TABLE OF CONTENTS

1 製品開発の根拠 10
1.1 骨髄異形成症候群の臨床的・病態生理学的側面 10
1.1.1 骨髄異形成症候群の病態 10
1.1.2 骨髄異形成症候群の診断 10
1.1.2.1 骨髄異形成症候群の病型分類 11
1.1.2.2 骨髄異形成症候群の予後スコアリング 12
1.1.3 低リスク MDS の既存治療とその問題点 12
1.1.3.1 赤血球輸血 12
1.1.3.2 ダルベポエチンアルファ（赤血球造血刺激因子製剤） 14
1.1.3.3 レナリドミド 16
1.1.3.4 アザシチジン 17
1.1.4 MDS に伴う貧血のアンメットメディカルニーズ 17
1.2 luspatercept の作用機序と特徴 18
1.3 luspatercept の骨髄異形成症候群を対象とした開発計画 19
1.3.1 MDS を対象とした luspatercept の海外での開発状況 19
1.3.2 MDS を対象とした luspatercept の国内での開発の経緯 20
1.3.3 申請する効能・効果及び用法・用量 20
1.3.4 臨床データパッケージ 20
1.3.4.1 生物薬剤学及び臨床薬理の評価に関するデータパッケージ 21
1.3.4.2 有効性評価に関するデータパッケージ 21
1.3.4.3 安全性評価に関するデータパッケージ 21
1.3.5 試験デザイン 21
1.3.6 民族的要因 22
1.3.7 治験相談 23
2 生物薬剤学に関する概括評価 28
2.1 原薬の製造プロセス 28
2.2 製剤開発 28
3 臨床薬理に関する概括評価 30
3.1 薬物動態 31
3.1.1 吸収 31
3.1.2 分布 31
3.1.3 代謝、排泄及び消失 31
3.1.4 内因性要因の影響 32
3.1.5 薬物相互作用 32
3.2 薬力学 32
3.2.1 ヘモグロビン反応 32
3.2.2 心臓電気生理学 33

Approved v1.0

3.2.3 曝露-反応関係 33
3.2.3.1 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応・不耐容又は不適格又は治療歴を問わない骨髄異形成症候群患者 33
3.2.3.2 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴のない骨髄異形成症候群患者 34
3.2.4 免疫原性 35
4 有効性の概括評価 35
4.1 有効性評価の概観 35
4.1.1 有効性評価対象試験 35
4.1.2 有効性評価項目 36
4.1.3 試験デザイン 37
4.1.4 統計解析 38
4.1.4.1 統計解析方法 38
4.1.4.2 中間解析及びその他の解析時点 38
4.2 対象被験者集団の特性、観察期間 39
4.2.1 有効性評価対象集団の内訳、観察期間 39
4.2.2 有効性解析対象集団の被験者背景 40
4.3 赤血球輸血非依存性 41
4.4 血液学的改善 44
4.5 急性骨髄性白血病への移行及び全生存期間 45
4.6 その他の有効性の評価項目 46
4.7 部分集団解析 46
4.7.1 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 46
4.7.2 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 48
4.7.3 日本人の有効性 48
5 安全性の概括評価 48
5.1 安全性評価の概観 48
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 48
5.1.2 安全性の評価方法 49
5.2 曝露状況 49
5.3 有害事象 50
5.3.1 比較的よくみられる有害事象 52
5.3.2 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象 53
5.3.2.1 死亡 53
5.3.2.2 重篤な有害事象 54
5.3.2.3 その他の重要な有害事象 55
5.3.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 56
5.3.3.1 悪性腫瘍及び前癌状態 59
5.3.3.2 腎障害 60
5.3.3.3 血栓塞栓症 61

5.3.3.4 高血圧 61
5.3.3.5 免疫原性反応 63
5.4 臨床検査値、バイタルサイン 63
5.5 特別な患者集団での安全性 64
5.5.1 部分集団別の検討 64
5.5.1.1 年齢、性別、並びにベースラインの血清エリスロポエチン値及びベースラインの赤血球輸血量 64
5.5.1.2 環状鉄芽球の有無 64
5.5.1.3 環状鉄芽球と血小板増加症を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍 64
5.5.2 特別な患者集団での検討 65
5.5.2.1 腎機能障害 65
5.5.2.2 肝機能障害 65
5.6 安全性に関するその他の事項 66
5.6.1 過量投与 66
5.6.2 薬物乱用 66
5.6.3 離脱症状及び反跳現象 66
5.6.4 妊娠、出産及び授乳 66
5.6.5 薬物相互作用 67
5.6.6 自動車運転及び機械操作に対する影響 67
5.7 市販後の使用経験 67
6 ベネフィットとリスクに関する結論 67
6.1 治療の背景 67
6.1.1 疾患又は症状 67
6.1.2 現行の治療 68
6.2 ベネフィット 68
6.3 リスク 72
6.4 ベネフィット・リスク評価 74
7 参考文献 74

Approved v1.0

LIST OF TABLES

Table 1.3-1: 臨床データパッケージ（臨床試験） 24

Table 2.1-1: 原薬の概要 28

Table 2.2-1: 製剤の概要 29

Table 4.3-1: Red Blood Cell Transfusion Independence (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 41

Table 4.3-2: Red Blood Cell Transfusion Independence (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 43

Table 4.4-1: Hematologic Improvement (ITT population): MDS-003 Study (NTD) 45

Table 5.3-1: Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population) 51

Table 5.3.3-1: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (EOI) (Safety Populations) 57

Approved v1.0

LIST OF FIGURES

Figure 1.2-1: luspatercept の模式図及び作用機序 19

Figure 3.2.3-1: ベースライン時に赤血球輸血を必要とした骨髄異形成症候群患者における用量漸増投与レジメンでの luspatercept 治療域の実測値及び予測値 34

Approved v1.0

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
2L	second-line	二次治療
ActRIIB	activin receptor type IIB	ヒトアクチビン受容体 IIB 型
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUCss	steady-state AUC	定常状態の血清中濃度曲線下面積
BMP	bone morphogenetic protein	骨形成タンパク質
BSC	best supportive care	ベストサポーティブケア
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximum concentration	最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenstzel	－
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CV	coefficient of variation	変動係数
del(5q)	chromosome 5q deletion	単独 5 番染色体長腕欠失
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire	－
EP	erythroid precursors	赤血球前駆細胞
E-R	exposure-response	曝露－反応
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia	がん治療の機能的評価 -貧血
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GDF11	growth differentiation factor 11	増殖分化因子 11

Approved v1.0

略号	英語	日本語
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
Hgb	hemoglobin	ヘモグロビン
HI-E	hematologic improvement – erythroid response	血液学的改善 - 赤血球反応
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連生活の質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IPSS	International Prognostic Scoring System	国際予後判定システム
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-Revised	国際予後判定システム改訂版
ITT	intent(ion) to treat	―
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MDS-EB	myelodysplastic syndrome with excess blasts	芽球増加を伴う骨髄異形成症候群
MDS-MLD	myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia	多系統に異形成を有する骨髄異形成症候群
MDS/MPN	myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms	骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍
MDS/MPN-RS-T	myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis	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-RS	myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts	環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群
MDS-RS-MLD	myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasias	環状鉄芽球を伴い多系統に異形成を有する骨髄異形成症候群
MDS-RS-SLD	myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia	環状鉄芽球を伴い単一系統に異形成を有する骨髄異形成症候群
MDS-SLD	myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia	単一系統に異形成を有する骨髄異形成症候群
MDS-U	myelodysplastic syndromes - unclassifiable	分類不能型骨髄異形成症候群
MDS with isolated del (5q)	myelodysplastic syndrome with isolated 5q deletion	単独 5 番染色体長腕欠失を伴う骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
mHI-E	modified hematologic improvement-erythroid response	改訂版 HI-E

Approved v1.0

略号	英語	日本語
MPN	myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NTD	non-transfusion dependent	輸血非依存
ODWG	Organ Dysfunction Working Group	－
OS	overall survival	全生存期間
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	Quality of Life
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's equation	Fridericia 法で補正した QT（QTcF
QW	once every week	1 週間間隔
Q3W	every 3 weeks	3 週間間隔
RARS	refractory anemia with ringed sideroblasts	環状鉄芽球を伴う不応性貧血
RARS-T	refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis	血小板増加を伴った環状鉄芽球増加を伴う不応性貧血
RBC-TD	red blood cell transfusion dependence	赤血球輸血依存性
RBC-TI	red blood cell transfusion independence	赤血球輸血非依存性
RCMD-RS	refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts	多血球系異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症
RS	ring sideroblast	環状鉄芽球
RS-	< 15% ring sideroblasts in the bone marrow	骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の15%未満
RS+	≥ 15% ring sideroblasts in the bone marrow	骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の15%以上
SC	subcutaneous(-ly)	皮下
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results	－
sEPO	serum erythropoietin	血清エリスロポエチン

Approved v1.0

略号	英語	日本語
SF3B1	splicing factor 3B subunit 1	―
Smad	suppressor of mothers against decapentaplegic	―
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
TD	transfusion dependent	輸血依存
TEADA	treatment-emergent ADA	治験薬投与後に発現した ADA
TEAE	treatment emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TGF-β	transforming growth factor-beta	トランスフォーミング増殖因子-β
Tmax	time to reach Cmax	最高血清中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V1/F	apparent volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメントの見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

Approved v1.0

1 製品開発の根拠

1.1 骨髄異形成症候群の臨床的・病態生理学的側面

1.1.1 骨髄異形成症候群の病態

骨髄異形成症候群（MDS）は、主に高齢者が罹患する造血幹細胞のクローン性疾患で、臨床上様々な重症度の貧血、好中球減少症、血小板減少症として発現する無効造血を特徴とする多様な疾患群である。多くの場合、赤血球輸血依存性（RBC-TD）、貧血、感染症、出血リスクの上昇、及び急性骨髄性白血病（AML）への移行が認められる[1,2,3,4,5,6,7]。

MDSの臨床症状は多様であり[8]、MDSの病型や血球減少症の重症度によって異なる[9]。MDSによる血球減少症の中で貧血の頻度は最も高く、初回診断時に80%～85%の患者に認められる[10]。貧血の重症度は、軽度（無症状）から重度（定期的な赤血球輸血を要する）まで多岐にわたる。MDSの疾患の経過とともに約80%～90%の患者は貧血を発症し、そのうち40%はRBC-TDとなる[7]。貧血はMDS患者に深刻な影響を及ぼし、89%の患者がMDSによる疲労を報告している[11]。また、MDS患者の大半は高齢者であり、複数の併存疾患が貧血によって悪化することが多い。貧血は、心不全、転倒、疲労、Quality of Life（QOL）の低下をもたらすことに加え、貧血及びRBC-TDに関連する慢性合併症は、予後に悪影響を及ぼし一般集団と比較して死亡率が上昇するため、MDS患者の貧血を積極的に管理することは重要である[12,13,14,15,16,17]。RBC-TDの状態となると、定期的な赤血球輸血は患者の時間を拘束するため、患者の社会的及び精神的な活動／機能に悪影響を及ぼす可能性がある[14]。さらには、赤血球輸血による鉄過剰症のリスクが増加し、鉄キレート剤による治療の必要性が生じる場合もある[14]。

米国でのMDSの年齢調整罹患率は、米国国立がん研究所Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）による10万人あたりの推定値として、2001～2003年は年間3.3例、2007～2011年は年間4.9例と報告されている[18]。日本でのMDSの年齢調整罹患率（2018年）は、人口10万人あたりの推定値として、年間3.0例と報告されている[19]。厚生労働省による2020年の患者数調査では、日本でのMDS患者の総数は約22,000人であった[20]。

MDS患者の約30%は疾患進行し、AMLを発症する[21,22]。MDSの死亡率は高く、MDS Multicentre Registry研究では、診断からの生存期間の中央値は75ヵ月（範囲：1.7～350ヵ月）であった。2年及び5年生存率は、それぞれ86%と61%であり、生存期間中央値は輸血依存患者で44ヵ月であったのに対し、輸血非依存患者では97ヵ月であった[23]。2001～2008年にSEERに報告されたMDS患者のデータでは、3年生存率は42%、5年生存率は29%と報告されている[24]。

1.1.2 骨髄異形成症候群の診断

MDSの病因が判明しているのはMDSと診断された患者の15%のみである[1,25]。遺伝的素因のない成人患者では、MDSは高齢、化学療法又は放射線療法の治療歴、環境刺激物質への曝露等の多くの要因に起因すると考えられる[1,9,25]。MDSは、しばしば他の疾患評価の際に末梢血又は骨髄にMDSに

Approved v1.0

関連する特徴が見つかることで診断される。MDS の除外診断のため、薬剤使用歴、飲酒歴、又は併用薬を評価する。また、自己免疫疾患、腎不全、悪性腫瘍、慢性感染症又は慢性炎症、再生不良性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症等の疾患を除外することも重要である [25]。骨髄検体及び血液検体の分析が診断の中心となり [1,25]、MDS 以外の血球減少の原因の除外に役立つ [1,21,26]。MDS の診断が不明確な場合に分子プロファイリングが有用なことがある [25]。

1.1.2.1 骨髄異形成症候群の病型分類

MDS の病型は世界保健機関（WHO）分類システムを用いて分類される。2016 年の WHO 分類システムの最新の改訂版では、細胞形態、血球減少症、骨髄芽球の割合、分子遺伝学的情報及び骨髄赤血球成分に対する環状鉄芽球の割合を診断項目／パラメータとして分類システムに組み入れている [27]。具体的には、WHO 分類システム内で以下の病型分類に関するカテゴリーが規定されている。

- 多系統に異形成を有する骨髄異形成症候群（MDS-MLD）
- 単一系統に異形成を有する骨髄異形成症候群（MDS-SLD）
- 環状鉄芽球を伴い単一系統に異形成を有する骨髄異形成症候群（MDS-RS-SLD）［2008 年の WHO 分類による環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）］
- 環状鉄芽球を伴い多系統に異形成を有する骨髄異形成症候群（MDS-RS-MLD）［2008 年の WHO 分類による多血球系異形成と環状鉄芽球を伴う不応性血球減少症（RCMD-RS）］
- 芽球増加を伴う骨髄異形成症候群（MDS-EB）
- 単独 5 番染色体長腕欠失を伴う骨髄異形成症候群（MDS with isolated del (5q)）
- 分類不能型骨髄異形成症候群（MDS-U）

MDS 患者の約 30%は環状鉄芽球が陽性である [28]。環状鉄芽球は、MDS 患者の一部にみられる核を囲む環状の分布パターンを示す鉄顆粒を伴う鉄芽球であり、2008 年の WHO 分類による RARS や RCMD-RS 等、いくつかの MDS の病型でみられる。環状鉄芽球を伴う MDS（MDS-RS）は、特に splicing factor 3B subunit 1（SF3B1）変異に多くみられる [28]。SF3B1 遺伝子変異は MDS の予後良好な体細胞変異であり、MDS-RS は WHO 分類の中で MDS の最も慢性的な病型である [29]。

なお、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）は、MDS とは独立して骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN）に分類される病型である。2008 年の WHO 分類では、暫定的な病型として血小板増加を伴った環状鉄芽球増加を伴う不応性貧血（RARS-T）に分類されたが、2016 年の WHO 分類システムの改訂により、MDS/MPN の正式な病型となった。MDS/MPN-RS-T は、MDS-RS と骨髄増殖性腫瘍（MPN）の本態性血小板血症の両方の臨床的特徴を有する。そのため、MDS/MPN-RS-T の治療体系は貧血及び血小板増加症の両方に対する治療介入を検討する必要があり、MDS と治療体系を一部共有する [30,31,32]。診断、治療体系等は MDS と同様であることから、本申請のピボタル試験のうち 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）では、MDS/MPN-RS-T を組入れ対象に含めた。

