である A536-05 試験から得られた有効性、安全性、薬物動態及び薬力学データに基づいて、この開始用量及び用量漸増の範囲を選択し、第 3 相試験である MDS-001 試験を実施した。MDS-001 試験の治験実施計画書作成時点で、第 2 相試験の予備的な成績から、luspatercept 1.75 mg/kg までの用量で概ね忍容性が良好であることが示された。さらに、A536-05 試験で長期投与時（17 サイクル以上）に新たな安全性の懸念は認められなかった。また、赤血球反応及び赤血球輸血非依存性を示した被験者の割合は、luspatercept 0.125 mg/kg～0.5 mg/kg Q3W 投与の被験者と比較し、luspatercept 0.75 mg/kg～1.75 mg/kg Q3W 投与の被験者の方が高かった。

MDS 患者の薬物動態解析の結果から、0.125 mg/kg から 1.75 mg/kg の用量範囲で、luspatercept の血清中 Cmax 及び AUC はほぼ用量比例性を示し、定常状態での AUC の個体間変動は 38%であった【モジュール 2.7.2.2.2.1.2】。用量を 1.0 mg/kg から 1.75 mg/kg に増量可能とすることにより、個々の患者の状態に応じて、有効曝露量を得られる可能性が高いと考える。また、用量を増量していない被験者のみの E-R 解析結果から、RBC-TI 及び HI-E（又は mHI-E）の評価項目の治療反応が得られる割合は luspatercept の血清中曝露量が高いほど高かった。一方、用量を増量した被験者も含めた E-R 解析では、第 3 相試験である MDS-001 試験で選択した漸増レジメンでの血清中曝露量の範囲で反応はほぼプラトーに達することが示唆された【モジュール 2.7.2.2.6】。

MDS-001 試験では、Week 1～Week 48 の期間に RBC-TI を 8 週間以上達成した治療反応例のうち、68%は開始用量 1.0 mg/kg で初回反応が得られ、治療反応例の 35%は治療期全体で 1.0 mg/kg 以下を維持した。また、治療反応例の 42%（29/69 例）が、試験の特定の時点で赤血球輸血が必要となったことにより、最終的に用量を 1.75 mg/kg に増量した。用量漸増（1.33 及び 1.75 mg/kg）により、最



Approved v2.0

初の反応が17%以上増加し、一連の治療反応エピソード及びRBC-TIの持続性に寄与した【モジュール2.7.2.2.4.3.1】。

luspatercept の血清中曝露量の増加により Hgb 及び RBC-TI 及び HI-E などの有効性が高まる一方、安全性と血清中 luspatercept 曝露量を検討した E-R 解析の結果から、グレード 3 以上の TEAE の発現割合が上昇することはなく、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された【モジュール2.7.2.2.7】。良好なベネフィット・リスクプロファイルに加えて、血清中曝露量の中等度のばらつき及び赤血球系の不均一な反応が認められることから、用量漸増／反応レジメン（1.0 mg/kg～1.75 mg/kg）は、個々の患者にとって望ましいHgb値を達成するとともに、Hgb値の急激な上昇及び高用量への不必要な曝露を抑制することを支持するものである。

さらに、主要な試験である MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で、この開始用量及び漸増レジメンで試験を実施し、主要評価項目及び副次評価項目の結果からMDS患者の貧血改善に対する luspatercept の有効性が確認され、安全性上も重大な懸念は見いだされなかった。

また、日本人被験者にこの開始用量及び漸増レジメンで投与した結果、luspatercept の有効性が確認され、安全性上も重大な懸念は見いだされなかった。MDS-002 試験には日本人被験者が組み入れられ、日本人被験者の部分集団解析の結果、全体集団と一貫した有効性の成績が示され安全性上の重大な懸念は認められなかった。輸血を必要としない日本人の低リスク MDS 患者を対象とした MDS-003 試験では、MDS-001 試験と同様の用法・用量を選択した。luspatercept は免疫グロブリン G1（IgG1）融合タンパク質であり、その異化は通常のタンパク質分解経路を介して生じると予測され、luspatercept の消失に人種差は関与しないと考えられること、血清中曝露量は 0.125 mg/kg～1.75 mg/kg の用量範囲で概ね線形性を示し、標的介在性の消失は認められていないこと、体重換算で投与されることから、海外第 3 相試験と同一のレジメンを選択した。その結果、輸血を必要としない日本人の低リスク MDS 患者で luspatercept の有効性が確認され、安全性上も許容できない問題は示されなかった。



Approved v2.0

## 2.2 用法及び用量に関連する注意（案）

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

本剤の増量、休薬又は減量基準

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

注）Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

本剤の用量レベル

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

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



Approved v2.0

### 2.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

審査の過程で、2.2 項に示したとおり、減量時の用量レベルに 0.45 mg/kg を追加して、減量時の用量レベルを-1 から-4（ 0.8 mg/kg、0.6 mg/kg、0.45 mg/kg、投与中止）まで設定し、記載整備を行った。

**7.1**

**用量レベル及び漸増基準**

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験のいずれの試験でも、開始用量を 1.0 mg/kg とし、2 サイクル以上同一の用量を投与した後に、1 用量単位ずつ漸増可能とした。この漸増レジメンで、いずれの試験でも luspatercept の高い有効性が確認され、安全性は許容可能であることが示された。本剤の投与にて十分な効果が得られていないと考えられる場合には、個々の患者の状態に応じて増量が必要であることから、臨床試験の増量規定及び本剤の企業中核データシート（CCDS）での増量基準に基づき、輸血非依存の患者の状況を加味し漸増基準及びその用量レベルを設定した。

**過度の Hgb 増加を管理するための用量調節基準**

MDS-001 試験では、過度の Hgb 値上昇を避けるために、治験実施計画書に以下の基準を設けた。

- 前回の投与サイクルと比較した投与前の Hgb 値の変化が 2 g/dL 以上であり、かつ輸血による影響がない場合（最後の赤血球輸血後 14 日を超える、又は次回の赤血球輸血まで 3 日以内の Hgb 値）、投与量を約 25%減量する。
- 投与前の Hgb 値が 11.5 g/dL 以上で、輸血による影響がない場合、Hgb 値が 11 g/dL 以下になるまで休薬する。

MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、以下の用量調節基準を設けて試験を実施した。

- 投与前の Hgb 値が 12.0 g/dL 以上の場合は、11.0 g/dL 未満になるまで休薬する。投与前の Hgb 値は赤血球輸血による影響がないこと（最後の赤血球輸血後 14 日を超える、又は次回の赤血球輸血まで 3 日以内の Hgb 値とし、休薬中は、Hgb 値を週 1 回確認すること）。
- 前回の投与前と比較して Hgb 値の上昇が 2 g/dL を上回り、かつ輸血による影響がない場合（最後の赤血球輸血後 14 日を超える、又は次回の赤血球輸血まで 3 日以内の Hgb 値）には、1 用量レベル漸減する。

この基準に基づき、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で過度の Hgb 値の上昇を管理できたことから、上記の用量調節の基準を設定した。MDS-002 試験では、Hgb 値の 2 g/dL 以上の上昇により減量に至った被験者の割合は低かった（5.1%）。したがって、段階的な用量漸減（1 ステップあたり、25%の用量レベルの減量）は急激な Hgb 値の上昇を制御するのに適切であると考えた。

必要以上の造血作用の目安は、本剤の CCDS、米国添付文書及び欧州製品概要、並びに MDS-001 試験の基準に準じて設定した。



Approved v2.0

**副作用発現時の休薬・減量基準**

米国及び欧州の添付文書、並びに臨床試験では、毒性による用量調節基準を設けている。審査の過程で再考した結果、臨床試験で設定した毒性による用量調節基準に従い副作用発現時の休薬・減量の目安を追加設定した。

**7.2**

本剤が漫然と投与されないよう、患者のベネフィット・リスクの観点から、本剤の CCDS に基づき設定した。



Approved v2.0

## 引用文献

[1] Komrokji RS, Platzbecker U, Fenaux P, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, et al. Efficacy and Safety of Luspatercept Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): A Retrospective Analysis from the MEDALIST Study. Blood 2020;136 (Supplement 1): 13-5.

[2] REBLOZYL (FDA Application Review Files). 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761136Orig2s000TOC.cfm

# 1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。 |
| 8. 重要な基本的注意<br>8.1 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。<br>8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。［7.1 参照］ | 8.1 本剤は骨髄異形成症候群の患者に使用されるため、適正使用の観点から設定した。<br>8.2 本剤投与中は必要以上のヘモグロビン濃度の上昇に十分に注意し、適切にヘモグロビン濃度に応じて投与量を検討する必要があることから設定した。 |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意<br>9.4 生殖能を有する者<br>妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ | 動物実験において、ラットの雌に受胎能等への影響が認められたことから、本剤の CCDS 及び非臨床試験成績に基づき設定した。 |
| 9.5 妊婦<br>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）でルスパテルセプトの胎児への移行が認められ、ラット及びウサギで臨床曝露量の約 5.0 倍（ラット）又は 11.7 倍（ウサギ）に相当する投与量で、胚・胎児発生への影響（吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、同腹児数の減少及び骨格変異の発現頻度増加）が認められている。［9.4 参照］ | 動物実験において、胚・胎児発生への影響が認められたことから、本剤の CCDS 及び非臨床試験成績に基づき設定した。 |
| 9.6 授乳婦<br>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、動物実験（ラット）で本剤の乳汁中移行が認められている（乳汁中濃度/血清中濃度比：0.06～0.17）。 | 動物実験において、乳汁中移行が認められたことから、非臨床試験成績に基づき設定した。 |
| 9.7 小児等<br>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 | 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。 |



Approved v2.0

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 11. 副作用<br>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。<br>11.2 その他の副作用 | 臨床試験成績及び本剤の CCDS に基づき設定した。<br>副作用の発現頻度は、国内第 2 相試験（ACE-536-MDS-003）、国際共同第 3 相試験（ACE-536-MDS-002）及び海外第 3 相試験（ACE-536-MDS-001）を統合した結果に基づき記載した。<br>なお、審査の過程で、腎機能障害及び血栓塞栓症の関連事象を追加し、注意喚起することとした。 |

| | 3%以上 | 1～3%未満 | 1%未満 |
|---|---|---|---|
| 消化器 | 悪心 | 下痢、嘔吐 | |
| 神経系 | 頭痛 | 浮動性めまい | 失神寸前の状態 |
| 筋骨格系 | | 筋肉痛、骨痛 | 背部痛、関節痛 |
| 血液 | | 好中球減少症、血小板減少症 | |
| 肝臓 | | ALT 増加、AST 増加 | |
| 腎臓 | | | 血中クレアチニン増加、急性腎障害 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難 | 労作性呼吸困難、肺塞栓症 |
| 循環器 | 高血圧 | | 急性心筋梗塞 |
| 投与部位 | 注射部位反応（紅斑、疼痛、そう痒感、発疹、腫脹） | | |
| 過敏症 | | | 顔面浮腫、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫 |
| その他 | 疲労 | 無力症、そう痒症、疼痛、高尿酸血症 | 末梢性浮腫 |



Approved v2.0

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 14. 適用上の注意<br>14.1 薬剤調製時の注意<br>14.1.1 本剤 1 バイアルあたり 25mg 製剤の場合は 0.68mL、75mg 製剤の場合は 1.6mL の注射用水で溶解し、50mg/mL の濃度とすること。<br>14.1.2 溶解方法<br>(1) 注射用水をバイアルに注入後、バイアルを 1 分間静置する。溶解に使用した針及びシリンジは皮下投与に使用しない。<br>(2) バイアルを 30 秒間緩やかに回転させて、その後バイアルを立てた状態で 30 秒間静置する。粉末が完全に溶解するまで繰り返す。<br>(3) バイアルを反転させ、反転の状態で 30 秒間緩やかに回転させて、その後バイアルを立てた状態に戻し、30 秒間静置する。同様の操作を更に 7 回繰り返し、バイアル側面に付着した粉末を完全に溶解する。バイアルは振とうせず、激しく撹拌しないこと。<br>(4) 溶解液は無色～微黄色の澄明又は僅かに乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子が認められた場合には使用しないこと。<br>(5) 溶解後やむを得ず保存する場合は、常温又は 2～8℃で保存し、常温で保存する場合は 8 時間以内、2～8℃で保存する場合は 24 時間以内に使用すること。2～8℃で保存する場合、投与の 15～30 分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻す。溶解液は凍結させないこと。<br>14.1.3 患者の体重から算出した必要量をバイアルからシリンジへ抜き取る。残液は廃棄すること。<br>14.2 薬剤投与時の注意<br>14.2.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部を選び、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。また、1 回につき 1.2mL を超えて投与する場合には、同程度の投与量に分けてシリンジに取り、部位を変えて投与すること。複数回に分けて投与する場合、投与毎に新しい注射針及びシリンジを使用すること。<br>14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。 | 本剤の組成・性状及び CCDS に基づいて設定し、薬剤調製時及び薬剤投与時に必要な注意事項を記載した。 |
| 15. その他の注意<br>15.1 臨床使用に基づく情報<br>15.1.1 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。<br>15.1.2 海外市販後の自発報告において、骨髄異形成症候群患者で、髄外造血巣が認められたとの報告がまれにある。<br>15.1.3 臨床試験において、高リスク骨髄異形成症候群への進行及び急性骨髄性白血病への移行を含む造血器悪性腫瘍が認められたとの報告がある。 | 15.1.1 臨床試験において、抗ルスパテルセプト抗体の発現が報告されていることから、本剤の CCDS 及び臨床試験成績に基づき設定した。<br>15.1.2 海外市販後の自発報告において、骨髄異形成症候群患者で髄外造血巣の報告があったことから設定した。<br>15.1.3 臨床試験において、高リスク骨髄異形成症候群への進行及び急性骨髄性白血病への移行 |



Approved v2.0

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
| --- | --- |
| 15.2　非臨床試験に基づく情報<br>幼若ラット（生後 7 日）を用いた毒性試験において、臨床曝露量の約 3.1 倍に相当する投与量で、造血器悪性腫瘍（リンパ腫、骨髄性白血病、リンパ性白血病）の発生が認められている。また、ラットを用いた次世代に及ぼす影響に関する毒性試験において、臨床曝露量の約 1.1 倍に相当する投与量で、出生児の腎臓に軽微な糸球体腎炎等の組織学的変化が認められている。 | を含む造血器悪性腫瘍の報告があったことから設定した。<br>15.2 動物実験において、造血器悪性腫瘍の発生及び出生児の腎臓の有害所見が認められたことから、本剤の CCDS 及び非臨床試験成績に基づき注意喚起を設定した。 |



Approved v2.0

## 1 国内の一般的名称（JAN）

令和 4 年 12 月 16 日付薬生薬審発 1216 第 4 号により通知された。

**医薬品一般的名称**

登録番号：304-1-B7

JAN（日本名）ルスパテルセプト（遺伝子組換え）

JAN（英　名）Luspatercept (Genetical Recombination)

**本質**

（日本名）

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．

（英　名）

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.

## 2 国際一般名（INN）

**INN**

luspatercept

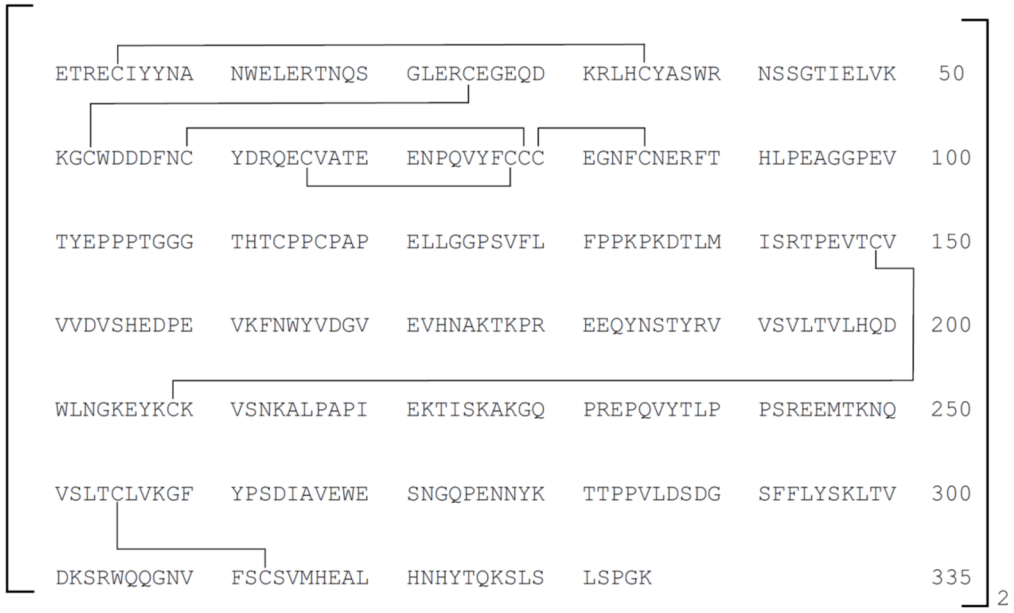
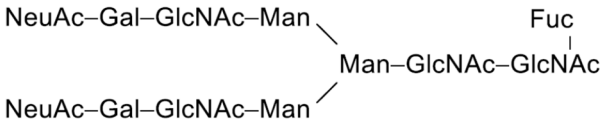
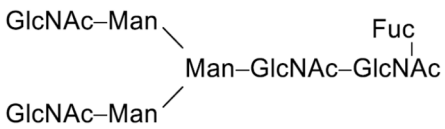
**INN 収載誌**

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances（INN）, WHO Drug Information Vol. 28, No.3, 2014, List 72 (p.403)



Approved v1.0

# 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | 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． |
| 構造式 | アミノ酸配列及びジスルフィド結合<br><br><br>K335：部分的プロセシング；N18，N41，N185：糖鎖結合；T101, T107, T111, T113：推定糖鎖結合<br>C114－C114，C117－C117：サブユニット間ジスルフィド結合<br><br>主な糖鎖の推定構造<br>N18，N41<br><br><br><br>N185<br><br><br><br>T101，T107，T111，T113 |