Approved v1.0

1.1.2.2 骨髄異形成症候群の予後スコアリング

MDS 患者の様々なサブタイプでの死亡及び AML への移行のリスクに関する情報を医師に提供するために国際予後判定システム（IPSS）が開発され[33]、現在では IPSS の改訂版である IPSS-R が利用されている[34]。IPSS-R は、AML の進行及び死亡のリスクに関する情報を提供し、初期の治療選択肢を計画する際の指針として使用される[35]。診断時の細胞遺伝学的解析、ヘモグロビン（Hgb）値、血小板数、好中球絶対数（ANC）及び骨髄芽球の割合に基づき、5 つのリスク群（Very Low、Low、Intermediate、High、Very High）のいずれかにリスク分類することができる。この 5 つのリスク群で、AML への移行リスク及び全生存期間（OS）に有意な群間差が認められている。生存期間の中央値は、Very Low の患者では 8.8 年であるのに対し、Very High の患者では 0.8 年間と短い[34]。

なお、luspatercept の開発では、IPSS-R Very Low、Low 及び Intermediate、並びに IPSS の Low 及び Intermediate-1 を低リスク（Lower risk）と定義する。MDS 患者のうち低リスク MDS 患者の割合は約 77%[34] と多くを占めることが報告されている。

1.1.3 低リスク MDS の既存治療とその問題点

MDS に対する診断及び治療は日本、米国、欧州を含め各国で同様である。国内外の治療ガイドラインで、MDS の治療体系は IPSS、IPSS-R 等に基づき低リスク及び高リスクの 2 つに大きく分類される。低リスク MDS に対しては、血球減少（貧血等）への対応及びその改善が治療の第一目標であり、高リスク MDS では白血病転化リスクが高いことから、より積極的な治療が推奨されている[8,25,36,37]。

血球減少（貧血等）に対する基本的な支持療法は輸血である[8,25,36]。国内の造血器腫瘍診療ガイドラインでは、低リスク MDS の治療薬の選択肢として、サイトカイン療法［赤血球造血刺激因子製剤（ESA）］、免疫抑制療法（国内未承認）、蛋白同化ステロイド（国内未承認）、レナリドミド及びアザシチジンが挙げられているが、MDS に伴う貧血を適応症として国内承認されている薬剤は ESA のダルベポエチンアルファのみである[36]。以下に支持療法である赤血球輸血、並びに低リスク MDS の治療薬として国内承認されているダルベポエチンアルファ（ESA）、レナリドミド及びアザシチジンの治療と問題点について述べる。

1.1.3.1 赤血球輸血

貧血は、低リスク MDS 患者に最もよくみられる血球減少症であるため、赤血球輸血は重要な支持療法である。国際的に認められた赤血球輸血の開始に関する Hgb 値のトリガー値はなく、併存症（肺及び心機能、MDS 発症前の正常時の Hgb 値、身体活動レベル等）に基づき個々の患者に合わせて輸血を行うべきである[16]。欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインでは、Hgb 値が 8～10 g/dL の範囲で輸血を開始することが推奨されており、少なくとも Hgb 値が 8 g/dL、併存症を有する患者や活動耐性が低い患者では Hgb 値 9 又は 10 g/dL としている[25]。国内のガイドラインでも赤血球輸血のトリガー値はやや低いものの、個別の患者に合わせて対応することを推奨している。MDS 診療の参照ガイドでは、MDS 患者の症状を有する貧血（Hgb 値 7～8 g/dL 以下）に対して、年齢や生活状況を考

Approved v1.0

慮しつつ赤血球輸血で対応するとしている [37]。科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン（改訂第 2 版）においても、同様に MDS による貧血の赤血球輸血トリガー値としては、患者の状態に合わせて Hgb 値 6～7 g/dL 以下に設定し、酸素化障害などの疾患を合併している場合、より高めにトリガーを設定することが許容され、患者の自覚症状が強い場合、Hgb 値 7 g/dL 以上でも輸血することが推奨されている[38]。

赤血球輸血は、貧血補正が不十分であったり、赤血球輸血による副作用が生じるリスクがある。輸血による副作用として、非溶血性の発熱性輸血反応、アレルギー反応、急性溶血性反応、遅発性輸血反応のほか、頻度は低いが、輸血関連急性肺障害、輸血関連循環過負荷、感染因子伝播のリスクなどがある[39]。血球輸血依存が長期にわたる場合には、鉄過剰症、心血管症状の誘発、狭心症、心筋梗塞及び心筋リモデリング等の合併症などの複数の臨床上の問題が生じる [16,40,41,42,43]。MDS 患者では Hgb 低値及び赤血球輸血依存が心血管関連の転帰不良及び死亡率上昇と関連している [7]。赤血球輸血は高い死亡率及び入院リスク、並びに QOL 低下と有意に関連しており、赤血球輸血が低リスク MDS 患者の重大な治療上の問題となっていることが示唆されている[44]。系統的文献レビュー及びメタ解析では輸血非依存患者又は輸血非依存を達成した患者では、輸血依存患者と比較して死亡リスクが低下することが報告されている[45]。また、赤血球輸血による鉄過剰症のリスクが増加し、鉄キレート剤による治療の必要性が生じる場合もあるが、消化管合併症などの問題点もある [14]。そのため、貧血を繰り返さないよう予防することを目的とした赤血球輸血以外の他の治療がある場合は、可能な限りその治療を行うべきである [14]。

また、赤血球輸血は患者の時間を拘束し、患者の社会的及び精神的な活動／機能に悪影響を及ぼす可能性がある [14]。MDS 患者フォーラムでの議論から、輸血を受けるための拘束時間、医療施設の利便性、感染症に関する不安、日常活動上の他人への依存に対する悩みが明らかとなった[46]。米国、英国及びカナダの輸血依存 MDS 患者を対象とした調査では、約半数が 4 週間ごとの輸血センターへの来院を 2～6 回と報告しており、その大半が各来院時に 4 時間以上を費やしていた。ほぼ 1/3 が輸血依存に起因する経済的困難を有していた[47]。また、MDS 患者を対象としたインターネット調査では、輸血を受けた患者の 34%が家族の負担になっていると感じていた[48]。さらに、高齢化社会により献血者数が減る中で、多くの患者が赤血球輸血を必要とすることで、赤血球製剤の供給リスクが懸念される [17,38]。

なお、国内外の治療ガイドラインにおいて、赤血球輸血依存性の明確な定義はない。直近の MDS の治療反応評価基準である国際ワーキンググループ（IWG）2018 基準では、輸血非依存を 16 週間あたり 0 単位の輸血量、低輸血負荷を 16 週間あたり 3～7 単位の輸血量（輸血回数は、少なくとも 2 回、8 週間あたり最大で 3 回とする）、高輸血負荷を 16 週間あたり 8 単位以上の輸血量（8 週間あたり 4 単位以上）と定義しているが、16 週間あたり 1～2 単位の輸血量については一定の見解が定まっていない[49]。

Approved v1.0

1.1.3.2 ダルベポエチンアルファ（赤血球造血刺激因子製剤）

国内において MDS に伴う貧血の適応症を有する薬剤はダルベポエチンアルファのみである。米国では、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインで ESA が推奨されているものの、MDS に伴う貧血に対して承認された ESA はない。EU では、エポエチンアルファが IPSS Low 又は Intermediate-1 リスクの原発性 MDS 成人患者における血清エリスロポエチン（sEPO）低値（200 U/L 未満）の症状を有する貧血（Hgb 値 10 g/dL 以下）に対して 2017 年に承認され、ダルベポエチンアルファは未承認である。ダルベポエチンアルファ及びエポエチンアルファの製剤間において有効性及び安全性に明確な差異は報告されておらず、治療ガイドライン上の推奨レベルにも差はない[8,25,36,50,51]。

造血器腫瘍診療ガイドラインでは、ダルベポエチンアルファ又はエポエチンアルファ（国内未承認）の投与は、sEPO 低値（200 又は 500 U/L 未満）、RS15%未満、赤血球輸血依存のない又は月 2 単位程度の輸血を必要とする貧血を有する低リスク MDS に対して貧血を改善させるとしている[36]。海外では、ESMO ガイドラインにおいて、ESA は赤血球輸血が月 2 単位未満又は sEPO 500 U/L 未満の低リスク MDS に対して推奨されている[25]。NCCN ガイドラインでは、sEPO 500 U/L 以下の低リスク MDS 患者に ESA が推奨されている[8]。また、いずれの治療ガイドラインでも顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の併用により一部の症例で ESA の有効性を更に改善することが明記されているが、国内では ESA の効果増強を目的とした G-CSF の使用は承認されていない[8,25,36]。ESA の良好な治療反応の主要予測因子は、sEPO 低値及び輸血非依存／低輸血負荷とされている[25]。その他、骨髄芽球数の割合が低い、Hgb 値が高い、フェリチン値が低い、低リスク分類である、遺伝子変異がより正常であることが ESA の良好な治療反応の主要予測因子とされている[52]。

ダルベポエチンアルファ及びエポエチンアルファの有効性については、輸血依存及び輸血非依存の両方を含む低リスク MDS 患者を対象とした海外第 3 相試験でそれぞれ示されている。国内では輸血依存の低リスク MDS 患者を対象としたダルベポエチンアルファの国際共同第 2 相試験が実施され、当該試験の有効性の成績をもってダルベポエチンアルファは国内承認されている[53]。これら 3 試験の概要を以下に示す。

エポエチンアルファの海外第 3 相試験（EPOANE3021 試験）

EPOANE3021 試験では、IPSS Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS で、Hgb 値 10 g/dL 以下の貧血を伴い、赤血球輸血量が 8 週間あたり 4 単位以下で、sEPO 値が 500 U/L 未満の被験者計 130 例を、エポエチンアルファ 450 IU/kg/週又は対応するプラセボに 2:1 の割合でランダム割付けをして 24 週間投与し、その後、治療反応例を対象に投与を継続した。被験者は、スクリーニング時の sEPO 値（200 U/L 未満対 200 U/L 以上）及び輸血歴（あり対なし）で層別化した。modified intent to treat（ITT）集団解析により、主要評価項目である IWG 2006 年基準に基づく赤血球反応（Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇、又は治療前の過去 8 週間と比較して 8 週間あたり 4 単位以上の赤血球輸血単位数の絶対数の減少；治療反応は 8 週間以上持続する）を達成した被験者は、プラセボ群では 45 例中 2 例

Approved v1.0

（4.4%）、エポエチンアルファ群では 85 例中 27 例（31.8%）であった（p < 0.001）。治療反応例はいずれも、スクリーニング時の sEPO 値が 200 U/L 未満の層に属した。この層で最初の 24 週間に赤血球系改善を示した被験者は、輸血歴のない被験者では 40 例中 20 例（50%）、輸血歴のある被験者では 31 例中 7 例（22.6%）であった（輸血歴のある被験者 2 例は、ベースライン前 8 週間と比較して少なくとも 8 週間あたり 4 単位以上の赤血球輸血単位の絶対数の減少に基づく主要評価項目を達成した）[54,55]。エポエチンアルファ群の赤血球反応を示した期間の中央値は 197 日間であった。エポエチンアルファ群で輸血を受けた被験者の割合はベースライン前 8 週間での 51.8%から Week 16～Week 24 では 24.7%に減少したのに対し、プラセボ群では同期間で 48.9%から 54.1%に増加した[56]。なお、IWG 2006 年基準を改変して治療効果判定委員会が実施した追加の事後解析では、赤血球反応を示した被験者の割合はエポエチンアルファ群では 85 例中 39 例（45.9%）と推定された [54,55]。

ダルベポエチンアルファの海外第 3 相試験（ARCADE 試験）

ARCADE 試験では、IPSS Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS で、Hgb 値 10 g/dL 以下の貧血を伴い、赤血球輸血量が 8 週間あたり 4 単位未満で、sEPO 値が 500 U/L 以下の被験者計 146 例を、ダルベポエチンアルファ（500 μg を 3 週 1 回）又は対応するプラセボに 2:1 の割合でランダム割付けした。ITT 集団解析により、主要評価項目を達成した被験者の割合（Week 5～Week 24 の二重盲検投与期に赤血球輸血を少なくとも 1 回受けた被験者の割合）は、プラセボ群 29 例（59.2%）、ダルベポエチンアルファ群 35 例（36.1%）であった（p = 0.008）。

ダルベポエチンアルファ群では、ベースラインの sEPO が低値の被験者の方が輸血を受けた割合が低かったが［100 U/L 以下：23%、100 U/L 超：57%、95%信頼区間（CI）に重なりなし］、プラセボ群では、このような差は認められなかった。HI-E（血液学的改善 - 赤血球反応）（8 週間の平均 Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う、ベースラインからの Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇と定義）を達成した被験者の割合は、ダルベポエチンアルファ群の方がプラセボ群より有意に高く、ダルベポエチンアルファ群 14.7%（95% CI = 7.6～24.7）（評価可能被験者 75 例中 11 例）及びプラセボ群 0%（95% CI = 0～10）（評価可能被験者 35 例中 0 例）であった（p = 0.016）。37 例の被験者は、過去 28 日以内に輸血歴がある（33 例）、初回投与前 14 日以内に Hgb の測定値がない（3 例）、又はダルベポエチンアルファが投与されなかった（1 例）ことから、HI-E の評価可能被験者に含まれなかった。

二重盲検期に HI-E を達成したすべての被験者（n = 11）は、ベースライン時の sEPO 値が 100 U/L 以下であった。二重盲検期後の 48 週間のオープンラベル期を含む HI-E 達成被験者の平均反応期間は 235 日間（標準誤差 21 日間）で、観察終了時点で 35%（34 例中 12 例）が HI-E を継続していた。なお、本試験は、実施中に主要評価項目を変更したことに留意する必要がある。すなわち、盲検解除前の被験者組入れ中に、主要評価項目であった HI-E を副次評価項目とし、Week 5～Week 24 に輸血を受けた被験者の割合を主要評価項目に変更した[57]。

Approved v1.0

ダルベポエチンアルファの国際共同第 2 相試験

低リスク MDS 患者を対象としたダルベポエチンアルファの国際共同第 2 相試験では、IPSS Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS で、sEPO 値が 500 U/L 以下を示す輸血依存［過去 112 日間で、輸血（Hgb 値が 9.0 g/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］の MDS 患者 52 例（日本人 31 例）を対象にダルベポエチンアルファ 60、120 又は 240 μg を週 1 回、48 週間皮下投与し、投与開始後 16 週時点の有効性を評価した。有効性評価症例 50 例のうち、60 μg 群の 17 例中 11 例（64.7%）、120 μg 群の 18 例中 8 例（44.4%）、240 μg 群の 15 例中 10 例（66.7%）に赤血球メジャー反応（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 Hgb 濃度が投与開始時 Hgb 値に比べて 1.0 g/dL 以上増加）又は赤血球マイナー反応（ダルベポエチンアルファ投与期間中の連続 56 日間の輸血量が投与開始前 56 日間に比べて 50%以上減少）が認められた[58,59]。

- 上記のとおり、エポエチンアルファ及びダルベポエチンアルファの治療について有効性が示されている一方で、以下の問題点が挙げられる。国内では MDS に伴う貧血の適応症を有する治療薬はダルベポエチンアルファのみであり、治療選択肢が著しく限られている。また、MDS に伴う貧血に対して、エポエチンアルファや G-CSF の使用は国内では承認されていない。
- ESA の投与患者の約 70%は、治療抵抗性又は治療反応後に効果がみられなくなると報告されている[60]。海外第 3 相試験の成績から ESA の治療による IWG 2006 年基準に基づく赤血球反応割合は 15%～30%程度、治療反応の持続期間は 6～8 ヵ月程度であり、臨床的に意義のある治療反応がみられた患者の割合やその効果の強さは限定的である。
- ESA に不応又は不耐容となった患者、並びに ESA の治療が推奨されない（sEPO > 500 U/L）又は ESA の治療反応が十分に得られない（sEPO > 200 U/L）とされる患者では、MDS に伴う貧血に対して赤血球輸血による支持療法以外の治療選択肢はない。
- 国内外のガイドラインで ESA は輸血依存の有無を問わず臨床症状を有する貧血に対する治療選択肢として推奨されている。一方で、日本で実施されたダルベポエチンアルファの国際共同第 2 相試験は輸血依存患者が対象であったことから、国内においてダルベポエチンアルファの輸血非依存患者に対する試験成績は得られていない。
- ダルベポエチンアルファは週 1 回の皮下投与であり、採血及び投薬を含めた頻回な通院治療を要する。第三者機関に委託した医師へのアンケート調査の結果、低リスク MDS 患者に対する ESA 治療では、通院頻度にアンメットメディカルニーズがあることが示唆された[61]。このため、患者、介護者及び医療スタッフの利便性を向上し、良好な治療コンプライアンスが期待できるような、より投与間隔の長い新たな治療選択肢が期待される。

1.1.3.3 レナリドミド

レナリドミドは、単独 5 番染色体長腕欠失［del(5q)］を伴う MDS に対して国内外で承認されている。国内のガイドラインでは、輸血依存の del(5q)を伴う低リスク MDS 患者に対する標準療法である。レナリドミドは del(5q)を伴う低リスク MDS 患者の 67%に輸血非依存性（RBC-TI）をもたらし、その持続期間の中央値は 2～3 年であり、患者の 50%～70%に細胞遺伝学的寛解が認められた。また、

Approved v1.0

del(5q)を伴わない低リスク MDS に対する RBC-TI 達成率は 25%～30%であった [1,36,62]。レナリドミドは、del(5q)を伴わない MDS に対しては未承認であり、国内ガイドラインにおいても第一選択薬としては推奨されていない [36]。

1.1.3.4 アザシチジン

アザシチジンは MDS の治療薬として国内外で承認されている DNA メチル化阻害薬である。国内では低リスク MDS に対しても保険適用であるものの、アザシチジンの低リスク MDS に対する有効性を示すデータは限られており、低リスク MDS の生存期間延長を目的とした第一選択薬としての使用は推奨されていない [36]。一般的にアザシチジンは汎血球減少の高リスク MDS となった際の治療選択肢とされる [36,63,64]。

1.1.4 MDS に伴う貧血のアンメットメディカルニーズ

貧血は MDS の主要な臨床症状である。約 80%～90%の MDS 患者は貧血を発症し、半数近くの患者は輸血依存となる [7]。低リスク MDS の治療目標は、血球減少への対応とその改善である [36]。MDS に伴う貧血の基本的な支持療法である赤血球輸血は一時的に貧血を是正し、貧血の関連症状を改善させるが、貧血補正が不十分であったり、赤血球輸血による副作用が生じるリスクがある。さらに血球輸血依存が長期にわたる場合には、鉄過剰症、心血管症状の誘発、狭心症、心筋梗塞及び心筋リモデリング等の合併症などの複数の臨床上の問題が生じる [16,40,41,42,43]。鉄キレート剤による治療が必要となる場合もある [14]。MDS 患者では Hgb 低値及び赤血球輸血依存が心血管関連の転帰不良及び死亡率上昇と関連している [7]。また、赤血球輸血は患者の時間を拘束し、患者の社会的及び精神的な活動／機能に悪影響を及ぼし、患者自身の負担だけでなく医療システムへの依存も大きい。さらに、高齢化社会により献血者数が減る中で、多くの患者が赤血球輸血を必要とすることで、赤血球製剤の供給リスクが懸念される。そのため、貧血を繰り返さないよう予防することを目的とした赤血球輸血以外の他の治療がある場合は、可能な限りその治療を行うべきである [14]。しかしながら、国内において MDS に伴う貧血の適応症を有する薬剤は ESA のダルベポエチンアルファのみであり治療選択肢は極めて限られる。特に、sEPO が 500 U/L 超の患者では ESA は推奨されず、国内に承認された他の治療薬はない [8,25,36]。ESA が治療選択肢となる患者であっても、ESA の治療により臨床的に意義のある治療反応がみられる患者の割合やその効果の強さは限定的である [54,55,57]。さらに、ダルベポエチンアルファの日本人 MDS 患者に対する試験成績のエビデンス不足や用法・用量（投与間隔：週 1 回皮下投与）の利便性向上の課題がある。

したがって、低リスク MDS に伴う貧血に対する現行の治療オプションは極めて限られることから、既存治療と比較して幅広い患者に使用が可能で、より効果及び利便性が高い新規作用機序を有する貧血治療薬が望まれている。

Approved v1.0

1.2 luspatercept の作用機序と特徴

luspatercept（ACE-536）は、Acceleron 社と BMS 社（Celgene 社）が共同開発している赤血球成熟促進薬であり、ヒトアクチビン受容体 IIB 型（ActRIIB）の細胞外ドメインに免疫グロブリン GI（IgG1）-結晶化フラグメントドメインを結合した修飾体から構成される組換え融合タンパク質である（Figure 1.2-1 A）。

赤血球発生の成熟期での luspatercept の作用を Figure 1.2-1 B に示す。ActRIIB 受容体及びそのリガンドは、様々な器官系の発生、分化又は成熟に関連したタンパクである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に属する。TGF-β スーパーファミリーリガンドのメンバーは、アクチビン受容体への結合を介して、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。luspatercept は、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し、suppressor of mothers against decapentaplegic（Smad）2/3 シグナル伝達を阻止する。非臨床試験では、luspatercept は一部の TGF-β スーパーファミリーリガンド［GDF11、骨形成タンパク質（BMP）6、アクチビン B 等］に高い親和性で結合するが、他の TGF-β スーパーファミリーリガンド（BMP9、アクチビン A 等）への親和性ははるかに低いことが示されている。luspatercept の作用機序は、貧血治療薬として広く使われているエリスロポエチンの作用機序とは異なる[65]。すなわち、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刺激するのに対し、luspatercept は赤血球成熟化製剤として骨髄内の赤芽球の分化及び成熟の後期、成熟期の刺激を促し、正常な赤血球産性能を回復させる。MDS モデルマウス、サラセミアモデルマウスで、血液学的パラメータの改善が示された。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 は後期赤血球造血の内因性阻害因子に作用し、成熟赤血球の循環血中への放出を増加させることで、MDS 等での無効造血が原因の貧血に対する新たな治療選択肢となり得ることが示された。

luspatercept は以下の特徴を有することが示されている。

1) MDS による貧血の既存治療薬とは異なる、新規の作用機序を有する。低リスク MDS 患者に、Hgb 値の上昇をもたらすことにより貧血を改善する。
2) ESA の前治療歴の有無（ESA に不応又は不耐容含む）、赤血球輸血依存性の有無、及び内在性 sEPO 濃度（200 U/L 超又は 500 U/L 超を含む）にかかわらず、QOL を維持しながら臨床的に意義のある持続的な治療反応（赤血球反応や赤血球輸血負荷の軽減）を示す。特に、輸血依存の ESA 未治療患者に対しては、ESA を超える高い治療反応とその持続性が示されている。
3) luspatercept の安全性プロファイルは概ね忍容で、管理可能であった。
4) 投与頻度が 3 週間に 1 回と、ESA の週 1 回と比較して少ないため、患者の来院負担の軽減が期待される。

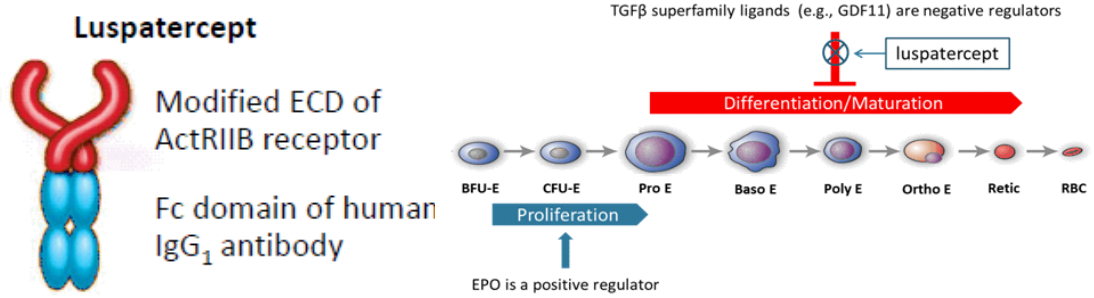
以上の luspatercept の特徴及び次章以降に示した臨床試験の成績より、luspaptercept は赤血球輸血依存／非依存の低リスク MDS 患者に対する新たな治療選択肢となることが示され、製造販売承認申請を行うこととした。

Approved v1.0

なお、luspatercept は国内では未承認であるが、1.3.1 項に示すとおり、米国及び欧州を含む海外では MDS による貧血の治療薬として承認されている。NCCN ガイドラインでは低リスク MDS-RS による臨床症状を伴う貧血に対して luspatercept の使用が推奨されている [8]。luspatercept は sEPO 値が 500 U/L を超える患者に対する初期治療として推奨され、sEPO 値が 500 U/L 以下の患者では、ESA の治療が無効又は治療反応が持続しない場合に luspatercept の使用が推奨される。また、MDS/MPN with SF3B1 mutation and thrombocytosis［WHO 分類（2016 年）の MDS/MPN-RS-T に相当する病型］の患者に対する治療としても推奨されている。ESMO ガイドラインでは ESA の治療が不成功となった後の輸血依存の低リスク MDS-RS 患者に対して luspatercept の使用が推奨されている [25]。

Figure 1.2-1: luspatercept の模式図及び作用機序

A B



ActRIIB = アクチビン受容体 IIB 型、ECD = 細胞外ドメイン、EPO = エリスロポエチン、GDF11 = 増殖分化因子 11、IgG1 = 免疫グロブリン G1、RBC = 赤血球、TGF-β = トランスフォーミング増殖因子-β

1.3 luspatercept の骨髄異形成症候群を対象とした開発計画

1.3.1 MDS を対象とした luspatercept の海外での開発状況

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 50ヵ国以上で承認されている。MDS を対象とした luspatercept の開発として、米国及び欧州では、1.3.4 項に示した ACE-536-MDS-001（以下、MDS-001 試験）の成績を基に承認申請を行い、2020 年に以下の適応症で承認されている。

米国: 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)

Approved v1.0

欧州: 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

なお、MDS-001 試験では、MDS/MPN-RS-T［WHO 分類（2016 年）］の病型に該当する患者の組入れが可能であった。米国の承認審査では、MDS-001 試験の事後的な部分集団解析の結果、MDS/MPN-RS-T に対する luspatercept の臨床的ベネフィットが確認されたことから[66,67]、低リスク MDS に対する luspatercept の適応症には当該集団も含まれることとなった。

また、1.3.4 項に示した ESA による治療歴がなく赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者を対象に luspatercept の有効性及び安全性をエポエチンアルファと比較した MDS-002 試験の成績を基に、米国では ESA による治療歴のない赤血球輸血が必要な低リスク MDS 患者に対する貧血の治療として 2023 年 2 月に、欧州では 2023 年[redacted]月に、一部承認事項変更申請を行った。

1.3.2 MDS を対象とした luspatercept の国内での開発の経緯

本邦では、骨髄線維症及び MDS に伴う貧血の治療薬として luspatercept の開発を進めており、今般、MDS 患者を対象とした臨床試験の成績が得られた。MDS を対象とした luspatercept の本邦での開発として、20[redacted]年より国際共同第 3 相試験である MDS-002 試験に参加した。また、赤血球輸血を必要としない日本人の低リスク MDS 患者を対象とした非盲検単群国内第 2 相試験である MDS-003 試験も 2019 年より開始した。今般、両試験から日本人を含む低リスク MDS 患者に対する luspatercept の良好な有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、先に海外で実施した MDS-001 試験を含めて、1.3.4 項に示した試験を臨床データパッケージとして、製造販売承認申請を行うこととした。なお、luspatercept は 2022 年 9 月 21 日に希少疾病用医薬品に指定されている［指定番号（R4 薬）第 547 号］。

1.3.3 申請する効能・効果及び用法・用量

本申請では、luspatercept の申請適応症を MDS（MDS/MPN-RS-T を含む）に伴う貧血とする。効能・効果の詳細及び申請用法・用量は【Module 1.8】参照。

1.3.4 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは閉経後健康女性被験者を対象とした第 1 相試験 1 試験、MDS 患者を対象とした第 2 相試験 3 試験及び第 3 相試験 2 試験の計 6 試験で構成した（Table 1.3-1）。MDS - 001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験を評価資料とし、第 2 相試験のうちの A536-03 試験及び A536-05 試験並びに第 1 相試験である A536-02 試験を参考資料とした。MDS 患者を対象とした試験のうち、MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験を本申請のピボタル試験とした。

本申請の臨床データパッケージに含まれる全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）又は医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に基づき実施した。

Approved v1.0

1.3.4.1 生物薬剤学及び臨床薬理の評価に関するデータパッケージ

ヒトでの luspatercept の薬物動態（PK）又は薬力学（PD）は、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、MDS 患者を対象とした第 2 相用量設定試験である A536-03 試験、A536 - 03 試験の継続投与試験である A536-05 試験、MDS 患者を対象としたピボタル試験である MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験から評価した。

また、複数の臨床試験の併合データを用いて実施した統合解析（ACE-536-MPK-002、ACE - 536- MPK - 003 及び ACE-536-MPK-008）から、母集団薬物動態、有効性及び安全性の曝露－反応（E-R）関係、QT 延長の可能性を評価した。さらに、統合解析である ACE-536-MPK-004 で、免疫原性、原薬の製造工程及び製剤の違い、並びに用法の違いの影響を評価した。

1.3.4.2 有効性評価に関するデータパッケージ

本申請に関する有効性の臨床データパッケージは、低リスク MDS 患者を対象とした第 2 相試験（A536-03 試験／A536-05 試験、MDS-003 試験）及び第 3 相試験（MDS-001 試験、MDS-002 試験）から構成した。

第 2 相用量漸増試験である A536-03 試験では、第 3 相試験より幅広いポピュレーションの低リスク MDS 患者を対象とし、MDS 患者での luspatercept の有効性及び第 3 相試験で用いる luspatercept の推奨用量を検討した。

第 3 相試験の MDS-001 試験では、赤血球輸血を必要とし、ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な低リスク MDS 患者を対象とし、プラセボに対する優越性を検証した。MDS-002 試験では 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、エポエチンアルファに対する優越性を検証した。さらに、第 2 相試験の 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日本人低リスク MDS 患者での有効性を事前に設定した閾値と比較して検証した。

1.3.4.3 安全性評価に関するデータパッケージ

安全性評価のデータパッケージは、有効性と同様に、主に 1.3.4.2 項に示した低リスク MDS 患者を対象に国内外で実施した 5 試験から構成した。さらに、第 1 相試験である閉経後の健康女性被験者を対象とした A536-02 試験でも死亡及びその他の重篤な有害事象を中心に安全性を評価し、【モジュール 2.7.2、2.1 項】に示した。

1.3.5 試験デザイン

本申請でピボタル試験とした 3 試験（MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験）の試験デザインの詳細は、【モジュール 2.7.3.6 Table 6-1】に示した。

ピボタル試験のうち第 3 相試験の MDS-001 試験及び MDS-002 試験はランダム化並行群間比較デザインとした。MDS-001 試験ではプラセボを対照とし、MDS-002 試験では ESA であるエポエチンアル

Approved v1.0

ファを対照薬とした。国内で承認されているダルベポエチンアルファではなく、国内未承認のエポエチンアルファを対照薬として選択した理由は以下の理由による。

- 国内外の診療ガイドラインで MDS に伴う貧血に対して推奨されるエポエチンアルファ及びダルベポエチンアルファの有効性及び安全性に明確な差異はないと考えた。
- MDS-002 試験の対象患者に対して、日本ではダルベポエチンアルファが承認されているが、MDS-002 試験に参加する多くの欧州の各国では試験計画時にダルベポエチンアルファは未承認で、エポエチンアルファが承認され、広く使用されていた。
- エポエチンアルファには、入手可能な多くの頑健な臨床成績情報があり、対照薬をエポエチンアルファとすることで、これらの利用可能なデータと比較し、試験結果を解釈することが可能である。
- エポエチンアルファ及びダルベポエチンアルファでは投与レジメンが異なるため、複数の ESA を対照薬として設定することは、結果の解釈が困難になる可能性がある。より均質な条件下で試験を実施するため、対照薬をエポエチンアルファに限定した。