Approved v2.0

<table>
<tr><td></td><td>NeuAc<br>|<br>NeuAc–Gal–GalNAc<br><br>$C_{3350}H_{5070}N_{906}O_{1044}S_{38}$（タンパク質部分，2 量体）<br>単量体　$C_{1675}H_{2537}N_{453}O_{522}S_{19}$</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>骨髄異形成症候群に伴う貧血</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び<br>有効成分・分量</td><td>原薬：ルスパテルセプト（遺伝子組換え）<br>製剤：レブロジル皮下注用 25mg（1 バイアル中ルスパテルセプト（遺伝子組換え）37.5mg 含有）、レブロジル皮下注用 75mg（1 バイアル中ルスパテルセプト（遺伝子組換え）87.5mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>概略の致死量 (mg/kg)</th><th>皮下</th><th>静脈内</th></tr>
<tr><td>ラット　雌雄<br>サル　雌雄</td><td>＞60<br>＞30</td><td>（検討せず）<br>＞10</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間、<br>投与経路</th><th>投与量<br>(mg/kg)</th><th>無毒性量<br>(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 ヵ月間<br>Q2W、皮下</td><td>6、20、60</td><td>＜6</td><td>≧6：赤血球量増加、心臓及び肺の重量減少、副腎の壊死・うっ血、肝臓の壊死、胃腺部の鉱質沈着、胸腺のうっ血、腎臓の膜性増殖性糸球体腎炎</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>3 ヵ月間<br>Q2W、皮下</td><td>1、3、15</td><td>＜1</td><td>≧1：副腎の壊死・うっ血、腎臓の膜性増殖性糸球体腎炎<br>≧3：赤血球量増加、心臓及び肺の重量減少</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>1 ヵ月間<br>Q2W、皮下及び静脈内</td><td>0.4、2、10、30（皮下）<br>10（静脈内）</td><td>30（皮下）<br>10（静脈内）</td><td>≧0.4（皮下）：赤血球量増加<br>10（静脈内）：赤血球量増加</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>3 ヵ月間<br>Q2W、皮下</td><td>1、6、30</td><td>1</td><td>≧1：赤血球量増加、腎臓の膜性増殖性糸球体腎炎<br>≧6：BUN 及びクレアチニン増加</td></tr>
</table></td></tr>
</table>



Approved v2.0

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 30：腎間質の線維化及び出血 |
| | サル | 6ヵ月間<br>Q2W、皮下 | 0.3、1、6 | 0.3 | ≧0.3：赤血球量増加<br>≧1：腎臓の膜性増殖性糸球体腎炎<br>6：腎間質の線維化及び出血、尿細管蛋白の蓄積、混合性炎症性細胞浸潤及び尿細管の変性・萎縮、脳脈絡叢間質の混合性炎症細胞浸潤 |
| | Q2W：2 週間に 1 回投与 | | | | |
| 副作用 | 治験薬との関連ありと判定された有害事象が安全性解析対象集団 352 例中 132 例（37.5%）に認められた。このうち、多く認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、悪心（20 例、5.7%）、疲労（16 例、4.5%）、頭痛（12 例、3.4%）、高血圧（11 例、3.1%）、下痢（10 例、2.8%）、無力症及び筋肉痛（各 9 例、2.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び呼吸困難、（各 7 例、2.0%）、浮動性めまい及び好中球減少症（各 6 例、1.7%）、注射部位紅斑、注射部位疼痛及びそう痒症（各 5 例、1.4%）、疼痛、嘔吐、骨痛、血小板減少症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高尿酸血症（各 4 例、1.1%）であった。 | | | | |
| 会社 | ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　　製剤：輸入 | | | | |



Approved v2.0

**別紙様式 1　　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ**

| | |
|---|---|
| 一般名： | ルスパテルセプト（遺伝子組換え） |
| 販売名： | レブロジル皮下注用 25mg / レブロジル皮下注用 75mg |
| 申請者： | ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 |
| 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 1.0mg/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。 |
| 生物由来原料等の使用の有無 | ■使用→　使用している場合は以下の欄を記入<br>□不使用 |
| 使用した生物由来原料等 | □ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）<br>■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他）<br>原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞 |
| 生物由来原料等の使用目的 | ■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、<br>□製剤添加物、□その他（　　） |
| 原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容： | マスターセルバンク及びワーキングセルバンクについては、「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」（医薬審第 329 号平成 12 年 2 月 22 日）に従って評価を行い、ウイルス汚染を認めなかった。 |
| 生物由来原料等に対する不活化処理等の内容： | 化学的不活化（低 pH 処理）<br>物理的除去（クロマトグラフィー及びウイルスろ過） |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要： | 別紙 1 |
| 製造工程の概要（フローチャート）：<br>（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載） | 別紙 2 |

**別紙様式 2**

| | |
|---|---|
| 使用した生物由来原料等の名称 | チャイニーズハムスター卵巣細胞 |
| 使用した生物由来原料等の分類 | □ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、<br>□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、<br>□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、<br>□動物由来成分、□その他（　　） |
| 生物由来原料等の使用目的 | □有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、<br>□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、<br>□その他（　　） |
| 生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 | マスターセルバンク及びワーキングセルバンクについては、「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」（医薬審第 329 号平成 12 年 2 月 22 日）に従って評価を行い、ウイルス汚染を認めなかった。 |
| 生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 | 化学的不活化（低 pH 処理）<br>物理的除去（クロマトグラフィー及びウイルスろ過） |
| 製造工程の概要<br>（フローチャート）<br>（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載） | 別紙 2 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要 | 別紙 1 |



Approved v3.0

**別紙 1：ウイルスクリアランス試験結果の概要**

**ウイルスクリアランス指数（$log_{10}$）**

| 工程 | 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 | マウス微小ウイルス |
|---|---|---|---|---|
| [redacted]クロマトグラフィー | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 低 pH 処理によるウイルス不活化[a] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted]クロマトグラフィー | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted]クロマトグラフィー | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ウイルスろ過 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 総ウイルスクリアランス指数 | ≥ 17.57 | ≥ 21.84 | ≥ 14.12 | ≥ 8.52 |

[a] [redacted] L スケールにおけるワーストケースの結果。低 pH 処理によるウイルス不活化工程は [redacted] L スケール及び [redacted] スケールでウイルス不活化に影響を与える工程条件に変更がないため、[redacted] L スケールのみでウイルスクリアランス試験を実施した。

[redacted]



Approved v3.0

**別紙 2：ルスパテルセプト原薬の製造工程の概要（フローチャート）**

| | |
|---|---|
| 拡大培養 | |
| ↓ | |
| シードバイオリアクター培養 | |
| ↓ | |
| 生産バイオリアクター培養 | |
| ↓ | |
| ハーベスト | |
| ↓ | |
| [redacted]クロマトグラフィー | ・ カラム：[redacted]（[redacted]又は同等品）<br>・ カラム負荷量：[redacted]<br>・ [redacted]：[redacted] |
| ↓ | |
| 低 pH 処理によるウイルス不活化 | ・ [redacted]：[redacted]<br>・ [redacted]：[redacted]<br>・ [redacted]：[redacted]<br>・ [redacted]：[redacted] |
| ↓ | |
| [redacted]クロマトグラフィー | ・ カラム：[redacted]又は同等品）<br>・ [redacted]：[redacted]（[redacted]又は同等品）<br>・ カラム負荷量：[redacted]～[redacted] |
| ↓ | |
| [redacted]クロマトグラフィー | ・ カラム：[redacted]（[redacted]又は同等品）<br>・ [redacted]ム負荷量：[redacted] |
| ↓ | |
| ウイルス除去ろ過 | ・ ウイルス除去フィルター：Virosart CPV 又は同等品<br>・ ウイルス除去フィルター表面積 1 $m^2$ 当たりの負荷量：2100 g 以下（タンパク質量として）<br>・ 負荷時及び負荷後のフィルター差圧：それぞれ 2.0 bar 以下<br>・ 前工程で得たのプールのろ過の終了からチェイスの開始までの時間：60 分以内 |
| ↓ | |



Approved v3.0

限外ろ過／透析ろ過

↓

最終ろ過・充填・凍結

下線部：ウイルス不活化及び除去工程



Approved v3.0

第3部　品質に関する文書

3.2.S　原薬

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価／参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.1 | General Information | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.1.1 | Nomenclature | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.1.2 | Structure | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.1.3 | General Properties | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.2 | Manufacture | | | | | |
| 3.2.S.2.1 | Manufacturer(s) (luspatercept, [redacted]) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.2.2 | Description of Manufacturing Process and Process Controls [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.2.3 | Control of Materials | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.2.4 | Control of Critical Steps and Intermediates [Biogen; Process IV] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.2.5 | Process Validation and/or Evaluation | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.2.6 | Manufacturing Process Development | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.3 | Characterization | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.3.1 | Elucidation of Structure and other Characteristics | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.3.2 | Impurities [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4 | Control of Drug Substance | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.1 | Specifications | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.2 | Analytical Procedures [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.2 | Reduced CE-SDS | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.2 | Non-Reduced CE-SDS | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.2 | SE-HPLC | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.2 | Determination of Protein Concentration by Variable Path UV-VIS Slope Spectroscopy | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.2 | Imaged Capillary Isoelectric Focusing (icIEF) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.2 | Determination of Luspatercept Potency by Reporter Gene Bioassay | － | 海外 | － | 評価 | 無 |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.4.2 | [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Validation of Analytical Procedures | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Purity and Identity by CE-SDS (Reduced and Non-reduced) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Purity by Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography (SE-HPLC) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Protein Concentration | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Imaged Capillary Isoelectric Focusing (icIEF) - Eurofins | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Potency Assay-Reporter Gene Bioassay | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Appearance, Clarity and Color of Luspatercept Drug Substance | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Determination of the pH of Luspatercept Drug Substance | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Determination of Endotoxin in Luspatercept Drug Substance | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Low Endotoxin Recovery Study for Luspatercept Drug Substance | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.3 | Determination of Bioburden of Luspatercept Drug Substance | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.4 | Batch Analyses | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Justification of Specification | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Appearance | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Color | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Clarity | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | pH | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Protein Concentration | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Identity [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Reporter Gene Bioassay | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | CE-SDS (Reduced) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | CE-SDS (Non-Reduced) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | SE-HPLC | － | 海外 | － | 評価 | 無 |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.4.5 | Imaged cIEF | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Bioburden | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Endotoxin | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.4.5 | Clinical Assays Not Included in Commercial Specification | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.5 | Reference Standards or Materials | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.5.1 | Reference Standard History | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.5.2 | Primary Reference Standard | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.5.3 | Current Working Reference Standard | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.6 | Container Closure System | | | | | |
| 3.2.S.6.1 | Description of the Container Closure System | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.6.2 | Container Closure System Specification | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.6.3 | Suitability of the Container Closure System | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.6.4 | Extractables and Leachables Characterization | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7 | Stability | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.1 | Stability Summary and Conclusion [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.2 | Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Primary Stability Data at ≤ -65°C | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Supporting Stability at ≤ -65°C [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at ≤ -65°C [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Primary Stability Data at -20°C | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at -20°C | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at -20°C [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Primary Stability Data at 2-8°C | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 2-8°C | － | 海外 | － | 評価 | 無 |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.7.3 | Stability Data Supporting Stability Data at 2-8°C [redacted] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Primary Stability Data at 25°C/60% RH | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 25°C/60% RH | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 25°C/60% RH [redacted] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Primary Stability Data at 40°C/75% RH | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 40°C | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.S.7.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 40°C/75% RH [redacted] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |

3.2.P　製剤

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価／参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.1 | Description and Composition | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2 | Pharmaceutical Development | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.1 | Components of the Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.2 | Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.3 | Manufacturing Process Development [Luspatercept for Injection, 25 mg/vial and 75 mg/vial] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.4 | Container Closure System | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.5 | Microbiological Attributes | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.2.6 | Compatibility | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.3 | Manufacture | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.3.1 | Manufacturer(s) [Luspatercept Injection, [redacted]] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.3.2 | Batch Formula [redacted] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.3.3 | Description of Manufacturing Process and Process Controls [Luspatercept for Injection, 25 mg/vial and 75 mg/vial ([redacted])] | | | | | |
| 3.2.P.3.4 | Controls of Critical Steps and Intermediates [Luspatercept for Injection, 25 mg/vial and 75 mg/vial ([redacted])] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.3.5 | Process Validation and/or Evaluation | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.4 | Control of Excipients | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.4.1 | Specifications | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.4.2 | （該当なし） | ― | ― | ― | ― | ― |
| 3.2.P.4.3 | （該当なし） | ― | ― | ― | ― | ― |
| 3.2.P.4.4 | （該当なし） | ― | ― | ― | ― | ― |
| 3.2.P.4.5 | （該当なし） | ― | ― | ― | ― | ― |
| 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.4.6 | Novel Excipients | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5 | Control of Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.1 | Specifications | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.2 | Analytical Procedures | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.2 | [redacted] ([redacted]) | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.2 | Determination of Polysorbate-80 Content in Luspatercept Drug Products by HPLC with Charged Aerosol Detection | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.2 | Endotoxin Testing | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.2 | Sterility Testing | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Validation of Analytical Procedures | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of Polysorbate-80 by HPLC with Charged Aerosol Detection (CAD) | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | [redacted] ([redacted]) by [redacted] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of the Appearance of Luspatercept Drug Product Lyophilized Cake | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of the Appearance of Reconstituted Luspatercept Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.3 | Determiniaton of the Degree of Coloration of the Reconstituted Luspatercept Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of the Reconstitution Time of Luspatercept Drug Product Lyophilized Cake | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of Sub-Visible Particles of Luspatercept Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of the pH of the Reconstituted Luspatercept Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of the Moisture Content of Luspatercept Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of the [redacted] of Reconstituted Solution of Luspatercept Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of Sterility of Luspatercept Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.3 | Determination of Bacterial Endotoxin in Luspatercept Drug Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.4 | Batch Analyses | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.5 | Characterization of Impurities | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Justification of Specifications | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Appearance of Lyophilized Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Appearance of Reconstituted Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Color of Reconstituted Product | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Moisture Content | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Reconstitution Time | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Sub-Visible Particulates | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Uniformity of Dosage Units | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Polysorbate-80 Content | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Osmolality | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | pH | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Protein Content | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | [redacted] for Identification | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Reporter Gene Bioassay | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.6 | CE-SDS (Reduced) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | CE-SDS (Non-Reduced) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | SE-HPLC | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Imaged cIEF | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Endotoxin | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | Sterility | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.5.6 | [redacted] ([redacted]) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.6 | Reference Standards | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.7 | Container Closure System | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.7.1 | Primary Container Closure System | | | | | |
| 3.2.P.7.2 | Secondary Packaging | | | | | |
| 3.2.P.8 | Stability | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.1 | Stability Summary and Conclusion | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.2 | Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Primary Stability Data at 2-8°C | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting and PPQ Stability Data at 5°C (2-8°C) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting and PPQ Stability Data at 5°C (2-8°C) [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting and PPQ Stability Data at 5°C (2°C to 8°C) [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Primary Stability Data at -20°C | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at -20°C | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at -20°C [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at -20°C [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Primary Stability Data at 25°C/60%RH | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting & PPQ Stability Data at 25°C/60% RH | － | 海外 | － | 評価 | 無 |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 25°C/60% RH [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 25°C/60% RH [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 30°C/75% RH | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 30°C/75% RH [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Primary Stability Data at 40°C/75% RH | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting and PPQ Stability Data at 40°C/75% RH | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 40°C/75% RH [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.P.8.3 | Stability Data-Supporting Stability Data at 40°C/75% RH [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |

3.2.A　その他

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価／参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.A.1 | Facilities and Equipment – [redacted] [Luspatercept] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.1 | Introduction | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.2 | [redacted] Site Plan | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.3 | [redacted] LSM Manufacturing Facility | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.4 | Large Scale Manufacturing (LSM) Area ([redacted] L) | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.5 | In-Process Controls | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.6 | Process Equipment | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.7 | List of Diagrams | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1 | Facilities and Equipment [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.1 | [redacted] | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.2 | Site Plan and Floor Diagrams | － | 海外 | － | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.3 | Other Products | － | 海外 | － | 評価 | 無 |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.A.1.4 | Equipment | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.5 | Contamination Precautions | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.6 | Environmental Monitoring | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.1.7 | Evidence of Formal Procedures | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2 | Adventitious Agents Safety Evaluation [[redacted]] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.1 | Overview | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.2 | Non-Viral Adventitious Agents | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.3 | Viral Adventitious Agents | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.4 | Process Viral Clearance Assessment [[redacted] Proces[redacted] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.5 | Calculation of Estimated Retrovirus-like Particles per Dose | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.6 | Overall Conclusions [Biogen; Process IV] | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.7 | Viral Clearance Study Reports | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2 | Adventitious Agents Safety Evaluation | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.1 | Overview | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.2 | Non-Viral Adventitious Agents | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.3 | Viral Adventitious Agents | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.4 | Process Viral Clearance Assessment | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.2.5 | Overall Conclusions | ― | 海外 | ― | 評価 | 無 |
| 3.2.A.3 | （該当なし） | ― | ― | ― | ― | ― |

3.2.R　各極の要求資料

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価／参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | （該当なし） | ― | ― | ― | ― | ― |

3.3　参考文献

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価／参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | （該当なし） | ― | ― | ― | ― | ― |

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.1-1 | SELECTIVITY OF ACE-536 MOLECULES | [redacted] | ～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 参考 | 無 |
| 4.2.1.1-2 | SURFACE PLASMON RESONANCE ANALYSIS OF ACE-536 AND RAP-536 FOR TGF-B LIGANDS | [redacted] | ～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1-3 | ACE-536 REPORTER GENE ASSAY RESULTS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 参考 | 無 |
| 4.2.1.1-4 | ACE-536: DOSE RESPONSE IN MICE | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1-5 | ACE-536: EFFECTS ON ACUTE ERYTHROPOIETIN EXPRESSION IN MICE | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1-6 | RAP-536: ANALAYSIS OF RED BLOOD CELL HALF-LIFE IN AN IN VIVO MOUSE MODEL | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| | Study Report Amendment | - | - | - | - | - | - |
| 4.2.1.1-7 | A COMPARATIVE ANALYSIS OF RAP-536 AND ERYTHROPOIETIN ADMINISTRATION ON RAT PLASMA VOLUME | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1-8 | Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis | Rajasekhar NVS Suragani, et al. | ～2014年3月 | 海外 | NATURE MEDICINE | 参考 | 無 |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.1-9 | Testing the In Vivo Effects of Test Compounds using In Vitro Analysis of the Production of Colony Forming cells (CFCs) and Examination of Erythroid Progenitor Frequency from Mouse Bone Marrow and Spleen | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 参考 | 無 |
| | Study Report Amendment | - | - | - | - | - | - |
| 4.2.1.1-10 | THE DURATION OF INCREASED ERYTHROPOIETIN EXPRESSION AFTER ONE WEEK OF ACE-536 DOSING | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| | Study Report Amendment | - | - | - | - | - | - |
| 4.2.1.1-11 | TO INVESTIGATE THE EFFECTS OF ACE-536 ON LONG TERM ERYTHROPOIETIN EXPRESSION | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1-12 | TO INVESTIGATE THE COMBINED EFFECT OF ACE-536 AND RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN ON RED BLOOD CELL MATURATION | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1-13 | EFFECT OF ACE-536 IN THE CONTEXT OF ERYTHROPOIETIN INHIBITION | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1-14 | THE EFFECT OF RAP-536 ON TERMINAL ERYTHROID DIFFERENTIATION AND RED BLOOD CELL FORMATION FOLLOWING ERYTHROPOIETIN INHIBITION | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| | Study Report Amendment | - | - | - | - | - | - |
| 4.2.1.1-15 | RAP-536 PREVENTS ANEMIA IN A MURINE MODEL OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.1.1-16 | RAP-536 PREVENTS ANEMIA IN A MURINE MODEL OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.1-1 | VALIDATION OF SOPTM099, PROCEDURE FOR PERFORMING “DETERMINATION OF ACE-536 CONCENTRATION IN SERUM BY COMPETITION ELISA” (Sprague-Dawley Rat Serum) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 参考 | 無 |
| 4.2.2.1-2 | Validation of SOPTM073, Procedure for “ACE-536 Anti-drug Antibody Assay” (Sprague Dawley Rat Serum) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 参考 | 無 |
| 4.2.2.1-3 | Validation for the Determination of ACE-536 in Rat Serum by Quantitative ELISA | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.1-4 | The Detection of anti-ACE-536 Antibodies in Rat Serum by Electrochemiluminescent Assay on the MSD Platform | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.1-5 | The Determination of ACE-536 in Rabbit Serum by Quantitative ELISA | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.1-6 | The Detection of anti-ACE-536 Antibodies in Rabbit Serum by Electrochemiluminescent Assay on the MSD Platform | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.1-7 | The Determination of ACE-536 in Cynomolgus Monkey Serum by Quantitative ELISA | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.1-8 | The Detection of anti-ACE-536 Antibodies in Monkey Serum by Electrochemiluminescent Assay (ECLA) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.1-9 | VALIDATION OF SOPTM099, PROCEDURE FOR PERFORMING “DETERMINATION OF ACE-536 CONCENTRATION IN SERUM BY COMPETITION ELISA” (Cynomolgus Monkey Serum) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 参考 | 無 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.1-10 | Validation of SOPTM073, Procedure for ACE-536 Anti-drug Antibody Assay | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 参考 | 無 |