第 2 相試験の MDS-003 試験は、輸血非依存の低リスク MDS 患者で適切な対照群を設定することが困難であることから、単群で実施した。

MDS-001 試験は二重盲検デザインとし、MDS-002 試験及び MDS-003 試験は非盲検とした。MDS-002 試験の対照薬であるエポエチンアルファと luspatercept は、投与頻度（1 週ごと又は 3 週ごと）に加え、確立されている用量調節、投与延期及び投与中止の基準も異なり、公平な比較を可能にするためには、これらの基準をそれぞれ適用する必要がある。二重盲検ダブルダミー法では被験者の負担が顕著に増大する。また、エポエチンアルファは大半の参加国で単位数に応じ、各サイズのプレフィルドシリンジが供給されており、運用上、盲検化は実施不可能である。そのため非盲検デザインとした。

赤血球輸血が必要な低リスク MDS 患者を対象とした MDS-001 試験及び MDS-002 試験では、RBC-TI を主要評価項目として評価し、赤血球輸血が不要な MDS 患者を対象とした MDS-003 試験では HI-E を主要評価項目として評価した。

1.3.6 民族的要因

MDS-002 試験は国際共同治験である。国際共同治験の参画に先立ち、外因性及び内因性民族的要因について国内外での類似性を検討した。その結果、明確な国内外の差は認められないことから、MDS-002 試験に参加することは可能であると判断した。

外因性要因として、MDS の分類・診断基準、治療体系、治療効果判定が考えられる。MDS の分類・診断基準は 1.1.2 項に示したように WHO 分類[27]が国際的に広く用いられ、国内で独自に確立された分類・診断基準はない。治療指針は、国際的なガイドラインとして NCCN ガイドラインがある[8]。国内で日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン及び特発性造血障害に関する調査研究班の MDS 診療の参照ガイドがあるが[68,37]、1.1.3 項に示したように国内外のいずれのガイドラインでも del (5q)

Approved v1.0

を伴う MDS ではレナリドミド、del (5q) を伴わない MDS に対しては ESA が標準治療とされ、ESA は sEPO 値が 500 U/L 未満の患者での使用が推奨されている。そのため、医療実態は国内外で同様である。治療効果判定は、国内外で IWG の効果判定が用いられ [8,69]、国内で独自に確立された判定基準はない。また、1.1.3.1 項に示したように、輸血について国際的に確立されている Hgb 値の閾値はない。輸血依存からの離脱を主要評価項目とした MDS-001 試験及び MDS-002 試験では、地域間及び個人間の輸血基準の違いによる試験結果へのバイアスを避けるため、各被験者に、試験参加前の輸血歴に基づき、試験期間中に輸血を必要とする「輸血前の Hgb 閾値」を規定した。試験期間中に赤血球輸血を行う際には、この「輸血前の Hgb 閾値」を遵守することで、試験全体で統一した評価を可能とした。以上、MDS の分類・診断基準、治療体系、治療効果判定といった外因性の民族的要因は国内外で同様であり、顕著な差はないと考えた。

内因性要因として、luspatercept の薬剤特性及び薬物動態を検討した。luspatercept は 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ることから、luspatercept の消失に人種差がある可能性は低いと考えた。また、MDS-002 試験の開始までに得られた臨床試験の成績から、luspatercept の血清中曝露量は用量 0.125～1.75 mg/kg の範囲で概ね線形であり、標的介在性の消失は認められていない。また、母集団薬物動態解析（ACE-536-MPK-008）の結果から、人種（アジア人／非アジア人）は薬物動態に対する有意な共変量ではなく、人種／民族間で luspatercept の薬物動態（CL/F 及び AUCss）に臨床的に意味のある意味のある差はないことが示された（3.1.4 項）。以上より、内因性の民族的要因は国内外で顕著な差はないと考えた。

1.3.7 治験相談

[redacted]に先立ち、20[redacted] 年 [redacted] 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した【1.13.2.1】。さらに、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した【1.13.2.2】。その結果、[redacted]との見解を得た。

Approved v1.0

Table 1.3-1:　　臨床データパッケージ（臨床試験）

試験番号／相／実施国・地域	対象患者	試験デザイン	目的	治験薬の投与レジメン	被験者数（全体・日本人）	データカットオフ日／電子データ提出の有無
評価資料						
ACE-536-MDS-001 第 3 相 海外	環状鉄芽球を有し赤血球輸血を必要とする IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS 患者	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同	有効性、安全性、臨床薬理	luspatercept 群：開始用量 1.0 mg/kg Q3W SC 投与 用量レベル 0.45、0.6、0.8、1.33、1.75 mg/kg に段階的に増減可 プラセボ群： Q3W SC 投与 最短投与期間は 24 週間で、基準を満たした被験者は 24 週以降も投与継続可	有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団 [a] luspatercept 群：153 例 プラセボ群：76 例 PK 解析対象集団：153 例	Interim CSR：2018 年 5 月 8 日（データカットオフ日）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Report Date） Final CSR：2020 年 11 月 26 日（データベースロック、LSLV）[b]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Report Date） 提出
ACE-536-MDS-002 第 3 相 国際共同	赤血球輸血を必要とする ESA による治療歴のない IPSS-R の Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS 患者	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照	有効性、安全性、臨床薬理	luspatercept 群：開始用量 1.0 mg/kg Q3W SC 投与 用量レベル 0.45、0.6、0.8、1.33、1.75 mg/kg に段階的に増減可 エポエチンアルファ群：開始用量 450 IU/kg QW SC 投与 用量レベル 337.5、787.5、1050 IU/kg に段階的に増減可 最短投与期間は 24 週間で、基準を満たした被験者は 24 週以降も投与継続可	有効性解析対象集団：ITT（luspatercept 群：178 例、エポエチンアルファ群：178 例） OS 及び AML を除く有効性の中間解析対象（luspatercept 群：147 例、エポエチンアルファ群：154 例） 安全性解析対象集団： luspatercept 群：178 例 エポエチンアルファ群：176 例 PK 解析対象集団：164 例	2022 年 8 月 31 日 提出

Approved v1.0

Table 1.3-1:　臨床データパッケージ（臨床試験）

試験番号／相／実施国・地域	対象患者	試験デザイン	目的	治験薬の投与レジメン	被験者数（全体・日本人）	データカットオフ日／電子データ提出の有無
ACE-536-MDS-003 第 2 相 国内	赤血球輸血を必要としない IPSS-R の Very Low、Low 又は Intermediate リスクの日本人 MDS 患者	多施設共同、単群	有効性、安全性、臨床薬理	luspatercept を開始用量 1.0 mg/kg で Q3W SC 投与 用量レベル 0.45、0.6、0.8、1.33、1.75 mg/kg に段階的に増減可 最短投与期間は 24 週間で、基準を満たした被験者は 24 週以降も投与継続可	有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団：21 例 PK 解析対象集団：19 例	2022 年 7 月 1 日 提出
参考資料						
A536-03 第 2 相 海外	IPSS の Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者	非盲検、用量漸増	有効性、安全性、臨床薬理	用量漸増コホート：luspatercept を各コホートの開始用量（0.125、0.25、0.5、0.75、1.0、1.33 及び 1.75 mg/kg）で Q3W 最大 5 サイクル SC 投与 拡大コホート：luspatercept を開始用量 1.0 mg/kg で Q3W 最大 5 サイクル SC 投与 用量レベル 0.5、0.75、1.33、1.75 mg/kg に段階的に増減可	有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団 コホート 1, 0.125 mg/kg：3 例 コホート 2, 0.25 mg/kg：3 例 コホート 3, 0.5 mg/kg：3 例 コホート 4, 0.75 mg/kg：6 例 コホート 5, 1.0 mg/kg：3 例 コホート 6, 1.33 mg/kg：6 例 コホート 7, 1.75 mg/kg：3 例 拡大コホート 1, 開始用量 1.0 mg/kg： 31 例 拡大コホート 2A, 開始用量 1.0 mg/kg：21 例 拡大コホート 2B, 開始用量 1.0 mg/kg：28 例 拡大コホート 3[c], 開始用	Interim CSR：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Report Date） Final CSR：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Report Date） 提出

Approved v1.0

Table 1.3-1:　臨床データパッケージ（臨床試験）

試験番号／相／実施国・地域	対象患者	試験デザイン	目的	治験薬の投与レジメン	被験者数（全体・日本人）	データカットオフ日／電子データ提出の有無
					量 1.0 mg/kg：9 例	
A536-05 第 2 相 海外	A536-03 試験に組み入れた、IPSS の Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者	非盲検、継続投与	長期安全性、有効性	luspatercept を開始用量 1.0 mg/kg（投与中断した被験者）又は A536-03 試験の最終用量（投与中断しなかった被験者）で Q3W SC 投与用量レベル 0.125、0.25、0.5、0.75、1.0、1.33、1.75 mg/kg に段階的に増減可 最長 60 ヵ月間	有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団 75 例 （Interim 70 例）	Interim：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Report Date） Final：2020 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）、2020 年[redacted] 月[redacted] 日（Report Date） 提出せず
A536-02 第 1 相 米国	閉経後健康女性	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増	臨床薬理、安全性	コホート 1：1 及び 15 日目に 0.0625 mg/kg 皮下（SC）投与（luspatercept 又はプラセボ） コホート 2：1 日目に 0.125 mg/kg SC 投与（luspatercept 又はプラセボ） コホート 3：1 及び 15 日目に 0.125 mg/kg SC 投与（luspatercept 又はプラセボ） コホート 4：1 及び 15 日目に 0.25 mg/kg SC 投与（luspatercept 又はプラセボ）	PK 解析対象被験者：24 名（luspatercept 群のみ） 安全性解析対象被験者: 32 名（luspatercept：24 名、プラセボ：8 名）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Report Date） 提出せず

Approved v1.0

Table 1.3-1: **臨床データパッケージ（臨床試験）**

試験番号／相／実施国・地域	対象患者	試験デザイン	目的	治験薬の投与レジメン	被験者数（全体・日本人）	データカットオフ日／電子データ提出の有無
15 日間						

AML = acute myeloid leukemia;
CSR = clinical study report
ESA = erythropoiesis stimulating agent; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent(ion) to treat; LSLV = last subject last visit; MDS = myelodysplastic syndromes; OS = overall survival: QW = once every week; PK = pharmacokinetics; Q3W = every 3 weeks; SC = subcutaneous

a 有効性及び安全性の解析集団の被験者数は、Interim 及び Final のデータカットオフ日時点で変更なし。
b Health-related Quality of Life 評価項目のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日。
c Final CSR のみに含まれる。

Approved v1.0

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 原薬の製造プロセス

臨床試験で使用された製剤の原薬製造工程には、プロセス I～プロセス IV の 4 種類が存在する（Table 2.1-1）。A536-02 試験ではプロセス I の原薬が使用された。A536-03 試験、A536-05 試験ではプロセス I 及びプロセス II の原薬が使用され、MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験ではプロセス III の原薬が使用された。プロセス I、II 及び III の原薬間の同等性／同質性は、広範囲な分析による特性解析により確認されている。

臨床試験及び商業用の需要を満たすため、原薬製造工程を[redacted]し、[redacted]を[redacted] L[redacted]した（プロセス IV）。プロセス III 及びプロセス IV の製造工程に大きな変更はなく、[redacted]及び[redacted]を行った。プロセス III とプロセス IV 原薬との同等性／同質性は、広範囲な分析による特性解析により確認されている。

今回の申請に関連する臨床試験ではプロセス IV 原薬ロットを使用しなかった。本邦の luspatercept の市販用原薬の製造にはプロセス IV を使用する。

Table 2.1-1: 原薬の概要

	Process I	Process II		Process III	Process IV
Scale	[redacted] L	[redacted] L		[redacted] L	[redacted] L
Drug substance concentration	50 mg/mL	50 mg/mL	75 mg/mL	75 mg/mL	75 mg/mL
Drug substance concentration	[redacted] mM [redacted]	[redacted] mM [redacted]	[redacted] mM [redacted]	[redacted] mM [redacted]	[redacted] mM [redacted]
Use in clinical studies	A536-02, A536-03, A536-05	A536-03, A536-05	A536-03, A536-05	ACE-536-MDS-001 ACE-536-MDS-002, ACE-536-MDS-003	None
Commercial use	No	No	No	No	Yes

[redacted]

Source: モジュール 2.7.1 Table 1.2-1

2.2 製剤開発

臨床試験では 4 種類の製剤が使用された（Table 2.2-1）。それぞれの製剤は、原薬の製造プロセス（製造の場所、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）及び[redacted]（[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）に違いがある。プロセス I 及び II の原薬を使用した 25 mg／バイアル凍結液剤（製剤プロセス I）は、A536-02 試験、A536-03 試験及び A536-05 試験で使用した。プロセス II の原薬を使用した 50 mg／バイアル凍結乾燥粉末製剤（製剤プロセス II）は、A536-03 試験及び A536-05 試験で使用した。プロセス III

Approved v1.0

の原薬を使用した 25 mg／バイアル及び 75 mg／バイアル凍結乾燥粉末製剤（製剤プロセス III）は、MDS-001 試験及び MDS-002 試験で使用した。

広範囲な分析による特性解析により、luspatercept 凍結液剤 25 mg／バイアル、luspatercept 凍結乾燥粉末製剤 50 mg／バイアル及び luspatercept 凍結乾燥粉末製剤 25 又は 75 mg／バイアル間の同等性／同質性が示された。

A536-03 試験において、原薬製造プロセスが同じ（プロセス I 又は II）である凍結液剤と凍結乾燥粉末製剤間で、luspatercept の血清中曝露量パラメータはおおむね同程度であることが示された。併合解析の結果、血清中曝露量はプロセス II 及びプロセス III の原薬間で同程度であることが示された。また、原薬の製造プロセス又は製剤の違いは、Hgb 増加能又は抗薬物抗体（ADA）誘導に有意な影響を及ぼさなかった。

臨床試験及び商業用の需要増加に対応するため、製剤の製造工程を[redacted]し、[redacted]した（製剤プロセス IV）。製剤プロセス IV は製剤プロセス III と同じ製造工程を用い、[redacted]及び[redacted]を行った。

製剤の工程性能、出荷試験、安定性試験及び分析特性解析試験により、製剤プロセス III 及び製剤プロセス IV を用いて製造した製剤の高い類似性が確認されている。製剤プロセス IV 製剤は、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で使用されている。また、本邦での市販製剤は製剤プロセス IV を用いて製造する。

Table 2.2-1: 製剤の概要

Drug Product	**Luspatercept Injection (Frozen Liquid)**	**Luspatercept for Injection (Lyophilized Powder)**		
Drug product process	I	II	III	IV
Presentation	25 mg/vial	50 mg/vial	25 mg/vial & 75 mg/vial	25 mg/vial & 75 mg/vial
Drug substance process	I or II (scale: [redacted] L)	II (scale: [redacted] L)	III (scale: [redacted] L)	III (scale: [redacted] L) & IV (scale [redacted] L)
Formulation	50 mg/mL luspatercept; [redacted] mM [redacted]	50 mg/mL luspatercept, [redacted] mM [redacted] % [redacted] % (v/v) [redacted]	50 mg/mL luspatercept, [redacted] mM [redacted], [redacted] % [redacted] % (w/v) [redacted]	50 mg/mL luspatercept, [redacted] mM [redacted] % [redacted] % (w/v) [redacted]
Storage	< - 65 °C	2-8 °C	2-8 °C	2-8 °C
Use in clinical studies	A536-02, A536-03, A536-05	A536-03, A536-05	ACE-536-MDS-001, ACE-536-MDS-002	ACE-536-MDS-002, ACE-536-MDS-003