4.2.2.2 吸収

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.2-1 | ACE-536: Subcutaneous Pharmacokinetic Study in Sprague-Dawley Rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 参考 | 無 |
| 4.2.2.2-2 | 14-Day Subcutaneous Pharmacokinetic Study of ACE-011/RAP-011 and ACE-536/RAP-536 in Female CD-IGS Rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.2-3 | ACE-536: Subcutaneous Pharmacokinetic and Tolerability Study in New Zealand White Rabbits | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.2.2-4 | A Pilot Pharmacokinetic Study of ACE-536 in Cynomolgus Monkeys | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |

4.2.2.3 分布

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.3-1 | Determination of Lacteal Transfer of ACE-536 Following a Single Subcutaneous Dose to Rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |

4.2.2.4 代謝
（該当なし）

4.2.2.5 排泄
（該当なし）

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
（該当なし）



Approved v2.0

4.2.2.7 その他の薬物動態試験
（該当なし）

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験
（該当なし）

4.2.3.2 反復投与毒性試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2-1 | ACE-536: A one-month subcutaneous toxicity study with a two-month recovery period in rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.2-2 | A 13-week (q2wk x 7) study of ACE-536 administered by subcutaneous injection in mature adult and young adult Sprague Dawley rats with a 10-week recovery period | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.2-3 | A 4-week toxicity, toxicokinetic and immunogenicity study of ACE-536 administered by subcutaneous or intravenous injection to cynomolgus monkeys, with a 10-week recovery period | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| | Memo WHH00067 TK analysis | [redacted] | - | 海外 | 社内報 | - | - |
| | Report for investigation of positive anti-drug antibody samples from the ACE-536 studies #024488 and WHH00067 (Report Number TR245). | [redacted] | - | 海外 | 社内報 | - | - |
| 4.2.3.2-4 | A 13-week (q2wk x 7) study of ACE-536 by subcutaneous injection in cynomolgus monkeys with a 10-week recovery period | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.2-5 | A 6-month (q2wk x 14) study of ACE-536 by subcutaneous injection in cynomolgus monkeys with a 3-month recovery period | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In vitro* 試験
（該当なし）

4.2.3.3.2 *In vivo* 試験
（該当なし）

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験
（該当なし）

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
（該当なし）

4.2.3.4.3 その他の試験
（該当なし）

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.5.1-1 | ACE-536: fertility and early embryonic development to implantation administered subcutaneously to rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.5.1-2 | ACE-536: study of female fertility and early embryonic development to implantation in rats (ICH 4.1.1) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.5.2-1 | ACE-536: subcutaneous dose range-finding embryo-fetal development study in rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.5.2-2 | ACE-536: subcutaneous embryo-fetal development study in rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.5.2-3 | ACE-536: subcutaneous dosage-range finding developmental toxicity study in New Zealand White rabbits | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.5.2-4 | ACE-536: subcutaneous embryo-fetal development study in New Zealand White rabbits | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.5.3-1 | ACE-536: evaluation of effects on pre and postnatal development including maternal function in rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.5.4-1 | A dose range finding toxicity study of ACE-536 administered once every two weeks (total of 4 doses) by subcutaneous injection in juvenile Sprague Dawley rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |
| 4.2.3.5.4-2 | A juvenile (postnatal Day 7) toxicity study of ACE-536 administered once every two weeks (for a total of 7 doses) by subcutaneous injection in juvenile Sprague Dawley rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 評価 | 無 |



Approved v2.0

4.2.3.6 局所刺激性試験
（該当なし）

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験
（該当なし）

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
（該当なし）

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.7.3-1 | A renal toxicity study of ACE-011, ACE-536, RAP-011, and RAP-536 in the 5/6 nephrectomy or unilateral ureter ligation models in female Sprague Dawley rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 社内報 | 参考 | 無 |

4.2.3.7.4 依存性試験
（該当なし）

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
（該当なし）

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
（該当なし）

4.2.3.7.7 その他の試験
（該当なし）



Approved v2.0

4.3 参考文献

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Modulators of Erythropoiesis: Emerging Therapies For Hemoglobinopathies And Disorders Of Red Cell Production. | Breda L, Rivella S | - | - | Hematol Oncol Clin North Am 2014;28:375-86. | - | - |
| - | Ineffective erythropoiesis in β-thalassemia. | Ribeil JA, Arlet JB, Dussiot M, et al. | - | - | ScientificWorldJournal 2013;2013:394295 | - | - |
| - | The TGFbeta superfamily signaling pathway. | Weiss A, Attisano L | - | - | Wiley Interdiscip Rev Dev Biol 2013;2:47-63. | - | - |
| - | The TGFβ superfamily in Lisbon: navigating through development and disease. | Christian JL, Heldin CH | - | - | Development 2017;144:4476-80. | - | - |
| - | Regulation of human erythropoiesis by activin A, BMP2, and BMP4, members of the TGFbeta family. | Maguer-Satta V, Bartholin L, Jeanpierre S, et al. | - | - | Exp Cell Res 2003;282:110-20. | - | - |
| - | Activin A: a commitment factor in erythroid differentiation. | Shiozaki M, Kosaka M, Eto Y | - | - | Biochem Biophys Res Commun 1998;242:631-5. | - | - |
| - | Complex and context dependent regulation of hematopoiesis by TGF-β superfamily signaling. | Söderberg SS, Karlsson G, Karlsson S | - | - | Ann N Y Acad Sci 2009;1176:55-69. | - | - |
| - | Transforming growth factor-β family ligands can function as antagonists by competing for Type II receptor binding. | Aykul S, Martinez-Hackert E | - | - | J Biol Chem 2016;291:10792-804. | - | - |
| - | Receptor binding competition: A paradigm for regulating TGF-β family action. | Martinez-Hackert E, Sundan A, Holien T | - | - | Cytokine Growth Factor Rev 2021;57:39-54. | - | - |
| - | Structures of activin ligand traps using natural sets of type I and type II TGFβ receptors. | Goebel EJ, Kattamuri C, Gipson GR, et al. | - | - | iScience 2021;25:103590. | - | - |
| - | Autoregulation of neurogenesis by GDF11. | Wu HH, Ivkovic S, Murray RC, et al. | - | - | Neuron 2003;37:197-207. | - | - |
| - | GDF11 controls the timing of progenitor cell competence in developing retina. | Kim J, Wu HH, Lander AD, et al. | - | - | Science 2005;308:1927-30. | - | - |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Structural basis for potency differences between GDF8 and GDF11. | Walker RG, Czepnik M, Goebel EJ, et al. | - | - | BMC Biol 2017;15:19. | - | - |
| - | Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. | Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. | - | - | Nat Med 2014;20:408-14. | - | - |
| - | An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β-thalassemia. | Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, et al. | - | - | Nat Med 2014:20:398-407. | - | - |
| - | Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine β-thalassemia. | Suragani RN, Cawley SM, Li R, et al. | - | - | Blood 2014;123:3864-72. | - | - |
| - | Inhibition of the TGF-beta receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS. | Zhou L, Nguyen AN, Sohal D, et al. | - | - | Blood 2008;112:3434-43. | - | - |
| - | Activins in reproductive biology and beyond. | Wijayarathna R, de Kretser DM | - | - | Hum Reprod Update 2016;22:342-57. | - | - |
| - | ACTIVIN A IN MAMMALIAN PHYSIOLOGY. | Bloise E, Ciarmela P, Dela Cruz C, et al. | - | - | Physiol Rev 2019;99:739-80. | - | - |
| - | Identification and functional characterization of distinct critically important bone morphogenetic protein-specific response elements in the Id1 promoter. | Korchynskyi O, ten Dijke P | - | - | J Biol Chem 2002;277:4883-91. | - | - |
| - | RAP-536: DOSE RESPONSE IN MICE (Study PPR082) | Cadena SM, Suragani RN | - | - | 社内報 | - | - |
| - | ACE-036: A Forty-four Day Pharmacology Study for ACE-036 Administered Subcutaneously in the Cynomolgus Monkey (Study 023701). | Szabo JR | - | - | 社内報 | - | - |
| - | Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume. | Lundby C, Thomsen JJ, Boushel R, et al. | - | - | J Physiol 2007;578:309-14. | - | - |
| - | ACE-536: THE EFFECT OF ACE-536 ON ERYTHROID PROGENITOR PROLIFERATION (Study PPR066) | Cadena SM, Ahern T | - | - | 社内報 | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Erythropoietin stimulates spleen BMP4-dependent stress erythropoiesis and partially corrects anemia in a mouse model of generalized inflammation. | Millot S, Andrieu V, Letteron P, et al. | - | - | Blood 2010;116:6072-81. | - | - |
| - | NUP98-HOXD13 transgenic mice develop a highly penetrant, severe myelodysplastic syndrome that progresses to acute leukemia. | Lin YW, Slape C, Zhang Z, et al. | - | - | Blood 2005;106:287-95. | - | - |
| - | From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. | Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, et al. | - | - | Blood 2011;118:6258-68. | - | - |
| - | Targeting a new regulator of erythropoiesis to alleviate anemia. | Paulson RF | - | - | Nat Med 2014;20:334-5. | - | - |
| - | Cell proliferation and morphometric changes in the rat kidney during postnatal development. | Marquez MG,. Cabrera I, Serrano DJ, et al. | - | - | Anat Embryol 2002;205:431-40. | - | - |
| - | Early occurrence of spontaneous tumors in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats. | Son WC | - | - | Toxicol Pathol 2004;32:371-4 | - | - |
| - | Microscopic background changes in brains of cynomolgus monkeys. | Butt M | - | - | Toxicol Pathol 2015;43:513-518 | - | - |
| - | 20039148 Final Celegene Memo to the Study File (Memo to the Study File TPSDOC00305). | Mark Butt | - | - | 社内報 | - | - |
| - | The effects of RAP-536 on Lewis lung carcinoma growth (Pharmacology Study Report PPR113) | Rajasekhar Suragani | - | - | 社内報 | - | - |
| - | Potential non-targeted actions of luspatercept (Memo ACE-536-CLG-PS). | - | - | - | 社内報 | - | - |