Approved v1.0

Table 2.2-1: 製剤の概要

Drug Product	Luspatercept Injection (Frozen Liquid)	Luspatercept for Injection (Lyophilized Powder)		
Planned commercial use	No	No	No	Yes

[redacted] = [redacted] ([redacted] mM[redacted], [redacted] mM[redacted], [redacted] mM[redacted]).
Source: モジュール 2.7.1 Table 1.3-1

3 臨床薬理に関する概括評価

ヒトでの luspatercept の PK 及び PD は、はじめに閉経後の健康女性を対象に低用量（0.0625～0.25 mg/kg）を単回投与又は 2 週間間隔で 2 回投与した第 1 相試験（A536-02 試験）において評価した。続いて、MDS 患者を対象とした第 2 相用量設定／拡大試験（A536-03 試験）において、より広い用量範囲［0.125～1.75 mg/kg、3 週間間隔（Q3W）、最大 5 回投与］で luspatercept を反復投与したときの PK、PD、E-R 関係及び免疫原性を評価した。A536-03 試験に登録された被験者を対象とした継続投与試験（A536-05 試験）では、血清中 luspatercept 濃度を長期モニタリングした。さらに、IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに分類され、ESA による治療に不応、不耐容又は不適格の MDS 患者を対象としたピボタル試験である第 3 相試験（MDS-001 試験）を実施し、漸増用量（1～1.75 mg/kg）で約 1 年間反復投与したときの PK を評価した。

また、前述の臨床試験の併合データを用いて統合解析を実施した（解析報告書 ACE-536-MPK-002、ACE-536-MPK-003 及び ACE-536-MPK-004）。ACE-536-MPK-002 では MDS 患者での母集団薬物動態（PPK）並びに有効性及び安全性の E-R 関係を評価した。ACE-536-MPK-003 では、β サラセミア患者及び MDS 患者の補正 QT（QTc）間隔と luspatercept 濃度の関係をモデリングにより評価した。ACE-536-MPK-004 では、免疫原性、原薬の製造工程の変更及び製剤の違い並びに用法の違いが luspatercept の PK 及び PD 等に及ぼす影響を評価した。

その後、ESA による治療経験がなく、ベースラインの sEPO 値が 500 U/L 未満で、ベースラインの赤血球輸血量が 8 週間あたり 2～6 単位の IPSS-R Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS による貧血患者［ESA 未治療の輸血依存（TD）患者］を対象に、luspatercept の PK、PD、E-R 関係及び免疫原性を評価した。これらの患者は第 2 相非盲検単群試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）及び第 3 相非盲検実薬対照試験（MDS-002 試験）の 3 試験に組み入れられた。なお、MDS-002 試験の用量は A536-03 試験の用量漸増コホート及び拡大コホート並びに A536-05 試験から得られたデータに基づき選択した。

ESA 未治療の TD 患者における luspatercept の PK は、まず A536-03 試験で広範囲用量（0.125～1.75 mg/kg Q3W、最大 5 回投与）を用いて評価した。その後 A536-05 試験において、luspatercept の PK を長期にわたり評価した。さらに MDS-002 試験で反復投与時の luspatercept の PK を評価した。A536-03 試験及び MDS-001 試験に登録された MDS 患者（ほとんどが ESA による前治療に抵抗性を

Approved v1.0

示し、輸血を必要とした患者）の PK データから構築した PPK モデル（ACE-536-MPK-002）に、ESA 未治療の TD 患者の PK データ（MDS-002 試験）及び日本人 MDS 患者の PK データ（MDS-003 試験）を含めてモデルを更新した（ACE-536-MPK-008）。本 PPK 解析では、人種及び民族の影響も評価した。A536-05 試験の PK データは A536-03 試験から移行した同一被験者のものであるため、最新の PPK 解析には含めなかった。さらに、MDS-002 試験を対象とした有効性及び安全性に関する E-R 解析を実施した（ACE-536-MPK-008）。

3.1 薬物動態

MDS 患者における luspatercept の血清中濃度推移は、一次吸収及び線形消失を伴う 1 コンパートメントモデルで適切に記述された。luspatercept の PK は線形で時間経過による変動はなく、血清中曝露量には中程度のばらつき（約 37.4%）が認められた。luspatercept の CL/F 及び V1/F 幾何平均値はそれぞれ 0.47 L/day 及び 9.60 L で、消失半減期は 14 日であった。luspatercept の PK は、ESA 前治療歴の有無にかかわらず MDS 患者全体で一貫していた。

3.1.1 吸収

luspatercept を皮下（SC）投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、ヒトでは評価されていない。いずれの試験対象集団においても、luspatercept は SC 投与後に緩徐に吸収された。血清中 luspatercept の Cmax はいずれの用量でも投与の約 7 日後に認められ、その範囲は 3～21 日であった。PPK 解析（ACE-536-MPK-002）では、循環血中への luspatercept の吸収は検討した用量範囲で線形であり、吸収に対する SC 注射部位（上腕、大腿、腹部）による影響は有意ではなかった。

MDS 患者における血清中 luspatercept の Cmax 及び濃度時間曲線下面積（AUC）は、0.125～1.75 mg/kg への用量増加にほぼ比例して増加した。Q3W で投与したとき、3 回目投与後の血清中 luspatercept 濃度は定常状態に達し、トラフ濃度の累積係数は約 1.5 であった。luspatercept の定常状態の AUC（AUCss）の個体間変動は 37.4%であった。

luspatercept のいずれの製剤においても、試験した用量レベルにおいて血清中曝露量は同程度であることが示された。

3.1.2 分布

MDS 患者の V1/F の幾何平均値［変動係数（CV）%］は 9.6 L（26.7%）であった。分布容積は血液量より大きく、細胞外液量より小さいことから、luspatercept は主に細胞外液に分布することが示唆され、luspatercept が高分子化合物であることと整合している。

3.1.3 代謝、排泄及び消失

代謝及び排泄に関する試験は実施しなかった。luspatercept は、通常の異化作用により複数の組織内で低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられることから、消失は単一の臓器に依存しな

Approved v1.0

いと考えられる。luspatercept は分子量が大きく（76 kDa）、糸球体ろ過量のカットオフ閾値（約 65 kDa）を超えていることから、尿中には排泄されないと推察される。

MDS 患者の CL/F の幾何平均値（CV%）は 0.47 L/day（42.9%）、血清中半減期の幾何平均値（CV%）は 14 日（31.7%）であった。luspatercept の消失は用量の違い（0.125～1.75 mg/kg）や反復投与により変化しなかった。

3.1.4 内因性要因の影響

MDS 患者 454 例を対象とした PPK 解析により、luspatercept の PK パラメータに対して統計学的に有意な影響を及ぼす内因性要因を特定した。luspatercept の CL/F は体重（33.0～124 kg）の増加に伴って増加し、ベースライン時のアルブミン（31.0～54.0 g/L）又は年齢（27～95 歳）の増加に伴って減少した。luspatercept の V1/F は体重の増加に伴って増加し、ベースライン時のアルブミンの増加に伴って減少した。

腎機能別（正常、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害）、National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group 基準に基づく肝機能別（正常、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害）及び年齢別（65 歳未満、65～74 歳及び 75 歳以上）に定常状態における Cmax 及び AUC を評価したとき、臨床的に意味のある差は認められなかった。ベースライン時のアルブミン値が高い又は低い患者とアルブミン値が正常な患者で、定常状態における Cmax 及び AUC に臨床的に意味のある差は認められないと予測された。

体重は luspatercept の PK 変動の主な要因であった。腎機能、肝機能、年齢、人種／民族、性別、アルブミン、疾患特性、ADA を含むベースラインの内因性要因は、luspatercept の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、これらの内因性要因に基づく用法・用量の調節は不要と考える。

3.1.5 薬物相互作用

luspatercept の薬物相互作用試験は実施されていない。luspatercept のような高分子量の融合タンパク質は、全身にある細胞内リソソームでのタンパク質分解により除去されるため、低分子薬によるチトクローム P450 の阻害や誘導又はトランスポーターの調節を介した影響を受ける可能性は低い。PPK 解析の結果から、鉄キレート剤の併用は luspatercept の PK に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。

3.2 薬力学

3.2.1 ヘモグロビン反応

ベースライン時の赤血球輸血量が 8 週あたり 4 単位未満の MDS 患者では、luspatercept による Hgb 値の増加は投与開始後 7 日以内に最大に達し、luspatercept の Tmax との間に相関がみられた Q3W の投与スケジュールでは、初回投与後に最も顕著な Hgb 増加が認められ、2 回目以降の投与では Hgb の

Approved v1.0

さらなる増加は限定的であった。治療用量レベル（0.75～1.75 mg/kg）では、増加した Hgb がベースライン値に戻るまでの期間は最終投与後約 6 週間であった。

3.2.2 心臓電気生理学

MDS 又はβサラセミアの患者 638 例に luspatercept（N = 474）又はプラセボ（N = 164）を反復投与し、Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）に及ぼす luspatercept の影響を評価した。最大投与量（1.75 mg/kg）での定常状態における Cmax の幾何平均値において、ベースラインからの QTcF 変化量の luspatercept 群とプラセボ群との差の平均値の両側 90%信頼区間の上限は、QTc 延長の閾値である 10 ms を下回った。したがって、luspatercept は臨床用量において QTc 間隔を延長しないことが示唆された。

3.2.3 曝露-反応関係

3.2.3.1 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応・不耐容又は不適格又は治療歴を問わない骨髄異形成症候群患者

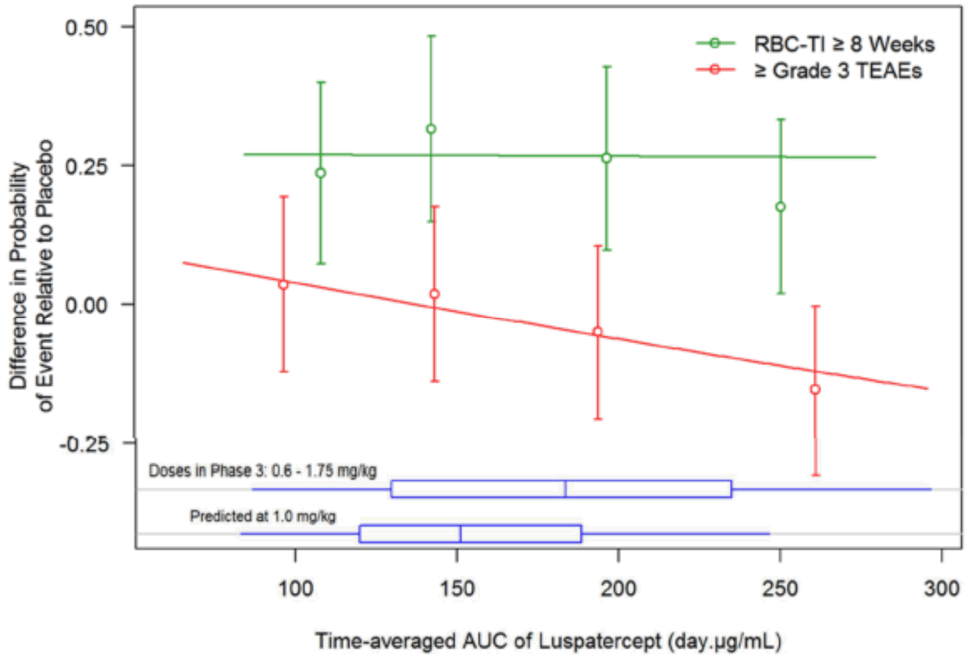
血清中 luspatercept の曝露量の増加に伴って、ベースライン時の赤血球輸血量が少ない MDS 患者（8 週間あたり赤血球輸血 4 単位未満）では Hgb 増加がより大きく、赤血球輸血を必要とする MDS 患者（8 週間あたり赤血球輸血 2 単位以上）では RBC-TI 及び HI-E［改訂版 HI-E（mHI-E）］の達成率の上昇がみられた。

グレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が発現する割合は、luspatercept の AUC の増加に伴い、特に長期投与期間中に顕著に低下した（$p < 0.01$、Cox 比例ハザード回帰分析）。luspatercept の AUC が増加しても、グレード 1 以上の特定の TEAE（無力症、骨痛、骨痛様事象、浮動性めまい、高血圧及び筋肉痛）の発現割合は増加しなかった。

luspatercept は第 3 相試験の用法・用量において広い治療域を示し、プラセボ効果を調整したとき、luspatercept の AUC が高い状態において有効性が飽和し、グレード 3 以上の TEAE が減少することが明らかとなった（Figure 3.2.3-1）。

Approved v1.0

Figure 3.2.3-1: ベースライン時に赤血球輸血を必要とした骨髄異形成症候群患者における用量漸増投与レジメンでの **luspatercept** 治療域の実測値及び予測値



AUC = area under the concentration-time curve; AUCavg = average AUC prior to the first event; AUCavg24 = average AUC from Week 1 to Week 24; AUCavg48 = average AUC from Week 1 to Week 48; AUCss = AUC at steady state; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; TEAE = treatment-emergent adverse event.
The symbols and error bars represent the estimated difference in proportion relative to placebo (90% CI) of subjects who experienced the event, grouped by quartiles of the time-averaged AUC of luspatercept in serum and plotted at the median for each AUC quartile group (AUCavg24 is used for efficacy and AUCavg is used for safety). The lines represent the predicted placebo-adjusted probabilities from the final exposure-response models. Where the models include categorical covariates, the prediction is taken as the weighted average of the predictions for each combination of the categorical covariates, weighted by the relative frequency of each combination in the study population; where the models include continuous covariates, the prediction is taken at the median of the covariates. The horizontal box shows the distribution of the observed AUCavg48 in Study ACE-536-MDS-001 (Phase 3) or predicted AUCss at 1.0 mg/kg in A536-03 and ACE-536-MDS-001. The interior bar represents the median, the two ends of the box represent the 25th and 75th percentiles, and the whiskers represent the 5th and 95th percentiles.
Source: モジュール 2.7.2 Figure 3.3.1.1-1

3.2.3.2 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴のない骨髄異形成症候群患者

MDS-002 試験の主要評価項目（Week 1～Week 24 でのベースラインから平均 1.5 g/dL 以上の Hgb 上昇を伴う 12 週間以上の RBC-TI 達成）と曝露量との関係を評価した結果、開始用量 1 mg/kg から用量漸増を行わなかった被験者では正の E-R の関係が認められた。E-R 関係の傾向は低曝露量範囲でより明らかであり、高曝露量範囲で有効性は最大反応率付近に達した。用量漸増レジメンでの投与（1～1.75 mg/kg）を行った被験者を含む試験集団全体では明らかな E-R 関係が認められなかったことから、個々の被験者において luspatercept は最大有効曝露量に到達しているか又は漸増投与レジメンにより最大有効曝露量に到達していることが示唆された。主要評価項目の達成に対する統計学的

Approved v1.0

に有意な予測因子は、ベースラインの輸血量、ベースラインの sEPO 値、環状鉄芽球の状態であった。

MDS-002 試験の副次的評価項目（Week 1～Week 24 の 24 週間の RBC-TI 達成）についても同様に、開始用量 1 mg/kg から用量漸増を行わなかった被験者で正の E-R 関係が認められ、高曝露量範囲で有効性は最大反応率付近に達した。用量漸増レジメンでの投与（1～1.75 mg/kg）を行った被験者を含む試験集団全体では、E-R 関係はほぼ平坦であったことから、用量漸増により個々の被験者で最大有効曝露量付近に到達したことが示唆された。評価項目の達成に対して統計学的に有意な予測因子は、ベースラインの赤血球輸血量、ベースラインの sEPO 値、ベースラインの体重であった。luspatercept 1～1.75 mg/kg の漸増投与法により RBC-TI が達成されたが、luspatercept の曝露量と初回赤血球輸血までの期間との間には関連性は認められなかった。ベースラインの赤血球輸血量及び体重が RBC-TI の期間に影響を及ぼすベースライン特性として特定された。

上記の有効性に関する E-R 関係の評価から、十分な有効性を維持するための 1～1.75 mg/kg の用量漸増レジメンが支持された。また、重症度の高い被験者（ベースラインの sEPO 値が高い又は赤血球輸血量が多い）を含むすべての患者において、増量レジメンによる臨床的ベネフィットが示唆された。また、安全性に関する E-R 関係の評価では、luspatercept の曝露量とグレード 3 以上の TEAE 並びに用量調節に至った TEAE、疲労、無力症及び高血圧を含む特に注目すべき有害事象の発現率との間に関連性は認められなかったことから、luspatercept を申請用法・用量で投与したときの安全性が示された。

3.2.4 免疫原性

A536-03 試験及び A536-05 試験では、luspatercept を投与した 107 例中 12 例（11.2%）が luspatercept に対する治験薬投与後に発現した ADA（TEADA）陽性であり、このうち 4 例（3.74%）が中和抗体陽性であった。MDS-001 試験では、luspatercept を投与した 153 例中 11 例（7.19%）TEADA 陽性であり、このうち 5 例（3.27%）が中和抗体陽性であった。MDS-002 試験では、luspatercept を投与した 178 例中 10 例（5.6%）が TEADA 陽性であり、このうち 9 例（5.1%）が中和抗体陽性であった。中和抗体の存在下では、血清中 luspatercept 濃度のトラフ値が低下する傾向が認められたが、luspatercept の有効性及び安全性に対する TEADA の明らかな影響は認められなかった。MDS-002 試験又は MDS-003 試験に登録された日本人被験者で TEADA 陽性例は認められなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

4.1.1 有効性評価対象試験

MDS 患者を対象とし、第 3 相試験として 2 試験、第 2 相試験として 3 試験を実施した【モジュール 2.7.3 Table 1.1-1】。赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者での luspatercept の有効性は MDS - 001 試験及び MDS-002 試験から評価した。MDS-001 試験では ESA 治療に不応（無効又は効果

Approved v1.0

が持続しない）、不耐容又は不適格な患者を対象とし、MDS-002 試験では ESA による治療歴がない患者を対象とした。赤血球輸血を必要としない日本人の低リスク MDS 患者での luspatercept の有効性は、MDS-003 試験から評価した。luspatercept の有効性を検証した MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で用いた用法・用量は、第 2 相試験である A536-03 試験及び A536-05 試験の成績に基づいて設定した。

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験を評価資料とし、A536-03 試験及び A536-05 試験を参考資料とした。本概要には、主要な試験である MDS-001 試験、MDS-002 試験、及び MDS-003 試験の成績を示す。

4.1.2 有効性評価項目

赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者を対象とした MDS-001 試験及び MDS-002 試験では、RBC-TI に関する評価項目を主要評価項目として評価した。

MDS-001 試験では、Week 1～Week 24 までの期間の、8 週間（連続 56 日間）以上の RBC-TI を主要評価項目とした。定期的な赤血球輸血は、心不全の罹病率の上昇[14]及び生存率の悪化[70]と関連することが知られている。低リスク MDS 患者では予後が長いことを考慮すると、赤血球輸血の頻度が低い患者でも、鉄過剰症を伴う無効造血及びヘプシジン抑制などの RBC-TD による合併症によって臨床的な影響が生じるため、これらの患者に無効造血及び貧血に対する治療は有益である[71]。IWG 2006 年基準[69]に基づいて、また対照群の被験者で迅速に効果が得られず早期脱落する場合の潜在的なバイアスを軽減するために、24 週間以内に 8 週間以上連続した RBC-TI と設定した。

MDS-002 試験では、Week 1～Week 24 までの期間の、Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う 12 週間（84 日間）以上の RBC-TI を主要評価項目とした。IWG 2006 年基準[69]では 8 週間とされているのに対し、より長期の 12 週間の RBC-TI を評価することで臨床ベネフィットを直接的に示すことは意義があると考えた。Hgb 値のベースラインからの平均 1.5 g/dL 以上の上昇は、臨床的に意義のある大幅な上昇であり、本評価項目の頑健性及び客観性を高めるために設定した。

赤血球輸血を必要としない低リスク MDS 患者を対象とした MDS-003 試験では、Week 1～Week 24 までの期間の HI-E を主要評価項目とした。IWG 2006 年基準[69]に基づき、赤血球輸血を受けることなくいずれかの時点で連続 56 日間にわたり Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇を維持した被験者の割合と定義した。赤血球輸血を必要としない低リスク MDS 患者の治療目標は、Hgb 値を上昇させることと、RBC-TD にならないようにすることであるため、この評価項目は、当該集団に対する luspatercept 投与による直接的な臨床的ベネフィットを示す指標であると考えた。

MDS-001 試験では、以下を重要な副次評価項目として評価した。

1) Week 1～Week 24 までの期間の、12 週間（連続 84 日間）以上の RBC-TI
2) Week 1～Week 48 までの期間の、12 週間（連続 84 日間）以上の RBC-TI

Approved v1.0

その他の副次評価項目として、治療反応の持続期間・達成までの期間、赤血球輸血量の変化量、Hgb 値の変化、改訂版 HI-E（mHI-E）、AML への移行及び OS 等を評価した。

MDS-002 試験では、以下を重要な副次評価項目として評価した。

1) Week 1～Week 24 までの期間の HI-E
2) Week 1～Week 24 までの期間の、24 週間にわたる RBC-TI
3) Week 1～Week 24 までの期間の、12 週間以上の RBC-TI

その他の副次評価項目として、治療反応の持続期間、赤血球輸血量の変化量、Hgb 値の変化、AML への移行及び OS 等を評価した。

MDS-003 試験では、副次評価項目として、mHI-E、治療反応の持続期間、時点ごとの RBC-TI を維持している被験者の割合、AML への移行及び OS 等を評価した。

4.1.3 試験デザイン

MDS-001 試験は二重盲検ランダム化並行群間比較デザインで実施した。対照薬はプラセボとし、治験担当医師の判断で必要に応じてベストサポーティブケア（BSC）を併用できることとした。BSC は輸血、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌療法、栄養補給療法等とした。ただし本試験では ESA は BSC から除外した。ベースライン時の輸血量及び IPSS-R のカテゴリーを層別因子としてランダム化を行い、luspatercept 群とプラセボ群の割付比は希少疾患の患者を対象としているため、2:1 とした。luspatercept の開始用量は 1.0 mg/kg とし、Q3W SC 投与した。最大 1.75 mg まで漸増することを可能とした。

MDS-002 試験は非盲検ランダム化並行群間比較デザインで実施した。対照薬は、標準治療薬であるエポエチンアルファを選択した。国内で MDS による貧血の治療薬としては未承認であるエポエチンアルファを対照薬として選択した理由は、1.3.5 項に示した。luspatercept の用法・用量は、MDS-001 試験と同一とした。エポエチンアルファの用法・用量は、EU で MDS 患者での症候性貧血の治療薬として承認されている用法・用量とした。エポエチンアルファと luspatercept は、投与頻度（1 週ごと又は 3 週ごと）に加え、確立されている用量調節、休薬及び投与中止の基準も異なり、公平な比較を可能にするためには、これらの基準をそれぞれ適用する必要がある。二重盲検ダブルダミー法では被験者の負担が顕著に増大する。また、エポエチンアルファは大半の参加国で単位数に応じ、各サイズのプレフィルドシリンジが供給されており、運用上、盲検化は実施不可能である。そのため非盲検デザインとした。MDS-002 試験では BSC を併用可能とし、治験薬以外の ESA は BSC から除外した。ベースライン時の輸血量、ベースライン時の環状鉄芽球の有無及びベースライン時の sEPO 値を層別因子としてランダム化を行い、luspatercept 群又はエポエチンアルファ群の割付比は 1:1 とした。

Approved v1.0

MDS-003 試験は輸血非依存の低リスク MDS 患者で適切な対照群を設定することが困難であることから、単群で実施した。luspatercept の用法・用量は、MDS-001 試験と同一とした。BSC を併用可能とし、ESA は BSC から除外した。

各試験の試験デザインの詳細は、【モジュール 2.7.3.1.2.2】に示した。

4.1.4 統計解析

4.1.4.1 統計解析方法

有効性の主たる解析対象集団は、いずれの試験でも ITT とした。ただし、4.1.4.2 項に示すように、MDS-002 試験では、エポエチンアルファ群に対する luspatercept 群の優越性を検証することを目的とした 2 回目の中間解析を実施している。AML への移行及び OS 以外の有効性評価項目の解析では、ITT 集団のうち 169 日間（24 週間）の投与を完了するか、早期に中止した被験者を解析対象とした。AML への移行及び OS は ITT 集団で評価した。

MDS-001 試験の主要評価項目では、治療反応を達成した被験者の割合の群間差について、ベースライン時の輸血量及び IPSS-R のカテゴリーを層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行い、片側有意水準 0.025 で luspatercept 群のプラセボ群に対する優越性を検証した。主要評価項目で luspatercept 群の優越性が検証された場合、4.1.2 項に示した重要な副次評価項目を、CMH 検定を用いて片側有意水準 0.025 で群間差を検定した。多重性の考慮として、ゲートキーピング法で 4.1.2 項に示した順に検定した。

MDS-002 試験の主要評価項目では、治療反応を達成した被験者の割合の群間差について、ベースラインの輸血量、ベースラインの環状鉄芽球（RS）の有無、及びベースラインの sEPO 値を層別因子とした CMH 検定を行い、片側有意水準 0.015 で luspatercept 群のエポエチンアルファ群に対する優越性を検証した。主要評価項目で luspatercept 群の優越性が検証された場合、4.1.2 項に示した重要な副次評価項目を、CMH 検定を用いて片側有意水準 0.015 で群間差を検定した。多重性の考慮として、ゲートキーピング法で 4.1.2 項に示した順に検定した。

MDS-003 試験の主要評価項目では、過去に実施されたダルベポエチンアルファの第 3 相試験の反応割合を基に事前設定した閾値 10%に対する luspatercept の治療反応割合を正確二項検定、片側有意水準 0.025 で検定した。

主要評価項目を含む解析方法の詳細は、【モジュール 2.7.3.1.2.4.2】に示した。

4.1.4.2 中間解析及びその他の解析時点

MDS-001 試験では、主要評価項目の 50%の情報量が集積した時点で、無益性評価のための中間解析を 1 回実施した。中間解析の結果に基づき、データモニタリング委員会（DMC）は無益性のエビデンスはなく、懸念される安全性シグナルも AML への進行リスクもないと結論付けたため、試験を継続した。その後、Week 48 の来院に達したか早期中止となった時点、すなわち、すべての被験者で

Approved v1.0

主要評価項目及び重要な副次評価項目の評価が完了している時点でデータカットオフを行い、主要解析を実施した（データカットオフ日:2018 年 5 月 8 日）。さらに、すべての被験者（早期中止又は本試験終了後の長期追跡調査に移行した被験者を除く）の治験薬最終投与から 3 年経過した時点で（2020 年 11 月 26 日）、最終被験者の最終来院時までの有効性及び安全性の追跡調査の結果を解析した。

MDS-002 試験では、主要評価項目の約 30%の情報量が集積した時点で、無益性評価のための中間解析を 1 回実施した。中間解析の結果に基づき、DMC は無益性のエビデンスはなく、懸念される安全性シグナルもないと結論付けたため、試験を継続した。その後、エポエチンアルファ群に対する luspatercept 群の優越性の検証を目的として、主要評価項目の 85%の情報量が集積した時点で 2 回目の中間解析を実施した（データカットオフ日:2022 年 8 月 31 日）。2 回目の中間解析時の検出力はおよそ 80%、試験全体の検出力は 90%と算出された。Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の消費関数を用いて、全体の有意水準を 0.025（片側）にコントロールした。2 回目の中間解析時に、主要評価項目である「12 週間の RBC-TI（Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う）」に対して、CMH 検定を用いて p 値を算出し、p 値が 0.015 以下の場合、DMC の推奨のもとでエポエチンアルファ群に対する luspatercept 群の優越性が検証されるとした。p 値が 0.015 を超える場合は試験を計画通りに継続し、最終解析時の CMH 検定によって算出した p 値と有意水準 0.021 を比較することとした。2 回目の中間解析の結果、エポエチンアルファ群に対する luspatercept 群の優越性が検証されたため、この中間解析の成績を用いて製造販売承認申請を行うこととした。

MDS-002 試験の各解析で消費される有意水準、中間解析の詳細は【モジュール 2.7.3.1.2.4.3】に示した。MDS-001 試験及び MDS-002 試験で実施した中間解析は、外部の独立 DMC によるチャーターに定義され、治験チームに対する盲検性を維持して実施した。

MDS-003 試験では中間解析は実施しなかった。すべての被験者が 24 週間の投与を完了した又は 24 週間の投与を完了する前に投与を中止した時点、すなわち、すべての被験者で主要評価項目の評価が完了している時点でデータカットオフを行い、主要解析を実施した（データカットオフ日:2022 年 7 月 1 日）。

4.2 対象被験者集団の特性、観察期間

4.2.1 有効性評価対象集団の内訳、観察期間

MDS-001 試験に 229 例の被験者を登録し、2:1 の割合で luspatercept 群（153 例）又はプラセボ群（76 例）にランダム割付けした。luspatercept 群の投与期間の中央値は、プラセボ群の約 2 倍であった（luspatercept 群: 50.9 週、プラセボ群: 24.0 週、以下同順）。全被験者の 85%超（83.7%、89.5%）が本試験の主要期の 24 週間投与を完了した。MDS 疾患評価基準を満たして継続投与期に移行し、48 週間の投与を完了した被験者の割合は、luspatercept 群の方がプラセボ群よりも高かった（54.2%、15.8%）。治験薬投与中止の主な理由は効果不十分であり、その割合は luspatercept 群の方がプラセ

Approved v1.0

ボ群よりも低かった（48.4%、65.8%）。MDS-001 試験に組み入れられた 229 例のすべての被験者を ITT 集団とした（153 例、76 例）。

MDS-002 試験では、データカットオフ日時点で、356 例（luspatercept 群: 178 例、エポエチンアルファ群: 178 例、以下同順）をランダム割付けした。エポエチンアルファ群の 2 例の被験者は初回投与前に同意を撤回したため、354 例（178 例、176 例）に治験薬を投与した。治験薬投与を継続していた被験者の割合は、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも高かった（56.2%、40.3%）。最も多かった治験薬投与中止の理由は、いずれの投与群でも効果不十分であった。効果不十分により中止した被験者の割合は、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも低かった（15.7%、32.4%）。中間解析時点で、301 例が（147 例、154 例）が 169 日間（24 週間）の投与を完了するか、早期に中止した。本中間解析では、この 301 例を AML への移行及び OS を除くすべての有効性の解析対象集団とした。AML への移行及び OS の解析は ITT 集団（データカットオフ日までにランダム化されたすべての被験者 356 例）を対象に実施した。

MDS-003 試験には、21 例の被験者を組み入れ、すべての被験者に luspatercept を投与した。データカットオフ日（2022 年 7 月 1 日）時点で 21 例中 12 例（57.1%）が治験薬の投与を継続し、9 例（42.9%）が治験薬の投与を中止していた。治験薬投与中止の主な理由は、原疾患の進行（5 例）、有害事象（2 例）であった。MDS-003 試験に組み入れられた 21 例すべての被験者を ITT 集団とした。

4.2.2 有効性解析対象集団の被験者背景

MDS-001 試験での、ベースライン時の人口統計学的及びその他の基準値の特性は、投与群間で概ね均衡し、低リスク MDS 患者の集団が有する被験者背景と同様であった。