Approved v2.0

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.2 | 全臨床試験一覧表 | - | - | - | - | - | - |

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

（該当なし）

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

（該当なし）

5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

（該当なし）

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4.1 | [176680] Validation for the Determination of ACE-536 in Human Serum by Quantitative ELISA, [redacted] Job Number: 176680 (Lot: 001) | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |
| 5.3.1.4.2 | [176681] Addendum I to the Report Entitled "Validation for the Determination of ACE-536 in Human Serum by Quantitative ELISA, [redacted] Job Number: 176680 (Lot: 001)" Additional Long Term Frozen Storage Stability | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4.3 | [188684] Addendum II to the Report Entitled "Validation for the Determination of ACE-536 in Human Serum by Quantitative ELISA, [redacted] Job Number: 176680" Post-Validation Assessments | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |
| 5.3.1.4.4 | [174275] Validation for the Detection of Anti-ACE536 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) [redacted] Job Number: 174275 (Lot: 001) | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |
| 5.3.1.4.5 | [177374] Addendum I to the Report Entitled "Validation for the Detection of Anti-ACE536 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA), [redacted] Job Number: 174275 (Lot: 001)" Specificity Cut Point [redacted] Job Number: 177374 (Lot: 001) | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |
| 5.3.1.4.6 | [180010] Addendum II to "Validation for the Detection of Anti-ACE536 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA), [redacted] Job Number 174275 (Lot: 001)" Assessment of Precision, Screening Cut Point, Confirmatory Cut Point, Free Drug Interference, Sensitivity, and Specificity [redacted] Job Number: 180010 | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |
| 5.3.1.4.7 | [183554] Addendum III to "Validation for the Detection of Anti-ACE536 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA), [redacted] Job Number: 174275 (Lot: 001)" Assessment of Precision, Screening Cut Point, Confirmatory Cut Point, Specificity Cut Points, Free Drug Interference, and Sensitivity, [redacted] Job Number: 183554 | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4.8 | [187546] Addendum IV to the Report Entitled "Validation for the Detection of Anti-ACE536 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA), [redacted] Job Number: 174275 (Lot: 001)" Partial Validation, [redacted] Job Number: 187546 | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |
| 5.3.1.4.9 | [176678] Validation for the Detection of Neutralizing Antibodies to ACE-536 in Human Serum by ELISA [redacted] Job Number: 176678 (Lot: 001) | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |
| 5.3.1.4.10 | [207-1001] ELISA Assay Validation Report Detection of Neutralizing Antibodies to ACE-031 in Human Serum by ELISA [redacted] Project Number: 207-1001 | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | - |

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

（該当なし）

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

（該当なし）

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

（該当なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.1.1 | [A536-02] Synopsis: A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of ACE-536 in Healthy Postmenopausal Women | - | 2011年9月6日～2012年9月5日 | 海外 | - | 参考 | 無 |
| | [A536-02] Body | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Protocol | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Sample Case Report Form | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Informed Consent Form | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Investigator Signature Page | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Audit Certificate | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Publications Based on the Study | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Important Publications Referenced in the Report | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Discontinued Patients | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Protocol Deviations | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Subjects Excluded From the Pharmacokinetic Analysis | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Demographic Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Compliance and/or Drug Concentration Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Individual Efficacy Response Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Adverse Event Listings | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] Pharmacokinetic/Bioanalytical Report | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [A536-02] The Determination of ACE-536 in Human Serum by Quantitative ELISA 177654 | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-02] The Detection of Anti-ACE536 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) 177655 | - | - | - | - | - | - |

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
（該当なし）

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
（該当なし）

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
（該当なし）

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.5.1 | [ACE-536-MPK-002] Body: Population Pharmacokinetics and Exposure-response Analysis of Luspatercept in Subjects with Myelodysplastic Syndromes | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | 有 |
| | [ACE-536-MPK-002] Appendix | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MPK-002] Technical Report/Memorandum | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MPK-002] Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis Plan | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | - | - | - | - |
| 5.3.3.5.2 | [ACE-536-MPK-003] Body: Concentration-QTC Relationship Analysis for Luspatercept in Subjects with β Thalassemia or with Myelodysplastic Syndromes | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | 有 |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [ACE-536-MPK-003] Appendix | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MPK-003] Data Analysis Plan | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | - | - | - | - |
| 5.3.3.5.3 | [ACE-536-MPK-004] Body: Evaluation of Immunogenicity, Drug Products, and Dosing Approaches of Luspatercept in Subjects with Myelodysplastic Syndromes or β-Thalassemia | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | 有 |
| | [ACE-536-MPK-004] Appendix | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.3.5.4 | [ACE-536-MPK-008] Body: Pharmacometric analyses of luspatercept in subjects with anemia due to IPSS-R very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes who are ESA-naïve and require red blood cell transfusions | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | - | 有 |
| | [ACE-536-MPK-008] Pharmacometric analysis plan | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | - | - | - | - |

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

（該当なし）

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

（該当なし）

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1.1 | [ACE-536-MDS-001 Interim] Synopsis: A Phase 3, double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE 536) versus placebo for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes in subjects with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions | - | 2016年2月9日～2018年5月8日 | 海外 | - | 評価 | 有 |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Body | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Section14 Tables | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Section14 Table MEC.14.2.6.1.a | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Narratives | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Narratives cutoff 07Jan 2019 | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Protocol | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Protocol Summary of Changes | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Protocol Summary of Changes France | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Protocol Germany | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Protocol Summary of Changes Germany | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Sample Case Report Form | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Interim] Informed Consent Form Americas | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Informed Consent Form EMEA | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Investigator Signature Page | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Audit Certificate | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Statistical Analysis Plan PRO | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] AESI List | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Data Monitoring Committee Charter V1.0 | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Data Monitoring Committee Charter V2.0 | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Data Monitoring Committee Charter V3.0 | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Data Monitoring Committee Meeting Minutes | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Discontinued Patients | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Protocol Deviations | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Patients Excluded from the Efficacy Analysis | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Demographic Data | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Compliance and/or Drug Concentration Data | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Individual Efficacy Response Data | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Adverse Event Listings | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Immunoassay Human Serum Sample Analysis Report ACE-536-MDS-001-BA [redacted] Job Number: 184069 | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Immunoassay Human Serum Sample Analysis Report ACE-536-MDS-001-ADA [redacted] Job Numbers: 184070 and 185984 | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Interim] Immunoassay Human Serum Sample Analysis Report ACE-536-MDS-001-NAB [redacted] Study Number: 155-1810 | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Final] Synopsis: A Phase 3, double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE 536) versus placebo for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes in subjects with ring sideroblasts who require red blood cell transfusions | - | 2016年2月9日～2020年11月26日 | 海外 | - | 評価 | 有 |
| [ACE-536-MDS-001 Final] Body | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Final] Body Summary of Changes | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Final] Section14 Tables | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Final] Section14 Figures | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Final] Narratives | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Final] Sample Case Report Form | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Final] Investigator Signature Page | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-001 Final] AESI List | - | - | - | - | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Data Monitoring Committee Charter V4.0 | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Data Monitoring Committee Meeting Minutes | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Discontinued Patients | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Protocol Deviations | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Patients Excluded from Efficacy Analysis | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Demographic Data | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Compliance and/or Drug Concentration Data | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Individual Efficacy Response Data | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Adverse Event Listings | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Immunoassay Human Serum Sample Analysis Report ACE-536-MDS-001-BA [redacted] Job Number: 184069 | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-001 Final] Immunoassay Human Serum Sample Analysis Report ACE-536-MDS-001-ADA [redacted] Study Number: 184070 and 185984 | - | - | - | - | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1.2 | [ACE-536-MDS-002 Interim] Synopsis: A Phase 3, open-label, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus epoetin alfa for the treatment of anemia due to International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes (MDS) in erythropoiesis stimulating agent (ESA) naive subjects who require red blood cell transfusions | - | 2019年1月2日～2022年8月31日 (clinical data cutoff) | 国内/海外 | - | 評価 | 有 |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Body | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Section14 Tables | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Section14 Figures | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Tables, Figures, Lsitings Japan Subgroup Analysis | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Narratives | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Protocol | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Protocol Amendment 4.1 JP | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Sample Case Report Form | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Sample Informed Consent Form | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Informed Consent Form Japan V7.0 English | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Informed Consent Form Japan V7.0 Japanese | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Investigator Signature Page | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Audit Certificate | - | - | - | - | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] EOI List | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Discontinued Subjects | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Protocol Deviations | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Subjects Excluded from the Efficacy Analysis | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Demographic Data | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Compliance and/or Drug Concentration Data | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Individual Efficacy Response Data | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Adverse Event Listings | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Listing of Individual Laboratory | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Additional Results Reports | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Immunoassay Sample Analysis Report for the Determination of ACE-536 in Human Serum by Quantitative ELISA [redacted] Job Number: 187401 | - | - | - | - | - | - |
| [ACE-536-MDS-002 Interim] Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-ACE-536 Antibodies in Human Serum by an ECL [redacted] Job Number: 187403 | - | - | - | - | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Neutralizing Anti-ACE-536 Antibodies in Human Serum by an ELISA [redacted] Job Number: 187405 | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-002 Interim] The Detection of Anti-ACE-031 Neutralizing Antibodies in Human Serum Samples by Qualitative ELISA [redacted] Project Number: 20-2209 | - | - | - | - | - | - |