- 年齢の中央値は 71.0 歳（範囲: 26～95 歳）であり、65 歳以上の被験者の割合は約 80%、75 歳以上の被験者の割合は 36%超であった。
- MDS-001 試験では、ESA 治療に不応、不耐容、又は不適格（sEPO 値は＞200 U/L）な患者を組入れ対象とした。被験者の大半は、sEPO 値は 500 U/L 以下であった。ベースライン時の sEPO 値が 200 U/L～500 U/L のカテゴリーの被験者は、プラセボ群に比して luspatercept 群でやや高かった。
- すべての被験者が MDS による貧血の管理のために赤血球輸血を受けていた。ランダム割付前 16 週間での 8 週間あたりの赤血球輸血量の中央値は、両群とも 5.0 単位であった。

MDS-002 試験での、ベースライン時の人口統計学的及びその他の基準値の特性は、投与群間で概ね均衡し、低リスク MDS 患者の集団が有する被験者背景と同様であった。

- 年齢の中央値は 74.0 歳（範囲: 33～93 歳）であり、65 歳以上の被験者の割合は約 86%、75 歳以上の被験者の割合は約 49%であった。
- 治験実施計画書に従い、すべての被験者の sEPO 値は 500 U/L 未満であり、約 8 割の被験者で 200 U/L 以下であった。

Approved v1.0

- ベースライン時の赤血球輸血量は投与群間で大きな差はなく、投与前 8 週間に受けた赤血球輸血量の中央値は両群ともに 3.0 単位であった。

MDS-003 試験での、ベースライン時の人口統計学的及びその他の基準値の特性は以下の通りであった。MDS-003 試験の仮説検定の閾値設定に用いた、ダルベポエチンアルファの第 3 相試験 [57] での被験者背景と比較すると主な背景因子は概ね類似していた。なお、ダルベポエチンアルファの第 3 相試験では、低輸血負荷の低リスク MDS 患者を対象とし、sEPO 値 500 U/L 超の患者は除外した。

MDS-003 試験の主な人口統計学的及びその他の基準値の特性

- 年齢の中央値は 75.0 歳（範囲: 57～91 歳）であり、65 歳以上の被験者の割合は約 90%、75 歳以上の被験者の割合は約 52%であった。
- MDS のリスク分類（IPSS-R）は、約 7 割の被験者が Low に分類された。
- ベースライン時の sEPO 値は約 7 割の被験者が 200 U/L 以下であり、約 2 割の被験者が 500 U/L 超であった。ベースライン時の sEPO 値の中央値は、86.490 U/L であった。

ダルベポエチンアルファの第 3 相試験 [57] でのダルベポエチンアルファ群の主な人口統計学的及びその他の基準値の特性

- 年齢の中央値（Q1, Q3）は 74 歳（68, 79）であった。
- MDS のリスク分類（IPSS-R）は、約 73%が Very Low 又は Low に分類された。
- ベースライン時の sEPO 値の中央値（Q1, Q3）は 66.1 U/L（38, 150）であり、被験者の大半は 150 U/L 以下であった。

4.3 赤血球輸血非依存性

MDS-001 試験で主要評価項目とした、Week 1～Week 24 の期間で 8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較し luspatercept 群は統計学的に有意な、臨床的に意義のある輸血依存性の改善を示した［オッズ比: 5.065（95% CI: 2.278～11.259）、リスク差: 24.56%（95% CI: 14.48～34.64）、p < 0.0001、CMH 検定］（Table 4.3-1）。Week 1～Week 48 の期間で 8 週間以上の RBC-TI、12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合も、いずれも一貫してプラセボ群よりも luspatercept 群で有意に高かった。また、輸血非依存性の luspatercept の効果は速やかに発現し、持続性が高いことが示された【モジュール 2.7.3.3.2.1.4】。Week 1～Week 24 の期間で 8 週間以上の治療反応が認められた被験者での、最長の治療反応の持続期間の中央値は luspatercept 群で 30.6 週であったのに対し、プラセボ群では 13.6 週であった。Week 1～Week 24 の期間で 8 週間以上の RBC-TI を達成するまでの期間の中央値は、luspatercept 群では 1.0 日、プラセボ群では 17.0 日であった。

Table 4.3-1: Red Blood Cell Transfusion Independence (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
RBC-TI for ≥ 8 weeks (Week 1 to Week 24): Primary Endpoint		

Approved v1.0

Table 4.3-1: Red Blood Cell Transfusion Independence (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Number of Responders	58	10
Response Rate (%) (95% CI)	37.91 (30.20, 46.10)	13.16 (6.49, 22.87)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value [a]	24.56 (14.48, 34.64), p < 0.0001	
Odds Ratio (95% CI)[a]	5.065 (2.278, 11.259)	
RBC-TI for ≥ 8 weeks (Week 1 to Week 48)		
Number of Responders	69	12
Response Rate (%) (95% CI)	45.10 (37.05, 53.34)	15.79 (8.43, 25.96)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value [a]	29.55 (18.73, 40.36), p < 0.0001	
Odds Ratio (95% CI)[a]	5.306 (2.526, 11.146)	
RBC-TI for ≥ 12 weeks (Week 1 to Week 24)		
Number of Responders	43	6
Response Rate (%) (95% CI)	28.10 (21.14, 35.93)	7.89 (2.95, 16.40)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value [a]	20.00 (10.92, 29.08), p = 0.0002	
Odds Ratio (95% CI)[a]	5.071 (2.002, 12.844)	
RBC-TI for ≥ 12 weeks (Week 1 to Week 48)		
Number of Responders	51	9
Response Rate (%) (95% CI)	33.33 (25.93, 41.40)	11.84 (5.56, 21.29)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value[a]	21.37 (11.23, 31.51), p = 0.0003	
Odds Ratio (95% CI)[a]	4.045 (1.827, 8.956)	

CI = confidence interval; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent to treat; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; TD = transfusion dependent

[a] Cochran-Mantel-Haenszel test stratified for average baseline RBC transfusion requirement (≥ 6 units versus < 6 units of RBC per 8 weeks), and baseline IPSS-R score (very low or low versus intermediate).

Source: MDS-001 Interim CSR, Final CSR Table 14.2.1.1, MDS-001 Final CSR Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4

MDS-002 試験で主要評価項目とした、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 を達成した被験者の割合は、エポエチンアルファ群と比較し、luspatercept 群は統計学的に有意な、臨床的に意義のある輸血依存性の改善を示した［オッズ比: 3.1（95% CI: 1.9～5.0）、リスク差: 26.6%（95% CI: 15.8～37.4)、p < 0.0001、CMH 検定］（Table 4.3-

Approved v1.0

2）。Week 1～Week 24 の期間で、8 週間以上の RBC-TI、12 週間以上の RBC-TI 及び 24 週間の RBC-TI を達成した被験者の割合も、いずれも一貫してエポエチンアルファ群よりも luspatercept 群で有意に高かった。MDS-002 試験でも同様に、luspatercept 投与による RBC-TI は速やかにもたらされ、その持続性は高いことが示された【モジュール 2.7.3.3.2.1.4】。主要評価項目で治療反応が認められた被験者での最長の治療反応持続期間の中央値は、エポエチンアルファ群と比較して luspatercept 群で長かった（luspatercept 群: 74.9 週、エポエチンアルファ群: 64.0 週）。Week 1～Week 24 の期間で 12 週間以上の RBC-TI を達成するまでの期間の中央値は、両投与群ともに 1.0 日であった。

MDS-003 試験では、Week 24 及び Week 48 の時点で RBC-TI を維持していた被験者（治療期に赤血球輸血を受けていない被験者）の割合は 81.0%であった【MDS-003 Primary CSR Table 14.2.7.1, Table 14.2.7.3】。

Table 4.3-2: Red Blood Cell Transfusion Independence (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)

Parameter	MDS-002[a]	
	Luspatercept (N=147)	Epoetin Alfa (N=154)
RBC-TI for 12 weeks (84 days) with concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL (Week 1 to 24): Primary Endpoint		
Response Rate (95% CI)	58.5 (50.1, 66.6)	31.2 (24.0, 39.1)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value [b]	26.6 (15.8, 37.4), p < 0.0001	
Odds Ratio (95% CI) [b]	3.1 (1.9, 5.0)	
RBC-TI for 24 weeks (Week 1 to 24)		
Response Rate (95% CI)	47.6 (39.3, 56.0)	29.2 (22.2, 37.1)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value [b]	17.0 (6.7, 27.2), p = 0.0006	
Odds Ratio (95% CI) [b]	2.3 (1.4, 3.8)	
RBC-TI for ≥ 12 weeks (84 days) (Week 1 to 24)		
Response Rate (95% CI)	66.7 (58.4, 74.2)	46.1 (38.1, 54.3)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value [b]	19.1 (8.6, 29.6), p = 0.0002	
Odds Ratio (95% CI) [b]	2.4 (1.5, 4.0)	
RBC-TI for ≥ 8 weeks (56 days) (Week 1 to 24)		
Response Rate (95% CI)	78.2 (70.7, 84.6)	63.0 (54.8, 70.6)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value [b]	13.6 (4.0, 23.2), nominal p = 0.0027	
Odds Ratio (95% CI) [b]	2.1 (1.2, 3.7)	

CI = confidence interval; ITT = intent to treat; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; sEPO = serum erythropoietin; TD = transfusion dependent

[a] Only subjects who completed 169 days of treatment or discontinued early will be included in efficacy analysis.

[b] Common risk difference, Odds ratio and P-value are calculated based on luspatercept and epoetin alfa group from MDS-002 Study. Based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified for average baseline RBC transfusion burden

Approved v1.0

at baseline (<4, ≥ 4 units), ring sideroblast status at baseline (RS+, RS-) and sEPO level at baseline (≤ 200, > 200 to < 500 U/L). Derived baseline stratifications are used. One-sided p-value is presented.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.2.6, Table 14.2.11

4.4 血液学的改善

MDS-001 試験で、Week 1～Week 24 及び Week 1～Week 48 の期間に mHI-E を達成した被験者の割合は、いずれの期間でもプラセボ群と比較して luspatercept 群で高かった（Week 1～Week 24: luspatercept 群 52.9%、プラセボ群: 11.8%、Week 1～Week 48: luspatercept 群 58.8%、プラセボ群: 17.1%）【モジュール 2.7.3 Table 3.2.2.1-1】。luspatercept 群では速やかに mHI-E を達成した（Week 1～Week 24 の期間で mHI-E 達成までの期間の中央値、luspatercept 群: 1.0 日、プラセボ群: 22.0 日）。ベースライン時からの Hgb 値の平均増加量が連続 56 日間（すなわち 8 週間）1.0 g/dL 以上継続した被験者の割合もプラセボ群と比較して luspatercept 群で高く、赤血球輸血量も luspatercept 群で大きく減少した。luspatercept 群では投与期間を通じて赤血球輸血量の減少を維持し、赤血球輸血量の 50%以上の減少を達成した被験者の割合も、プラセボ群と比較して luspatercept 群で高かった。4.3 項に示した RBC-TI に加え、luspatercept 投与による mHI-E、Hgb 値の上昇、輸血量の減少などの血液学的反応の改善も一貫して示された。

MDS-002 試験でも MDS-001 試験と同様に、主要評価項目で認められた luspatercept によるベネフィットと一貫した効果が血液学的改善の評価項目でも示された。Week 1～Week 24 の期間で HI-E を達成した被験者の割合は、エポエチンアルファ群と比較して luspatercept 群で有意に高かった（luspatercept 群: 74.1%、エポエチンアルファ群: 51.3%）【モジュール 2.7.3 Table 3.2.2.1-2】。HI-E を達成した被験者での HI-E 達成までの期間は luspatercept 群で短かった（luspatercept 群: 1.0 日、エポエチンアルファ群: 8.0 日）。Week 1～Week 24 の期間のベースラインからの Hgb 値の変化量は、エポエチンアルファ群と比較して luspatercept 群で増加量が多く、Hgb 値の平均増加量が 1.5 g/dL 以上であった被験者の割合も luspatercept 群で高かった。Week 1～Week 24 の期間の赤血球輸血量の中央値は、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも少なく、投与終了までに 50%以上の赤血球輸血量の減少を達成した被験者の割合も luspatercept 群の方が高かった。

MDS-003 試験で主要評価項目とした、Week 1～Week 24 の期間で HI-E を達成した被験者の割合は、47.6%（95% CI: 25.7～70.2）であった。治療反応割合の閾値を 10%とした帰無仮説が棄却され、統計学的に有意な luspatercept の有効性が示された（$p < 0.0001$、正確二項検定、片側有意水準 0.025）（Table 4.4-1）。副次評価項目とした、Week 1～Week 48 の期間の HI-E、Week 1～Week 24 又は Week 48 の期間の mHI-E 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。主要評価項目とした HI-E の達成までの期間の中央値は 26.5 日であり、HI-E の持続期間の中央値は 35.4 週であった。副次評価項目とした mHI-E の達成までの期間の中央値は 0 日であり、mHI-E の持続期間の中央値は 65.1 週であった。なお、HI-E の持続期間の前後でも、輸血をすることなく、

Approved v1.0

複数回にわたる Hgb 値 1.5 g/dL 以上の上昇を含む長期的な Hgb 値の改善が認められた【モジュール 2.7.3.3.2.2.2 Figure 3.2.2.2-1】。

Table 4.4-1: Hematologic Improvement (ITT population): MDS-003 Study (NTD)

Parameter	Luspatercept (N = 21)
HI-E from W1D1 through Week 24: Primary Endpoint	
Responders, n (%)	10 (47.6)
Response rate (%) (95% CI)	47.6 (25.7, 70.2)
p-value [a]	<0.0001
HI-E from W1D1 through Week 48	
Responders, n (%)	12 (57.1)
Response rate (%) (95% CI)	57.1 (34.0, 78.2)
mHI-E from W1D1 through Week 24	
Responders, n (%)	12 (57.1)
Response rate (%) (95% CI)	57.1 (34.0, 78.2)
mHI-E from W1D1 through Week 48	
Responders, n (%)	14 (66.7)
Response rate (%) (95% CI)	66.7 (43.0, 85.4)

CI = confidence interval; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; ITT = intent to treat; mHI-E = modified hematologic improvement-erythroid response; NTD = non-transfusion dependent; W1D1 = Week 1 Day 1

[a] P-value based on one sample binomial one sided exact test for null hypothesis H_0: $p \leq 10\%$ was provided.
Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.7, Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.3

4.5 急性骨髄性白血病への移行及び全生存期間

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験の成績から、luspatercept 投与による AML 移行へのリスク増加は認められなかった。MDS-001 試験で、AML に移行した被験者は luspatercept 群で 4/153 例（2.6%）、プラセボ群で 3/76 例（3.9%）であり、プラセボ群の発現割合を上回ることはなかった。AML 移行までの期間の中央値は、いずれの投与群でも推定できなかった。MDS-002 試験のデータカットオフ日時点で、AML への移行が認められた被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった。100 人年あたりの発現率は、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも数値的に低かった（luspatercept 群: 1.76、プラセボ群: 2.31）。AML 移行までの期間の中央値は、いずれの投与群でも推定できなかった。MDS-003 試験ではデータカットオフ日時点で AML へ移行した被験者はいなかった。

MDS-001 試験及び MDS-002 試験では、死亡の割合は投与群間で同程度であった。MDS-001 試験で死亡した被験者の割合は、luspatercept 群で 29.4%、プラセボ群で 31.6%であった。ハザード比は 0.986（95% CI: 0.595～1.636）であり、OS の中央値は、luspatercept 群では 46.0 ヵ月であり、プラセ

Approved v1.0

ボ群では推定できなかった。MDS-002 試験で死亡した被験者の割合は luspatercept 群、エポエチンアルファ群ともに 18.0%であり、ハザード比は 0.983（95% CI: 0.592～1.632）であった。MDS-003 試験では、データカットオフ日時点で死亡した被験者はいなかった。