5.3.5.2 非対照試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.2.1 | [ACE-536-MDS-003 Primary] Synopsis/Body: A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Japanese Subjects who are Not Requiring Red Blood Cell Transfusion | - | 2019年6月19日～2022年7月1日 (Clinical data cutoff ) | 国内 | - | 評価 | 有 |
| | [ACE-536-MDS-003 Primary] Section14 Tables | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-003 Primary] Section14 Figures | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-003 Primary] Narratives | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-003 Primary] Study Information | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-003 Primary] Data Appendices | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-003 Primary] Investigator Signature Page | - | - | - | - | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [ACE-536-MDS-003 Primary] Note to File for Non-Material Changes | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-003 Primary] Immunoassay Sample Analysis Report for the Determination of ACE-536 in Human Serum by Quantitative ELISA [redacted] Job Number: 188478 | - | - | - | - | - | - |
| | [ACE-536-MDS-003 Primary] Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-ACE-536 Antibodies in Human Serum by an ECLA [redacted] Job Number: 188480 | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.5.2.2 | [A536-03 Interim] Synopsis: A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) | - | 2013年1月21日～2[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Clinical data cutoff) | 海外 | - | 参考 | 有 |
| | [A536-03 Interim] Body | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Section14 Tables | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Section14 Figures | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Narratives | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] IPSS-R Risk Score Narratives | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Sample Case Report Form | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Informed Consent Form | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Investigator Signature Page | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Audit Certificate | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Discontinued Patients | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Protocol Deviations | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Demographic Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Compliance and/or Drug Concentration Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Interim] Individual Efficacy Response Data | - | - | - | - | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [A536-03 Interim] Adverse Event Listings | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Interim] Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Interim] Immunoassay Sample Analysis Report for the Determination of ACE-536 in Human Serum by Quantitative ELISA Interim Report 1 [redacted] Job Number: 179513 | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Interim]Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-ACE-536 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) and Detection of Neutralizing Anti-ACE-536 Antibodies in Human Serum by an ELISA Interim Report 1 [redacted] Job Number: 179514 (ADA) and 183972 (NAb) | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Interim]The Detection of Anti-ACE-031 Neutralizing Antibodies in Human Serum Samples by Qualitative ELISA [redacted] Project Number: 207-1601 | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Final] Synopsis: A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) | - | 2013年1月21日～2018年10月22日 | 海外 | - | 参考 | 有 |
| [A536-03 Final] Body | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Final] Section14 Tables | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Final] Section14 Figures | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Final] Narratives | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Final] Protocol | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Final] Sample Case Report Form | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Final] Informed Consent Form | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Final] Investigator Signature Page | - | - | - | - | - | - |
| [A536-03 Final] Audit Certificate | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [A536-03 Final] Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Final] Discontinued Patients | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Final] Protocol Deviations | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Final] Demographic Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Final] Compliance and/or Drug Concentration Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Final] Individual Efficacy Response Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Final] Adverse Event Listings | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Final] Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Final] Immunoassay Sample Analysis Report for the Determination of ACE-536 in Human Serum by Quantitative ELISA [redacted] Job Number: 179513 | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-03 Final] Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-ACE-536 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) and Detection of Neutralizing Anti-ACE-536 Antibodies in Human Serum by an ELISA [redacted] Job Number: 179514 (ADA) and 183972(NAb) | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.5.2.3 | [A536-05 Interim] Synopsis: An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 | - | 2014年10月9日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | 参考 | 無 |
| | [A536-05 Interim] Body | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Interim] Section14 Tables | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Interim] Section14 Figures | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Interim] Narratives | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [A536-05 Interim] Narratives 120 Day Safety Update | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Protocol | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Sample Case Report Form | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Informed Consent Form | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Investigator Signature Page | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Audit Certificate | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Discontinued Patients | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Protocol Deviations | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Demographic Data | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Compliance and/or Drug Concentration Data | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Individual Efficacy Response Data | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Adverse Event Listings | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Immunoassay Sample Analysis Report for the Determination of ACE-536 in Human Serum by Quantitative ELISA Interim Report 1 [redacted] Job Number: 182793 | - | - | - | - | - | - |
| [A536-05 Interim] Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-ACE-536 Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) and Detection of Neutralizing Anti-ACE-536 Antibodies in Human Serum by an ELISA Interim Report 1 [redacted] Job Numbers: 182795 (ADA) and 185823 (NAb) | - | - | - | - | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [A536-05 Interim] The Detection of Anti-ACE-031 Neutralizing Antibodies in Human Serum Samples by Qualitative ELISA QPS Project Number: 207-1701 | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Synopsis: An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 | - | 2014年10月9日～2020年[redacted]月[redacted]日 | 海外 | - | 参考 | 無 |
| | [A536-05 Final] Body | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Section14 Tables | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Section14 figures | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Narratives | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Protocol | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Sample Case Report Form | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Informed Consent Form | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Investigator Signature Page | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Audit Certificate | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Discontinued Patients | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Protocol Deviations | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Demographic Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Compliance and/or Drug Concentration Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Individual Efficacy Response Data | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Adverse Event Listings | - | - | - | - | - | - |
| | [A536-05 Final] Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient | - | - | - | - | - | - |

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.3.1 | Integrated Summary of Efficacy (2L TD MDS) Supplemental tables | - | - | - | - | - | 無 |
| | Integrated Summary of Efficacy (2L TD MDS) Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| | Integrated Summary of Efficacy (1L TD MDS) Supplemental Tables | - | - | - | - | - | - |
| | Integrated Summary of Efficacy (1L TD MDS) Table 14.2.28 | - | - | - | - | - | - |
| | Integrated Summary of Efficacy (1L TD MDS) Table 14.2.28.1 | - | - | - | - | - | - |
| | Integrated Summary of Efficacy (1L TD MDS) Figure | - | - | - | - | - | - |
| | Integrated Summary of Efficacy (1L TD MDS) Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| 5.3.5.3.2 | Integrated Summary of Safety (2L TD MDS) Supplemental Tables | - | - | - | - | - | 無 |
| | Integrated Summary of Safety (2L TD MDS) EOI list | - | - | - | - | - | - |
| | Integrated Summary of Safety (2L TD MDS) Statistical Analysis Plan | - | - | - | - | - | - |
| | Integrated Summary of Safety (1L TD MDS) Appendicies | - | - | - | - | - | - |
| | Integrated Summary of Safety (1L TD MDS) EOI list | - | - | - | - | - | - |



Approved v2.0

5.3.5.4 その他の試験報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.4.1 | Analysis of Exploratory Biomarkers Including Gene Mutations, Cytomorphology, Cytogenetics, and Reticulocytes in Bone Marrow and Blood from Patients in COMMANDS (ACE-536-MDS-002) Study: A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in ESA Naïve Patients Who Require Red Blood Cell Transfusions - Interim Analysis Report | - | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Report Date) | - | - | - | - |

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.6.1 | 6 MONTH PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER)［報告期間：2021年12月25日-2022年6月24日］ | - | - | - | - | - | - |
| | 6 MONTH PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER)［報告期間：2022年6月25日-2022年12月24日］ | - | - | - | - | - | - |



Approved v2.0

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な臨床試験の症例一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.1 | 主要な臨床試験の症例一覧表 | - | - | - | - | - | - |

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.2 | 有害事象発現症例一覧表 | - | - | - | - | - | - |

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.3 | 重篤な有害事象発現症例一覧表 | - | - | - | - | - | - |

5.3.7.4 臨床検査値異常変動発現症例一覧表

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.7.4 | 臨床検査値異常変動発現症例一覧表 | - | - | - | - | - | - |

5.3.7.5 臨床検査値の変動図

（該当なし）

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 | 申請電子データ有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Myelodysplastic syndromes. | Ades L, Itzykson R, Fenaux P. | - | - | Lancet 2014;383:2239-52. | - | - |
| - | WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France | Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, et al. | - | - | International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. Chapter 5, Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview; p. 88-93. | - | - |
| - | Myelodysplastic syndromes: a comprehensive review. | Catenacci DV, Schiller GJ. | - | - | Blood Rev. 2005 Nov;19(6):301-19. | - | - |
| - | Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. | Fenaux P, Rose C. | - | - | Blood Rev. 2009;23 Suppl 1:S15-9. | - | - |
| - | When is iron overload deleterious, and when and how should iron chelation therapy be administered in myelodysplastic syndromes? | Steensma DP, Gattermann N. | - | - | Best Pract Res Clin Haematol. 2013 Dec;26(4):431-44. | - | - |
| - | Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. | Visconte V, Selleri C, Maciejewski JP, Tiu RV. | - | - | Transl Med UniSa. 2014 Jan;8:19-30. | - | - |
| - | Current therapy of myelodysplastic syndromes. | Zeidan AM, Linhares Y, Gore SD. | - | - | Blood Rev. 2013 Sep;27(5):243-59. | - | - |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Myelodysplastic Syndromes, Version 1. 2023. | - | - | - | National Comprehensive Cancer Network (NCCN). | - | - |
| - | Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. | Foran JM, Shammo JM. | - | - | Am J Med 2012;125:S6-13. | - | - |
| - | The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. | Steensma DP, Bennett JM. | - | - | Mayo Clin Proc 2006;81:104-30. | - | - |
| - | Common troublesome symptoms and their impact on quality of life in patients with myelodysplastic syndromes (MDS): results of a large internet-based survey. | Steensma DP, Heptinstall KV, Johnson VM, et al. | - | - | Leuk Res 2008 May;32(5):691-8. | - | - |
| - | Anemia, fatigue and aging. | Balducci L. | - | - | Transfus Clin Biol. 2010;17(5-6):375-81. | - | - |
| - | Initial transfusion intensity predicts survival in myelodysplastic syndrome. | Chan LS, Shapiro R, Buckstein R, Lin Y, Callum J, Chodirker L, et al. | - | - | Leuk Lymphoma. 2014;55(10):2296-300. | - | - |
| - | How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. | Fenaux P, Ades L. | - | - | Blood. 2013 May 23;121(21):4280-6. | - | - |
| - | Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies. | Greenberg PL. | - | - | J Natl Compr Canc Netw 2006;4:91-6. | - | - |
| - | Erythropoiesis stimulating agents and other growth factors in low-risk MDS. | Hellström-Lindberg E, van de Loosdrecht A. | - | - | Best Pract Res Clin Haematol 2013;26:401-10. | - | - |
| - | The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. | Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Holig K. | - | - | Leuk Res 2012;36:525-36. | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Incidence and burden of the myelodysplastic syndromes. | Cogle CR. | - | - | Curr Hematol Malig Rep 2015;10:272-81. | - | - |
| - | Recent developments in myelodysplastic syndromes. | Bejar R, Steensma DP. | - | - | Blood 2014;124:2793-2803. | - | - |
| - | Clonal evolution in myelodysplastic syndromes. | da Silva-Coelho P, Kroeze LI, Yoshida K, Koorenhof-Scheele TN, Knops R, van de Locht LT, et al. | - | - | Nat Commun 2017;8:15099. | - | - |
| - | Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. | Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, et al. | - | - | Leukemia 2012;26:1286-92. | - | - |
| - | Epidemiology of myelodysplastic syndromes. | Ma X. | - | - | Am J Med 2012;125:S2-5. | - | - |
| - | Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. | Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. | - | - | Ann Oncol. 2021;32(2):142-56. | - | - |
| - | Diagnostics and prognostication of myelodysplastic syndromes. | Zini G. | - | - | Ann Lab Med 2017;37:465-74. | - | - |
| - | The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. | Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. | - | - | Blood 2016;127:2391-405. | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. | Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. | - | - | Blood 2013;122:3616-27; quiz 3699. | - | - |
| - | SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. | Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jädersten M, Jansson M, et al. | - | - | Blood 2015;126(2):233-41. | - | - |
| - | MDS/MPN-RS-T justified inclusion as a unique disease entity? | Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. | - | - | Best Pract Res Clin Haematol. 2020;33(2):101147. | - | - |
| - | Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) - "2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management". | Patnaik MM, Tefferi A. | - | - | Am J Hematol. 2021;96(3):379-94. | - | - |
| - | Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis: Ringing in a new future. | Nathan DI, Feld J, El Jamal SM, Mascarenhas J, Tremblay D. | - | - | Leuk Res. 2022;115:106820. | - | - |
| - | International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. | Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. | - | - | Blood 1997;89:2079-88. | - | - |
| - | Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. | Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. | - | - | Blood 2012;120:2454-65. | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2019 – October 18, 2018. | - | - | - | National Comprehensive Cancer Network (NCCN). | - | - |
| - | Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. | Vamvakas EC, Blajchman MA. | - | - | Blood 2009;113:3406-17. | - | - |
| - | Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. | Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, Hop WC, Schipperus MR, Van Rhenen DJ. | - | - | Br J Haematol 2003;121(2):270-4. | - | - |
| - | Clinically meaningful responses in low risk MDS patients with del5q treated with lenalidomide: Quality of life and cardiac changes. | Oliva E, Latagliata R, Spiriti MAA, Cortelezzi A, Balleari E, Poloni A, et al. | - | - | Leuk Res. 2011;35(Suppl 1):S37. | - | - |
| - | Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. | Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, D'Angelo A, Nobile F. | - | - | Leuk Res. 2005;29(10):1217-9. | - | - |
| - | Strategies for achieving transfusion independence in myelodysplastic syndromes. | Thomas ML. | - | - | Eur J Oncol Nurs. 2007 Apr;11(2):151-8. | - | - |
| - | The burden of red blood cell transfusions in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes and ring sideroblasts: an analysis of the prospective MDS-CAN registry. | Buckstein R, Chodirker L, Yee KWL, Geddes M, Leitch HA, Christou G, et al. | - | - | Leuk Lymphoma. 2023 Jan 6:1-11. | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. | Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et al. | - | - | Acta Haematol. 2016;136(1):23-42. | - | - |
| - | Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. | Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, et al. | - | - | Health Qual Life Outcomes 2009;7:81. | - | - |
| - | Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes and the incremental costs associated with blood transfusion need. | Goldberg S, Chen E, Sasane M, et al. | - | - | Transfusion 2012;52:2131-8. | - | - |
| - | Perceptions of disease state, treatment outcomes, and prognosis among patients with myelodysplastic syndromes: results from an internet-based survey. | Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, Steensma DP, Artz A, Swern AS, et al. | - | - | Oncologist. 2011;16(6):904-11. | - | - |
| - | Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. | Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. | - | - | Blood. 2019;133(10):1020-30. | - | - |
| - | Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. | Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira Brandao C, et al. | - | - | Br J Haematol. 2019;184(2):134-60. | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. | Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. | - | - | Oncologist. 2007;12(10):1264-73. | - | - |
| - | The prognostic value of serum erythropoietin in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a review of the literature and expert opinion. | Park S, Kelaidi C, Meunier M, et al. | - | - | Ann Hematol. 2020;99(1):7-19. | - | - |
| - | Challenging IWG2006 response criteria: Results of a randomized study of epoetin alfa versus placebo in anemic lower risk MDS patients [abstract]. | Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti M, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. | - | - | The 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS): 2017; Valencia, Spain. Abstract No. S23. | - | - |
| - | A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-α in anemic patients with low-risk MDS. | Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti MA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. | - | - | Leukemia. 2018;32(12):2648-58. | - | - |
| - | Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating epoetin alfa versus placebo in anemic patients with IPSS low-INT1 risk MDS. EHA Annual Meeting Abstracts 2016: Abstract P248 [abstract]. | Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti MA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. | - | - | The 21st Congress of the European Hematology Association (EHA): 2016 Jun 9 - 12; Copenhagen, Denmark. Abstract P248. | - | - |



Approved v2.0

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. | Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J, et al. | - | - | Leukemia. 2017a;31(9):1944-50. | - | - |
| - | A randomized controlled trial comparing darbepoetin alfa doses in red blood cell transfusion-dependent patients with low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. | Jang JH, Harada H, Shibayama H, Shimazaki R, Kim HJ, Sawada K, Mitani K. | - | - | Int J Hematol. 2015;102(4):401-12. | - | - |
| - | Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents. | Park S, Hamel JF, Toma A, et al. | - | - | J Clin Oncol 2017;35:1591-7. | - | - |
| - | MDS Unmet Medical Needs Survey (Part 3). ［2022 年 10月27日］ | 株式会社インテージヘルスケア. | - | - | 社内資料 | - | - |
| - | Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. | List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. | - | - | N Engl J Med. 2006;355(14):1456-65. | - | - |
| - | Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. | Germing U, Schroeder T, Kaivers J, et al. | - | - | Expert Rev Hematol 2019;12:893-908. | - | - |
| - | How we manage adults with myelodysplastic syndrome. | Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. | - | - | Br J Haematol 2020;189:1016-27. | - | - |
| - | Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. | Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, Sako D, Mitchell D, Li R, et al. | - | - | Nat Med. 2014;20(4):408-14. | - | - |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Efficacy and Safety of Luspatercept Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): A Retrospective Analysis from the MEDALIST Study. | Komrokji RS, Platzbecker U, Fenaux P, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, et al. | - | - | Blood 2020;136 (Supplement 1): 13-5. | - | - |
| - | JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. Leukemia-6 myelodysplastic syndromes (MDS). | Miyazaki Y. | - | - | Int J Hematol. 2020;111(4):481-93. | - | - |
| - | Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. | Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. | - | - | Blood. 2006 Jul 15;108(2):419-25. | - | - |
| - | Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. | Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. | - | - | J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7594-603. | - | - |
| - | Refractory anemia with ring sideroblasts | Malcovati, L, Cazzola, M. | - | - | Best Practice & Research Clinical Haematology 26 (2013) 377–385. | - | - |
| - | The incorporation of comorbidities in the prognostication of patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. | Jose F. Falantes, Francisco J. Márquez-Malaver, Teresa Knight, et al. | - | - | Leukemia & Lymphoma.2017; 58:1893-1902. | - | - |



Approved v2.0