4.6 その他の有効性の評価項目

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験の結果から、健康関連生活の質（HRQoL）は試験期間を通じて維持されることが示された【モジュール 2.7.3.3.2.5】。MDS-001 試験では、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ-C30）を用いて QOL を評価し、その結果いずれの投与群でも、投与期間中に HRQoL は維持された。MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、EORTC QLQ-C30 及び Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia（FACT-An）を用いて QOL を評価した。その結果、MDS-002 試験では投与群に関わらず、QOL はベースラインから Week 25 まで概ね維持された。MDS-003 試験では、全般的に QOL を維持していた。特に、EORTC QLQ-C30 及び FACT-An で評価した HRQoL は、投与開始後早期に概ね改善した。治療が進行するにつれて、多くの貧血関連及び機能スケールで HRQoL の改善は消失した。MDS 患者の HRQoL は主に慢性輸血によって経時的に悪化すると予想されるため [17]、HRQoL を維持することは、本集団で臨床的に重要であると考える。

また、MDS-002 試験では、ベースライン時の遺伝子変異別の有効性、赤血球前駆細胞（EP）及び網状赤血球の推移を検討した【モジュール 2.7.3.3.2.6】。遺伝子変異別のリスク差の評価で、多くの変異（ASXL1、DNMT3A、EZH2、IDH2、SF3B1、SF3B1α、TET2、U2AF1 など）について、エポエチンアルファ群よりも luspatercept 群の方が有効性が高く、臨床的ベネフィットが示された。網状赤血球数は、luepatercept 投与により Week 24 及び Week 48 に統計学的に有意に増加した。一方、エポエチンアルファ投与では、Week 24 及び Week 48 に網状赤血球数の有意な増加は認められなかった。EP の推移については、エポエチンアルファ群では、EP の増加が Week 24 に認められ、Week 48 でもベースラインと比較して増加が維持されたが、この EP の増加は網状赤血球の増加を伴わなかった。luspatercept 群では、Week 24 で EP が増加し、Week 48 ではベースラインと比較してさらに増加し、対応する時点で網状赤血球が同時に有意に増加した。この網状赤血球及び EP の一連の推移は、luspatercept の臨床的ベネフィットがエポエチンアルファよりも優れていることと一致している。

4.7 部分集団解析

4.7.1 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

MDS-001 試験、MDS-002 試験、及び MDS-003 試験で、主な有効性評価項目に対してベースライン時の背景因子及び疾患特性因子に基づく、部分集団解析を実施した。

MDS-001 試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目とした 8 週間又は 12 週間以上の RBC-TI の部分集団解析の結果、重要な背景因子（ベースラインの血清 EPO 値が高値、赤血球輸血量が高値、ESA による治療歴が短い、IPSS-R のリスク別）を含め、解釈可能な被験者数を有している部分集団

Approved v1.0

でプラセボよりも luspatercept の方が一貫して高い RBC-TI の達成割合を示した【モジュール 2.7.3.3.3.1】。

MDS-002 試験では、主要評価項目とした、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、重要な副次評価項目とした、24 週間又は 12 週間以上の RBC-TI、HI-E の部分集団解析の結果、解釈可能な十分な被験者数を有している部分集団で、エポエチンアルファ群と比較し、luspatercept 群で治療反応を達成した被験者の割合は高いか、同程度であった【モジュール 2.7.3.3.3.1、モジュール 2.7.3.3.3.2】。

RS の有無別の被験者集団で、主要評価項目を含めた主な有効性の評価項目の成績を検討した。骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%以上（RS+）の集団では、主要評価項目を達成した被験者の割合は luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも高く（luspatercept 群: 64.8%、エポエチンアルファ群: 25.9%、以下同順）、12 週間以上の RBC-TI の持続期間は長かった（120.9 週、47.0 週）。重要な副次評価項目も同様であった。骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%未満（RS-）の集団では、主要評価項目を達成した被験者の割合は両投与群で同程度であった（41.0%、46.3%）。重要な副次評価項目の治療反応の割合も投与群間で同程度であった。一方、Week 1～Week 48 の期間で 24 週間以上の RBC-TI では luspaterecept 群の方がエポエチンアルファ群よりも高く（44.1%、37.1%）、RS-の集団では、Week 24 の有効性評価の後に RBC-TI を達成した被験者が多くいたことが示された。RS-の集団での luspatercept の臨床的ベネフィットは、より長期の投与を行うことで明らかになる可能性があることが示唆された。Week 24 までの評価では、エポエチンアルファによる治療反応の割合は数値的に良好であると思われるが、Week 48 までの評価では経時的に luspatercept の臨床的ベネフィットが示された。RS-の集団で治療反応が後期に示されることは、網状赤血球が luspatercept 群では Week 24 よりも Week 48 で高値を示したが、エポエチンアルファではその傾向が認められなかったことと一致している。また、12 週間以上の RBC-TI の持続期間はいずれの投与群でも長く、データカットオフ日時点で、治療反応を維持していた被験者は luspatercept 群の方が多かった［評価不能（NE）及び 95.1 週］。赤血球輸血量が 50%以上減少した被験者の割合は投与群間で大きな差はなく、12 週間以上で約 7 割、24 週間以上で半数以上であった。その持続期間はいずれの投与群でも長く、データカットオフ日時点で、治療反応を維持していた被験者は luspatercept 群の方が多かった（12 週間以上: NE 及び 116.3 週、24 週間以上: NE 及び 117.4 週）。

なお、MDS-001 試験では RS を有する患者を対象としたため、RS-の患者が組み入れられなかったものの、【モジュール 2.7.3.2.5】に示した、A536-05 試験で ESA による治療歴があり RS-の被験者での結果から、ESA による治療歴があり RS-の患者でも同様に luspatercept 投与による有効性が期待できると考える。

MDS-003 試験の主要評価項目である HI-E の部分集団解析の結果、被験者数が少なく解釈は限定的であるが、著しく被験者数が少ない部分集団を除き、概ね全体集団での治療反応割合と一貫していた。

Approved v1.0

4.7.2 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-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 に関する部分集団解析をレトロスペクティブに行った [66,67]。その結果、MDS/MPN-RS-T に対する luspatercept の臨床的有効性が示されたことから、海外での適応症に MDS/MPN-RS-T が含まれることとなった【モジュール 2.7.3.3.3.3】。MDS-002 試験では、5 例（luspatercept 群: 1 例、エポエチンアルファ群: 4 例）の MDS/MPN-RS-T と診断された被験者が組み入れられたが、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の組入れはなかった。

4.7.3 日本人の有効性

MDS-002 試験では、日本人被験者は 20 例（luspatercept 群: 7 例、エポエチンアルファ群: 13 例）組み入れられ、そのうち本中間解析の有効性評価項目（AML への移行及び OS を除く）の解析対象に含まれた被験者数は 16 例（luspatercept 群: 5 例、エポエチンアルファ群: 11 例）であった。主要評価項目、すべての重要な副次評価項目、多くのその他の副次評価項目で、日本人集団と全体集団で一貫した、luspatercept の有効性が確認された【モジュール 2.7.3.3.3.4】。

また、赤血球輸血を必要としない日本人の MDS 患者を対象とした MDS-003 試験の成績から、統計学的に有意な luspatercept の有効性が示された。Week 1～Week 24 までの期間の IWG 2006 年基準に基づく HI-E 及び改訂版 HI-E（mHI-E）はそれぞれ 47.6%及び 57.1%であった。低輸血負荷の MDS 患者を対象とした、ダルベポエチンアルファ又はエポエチンアルファの第 3 相試験 [54,55,56,57] で報告された IWG 2006 年基準に基づく赤血球反応はそれぞれ 14.7%及び 31.8%であり、MDS-003 試験の方が数値的に高く、luspatercept は MDS-003 試験で対象とした赤血球輸血を必要としない日本人低リスク MDS 患者に対して有効性を発揮すると考えられる。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

低リスク MDS 患者に伴う貧血に対する luspatarcept の安全性は、主に、MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験の 3 試験に基づき評価した【モジュール 2.7.4、Table 1.1.1-1】。MDS-001 試験では、赤血球輸血を必要とする ESA 治療に不応（無効又は効果が持続しない）、不耐容又は不適格な患者を対象に、プラセボに対する luspatercept の安全性を評価した。MDS-002 試験では、赤血球輸血を必要とする ESA による治療歴がない患者を対象に、エポエチンアルファに対する luspatercept の安全性を評価した。MDS-003 試験では、赤血球輸血を必要としない日本人の低リスク MDS 患者を対象に、luspatercept の安全性を評価した。日本人の低リスク MDS 患者に対する luspatercept の安全性は、日本を含む国際共同試験の MDS-002 試験及び国内の MDS-003 試験の結果に基づき評価した。

Approved v1.0

本申請では、MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験の 3 試験を評価資料とし、A536-03 試験及び A536-05 試験を参考資料とした。また、本承認申請では、併合解析を実施せず、個々の試験基づき、低リスク MDS 患者に対する lusptercept の安全性及び忍容性を評価した。

本概要には、評価資料とした 3 試験の結果を提示する。完了済みの MDS-001 試験は、最終解析の結果を示した。継続中の MDS-002 試験及び MDS-003 試験は、それぞれ中間解析（データカットオフ日：2022 年 8 月 31 日）、主解析（データカットオフ日：2022 年 7 月 1 日）の結果を示した。

5.1.2 安全性の評価方法

MDS-001、MDS-002 及び MDS-003 試験の安全性は、有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインに基づき評価した。安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者とした。

MDS-001 試験では、治験薬の投与開始以降、最終投与日から 42 日後までに発現した有害事象を TEAE と定義した。MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、治験薬の投与開始以降、最終投与日から 42 日後までに発現した有害事象に加え、以降時期を問わず発現した治験薬との関連が疑われる重篤な有害事象を TEAE と定義した。有害事象の定義、収集方法、判定基準の詳細は【モジュール 2.7.4、1.1.2.2.1 項】に示した。

また、luspatercept に関連した安全の問題やリスクを評価するため、非臨床試験及び臨床試験で得られた知見に基づき、事前に「特に注目すべき有害事象」を特定し、関連する事象を定義した上で TEAE を集計した。「特に注目すべき有害事象」は、悪性腫瘍、前癌状態、血栓塞栓症、腎障害、高血圧、免疫原性反応、肝毒性、無力症及び髄外造血巣とした。これらの事象の定義は【モジュール 2.7.4、1.1.2.2.1 項】に示した。

5.2 曝露状況

MDS-001 試験では、luspatercept 群（N = 153）の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は 50.9（6～207）週であり、プラセボ群（N = 76）の 24.0（7～103）週に比べ、約 2 倍長かった。これは、luspatercept 群ではプラセボ群に比べ、継続投与期に移行し、48 週までの投与を完了する被験者の割合が高かったためと考えられた（54.2%、15.8%）【モジュール 2.7.4、1.2.1.1 項及び 1.2.2.1 項】。

MDS-002 試験の全体集団では、luspatercept 群（N = 178）の治験薬投与期間の中央値（範囲）は、41.6（0～165）週であり、エポエチンアルファ群（N = 176）の 27.0（0～171）週に比べて長かった【モジュール 2.7.4、1.2.2.2 項】。日本人部分集団の治験薬投与期間の中央値（範囲）は、luspatercept 群（N = 7）で 27.7（8～124）週、エポエチンアルファ群（N = 13）で 38.3（1～86）週であった【モジュール 2.7.4、5.4 項】。

MDS-003 試験では、luspatercept を投与した被験者（N = 21）の投与期間の中央値（範囲）は 48.0（3.0～147.4）週、投与回数の中央値（範囲）は 13.0（1～48）回であった【モジュール 2.7.4、1.2.2.3 項】。

Approved v1.0

5.3 有害事象

有害事象の概要を Table 5.3-1 に示した。

Approved v1.0

Table 5.3-1: Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population)

	MDS-001 n (%) EAIR/100PY[a]		MDS-002 n (%) EAIR/100PY				MDS-003 n (%)
			All		Japanese		
Subjects With at Least 1:	**Luspatercept (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**	**Luspatercept (N = 178)**	**Epoetin Alfa (N = 176)**	**Luspatercept (N = 7)**	**Epoetin Alfa (N = 13)**	**Luspatercept (N = 21)**
TEAE	151 (98.7) 885.4	70 (92.1) 879.2	164 (92.1) 601.5	150 (85.2) 431.2	6 (85.7) -	9 (69.2) -	20 (95.2)
Serious TEAE	66 (43.1) 40.5	23 (30.3) 55.7	68 (38.2) 47.6	60 (34.1) 52	2 (28.6) -	3 (23.1) -	5 (23.8)
NCI CTCAE Grade 3 or 4 TEAE	86 (56.2) 62.2	34 (44.7) 99.6	97 (54.5) 85.3	75 (42.6) 72.9	3 (42.9) -	3 (23.1) -	7 (33.3)
TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	22 (14.4) -	6 (7.9) -	17 (9.6) -	11 (6.3) -	2 (28.6) -	0 (0.0) -	5 (23.8)
TEAE Leading to Dose Interruption	42 (27.5) -	4 (5.3) -	48 (27.0) -	40 (22.7) -	1 (14.3) -	1 (7.7) -	5 (23.8)
TEAE Leading to Dose Reduction	9 (5.9) -	0 -	5 (2.8) -	6 (3.4) -	0 (0.0) -	0 (0.0) -	2 (9.5)
NCI CTCAE Grade 5 TEAE	8 (5.2) -	4 (5.3) -	11 (6.2) 6.1	12 (6.8) 8.4	0 (0.0) -	1 (7.7) -	0

AE = adverse event; EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PY = Person-years; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: Treatment-emergent AEs included AEs that started on or after the day of the first dose and on or before 42 days after the last dose of investigational product. The NCI CTCAE Version 4.0 was used (For MDS-001). Treatment-emergent AEs included AEs that started on or after the first dose of investigational product until 42 days after the last dose of investigational product, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to investigational product. The NCI CTCAE Version 4.03 was used (For MDS-002 and MDS-003).

a EAIR/100 PY in MDS-001 is calcurated only for TEAE, Serious TEAE and NCI CTCAE Grade 3 or 4 TEAE.

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.1.d, Table 14.3.1.2.5.d, Table 14.3.1.4.1.d, Table 14.3.1.5.1.2.d, MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2.11, Table 14.3.1.4.9, Table 14.3.1.6.8, Table 14.3.1.8.1, MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.1, MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.1.

Approved v1.0

5.3.1 比較的よくみられる有害事象

MDS-001

TEAE の発現割合は群間で大きく異ならなかった（luspatercept 群 98.7%、プラセボ群 92.1%、以下同順）。luspatercept 群で発現割合が最も高かった TEAE は、疲労（30.1%）であり、次いで下痢（28.8%）、無力症（26.8%）、末梢性浮腫（24.2%）並びに、悪心、咳嗽、浮動性めまい及び背部痛（各 22.9%）の順であった。luspatercept 群での発現割合がプラセボ群より 10%以上高い TEAE は、疲労、下痢、無力症、悪心、浮動性めまい、背部痛、呼吸困難、頭痛及び気管支炎であった。ただし、総曝露期間で調整したこれらの有害事象の発現頻度（100 人年あたり）は、浮動性めまいを除き、投与群間でおおむね同程度であった【モジュール 2.7.4、2.1.2.2.1 項】。

グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、lusptercept 群でプラセボ群より高かったが（56.2%、44.7%）、いずれの投与群でも、個々の事象の発現割合の多くは 2%未満と低かった。プラセボ群と比較して luspatercept 群で 3%以上発現割合が高かった事象は、貧血（9.8%、6.6%）、転倒（7.2%、2.6%）、高尿酸血症（5.9%、1.3%）、鉄過剰（4.6%、1.3%）、無力症（3.9%、0%）、大腿骨骨折（3.3%、0%）であった。一方、グレード 3 又は 4 の TEAE の総曝露期間で調整した発現頻度（100 人年あたり）は投与群間でおおむね同程度であり、luspatercept 群でプラセボ群と比べて 100 人年あたりの発現頻度が 3 件以上高かった事象は認められなかった【モジュール 2.7.4、2.1.2.3.1 項】。

治験薬との関連ありと判定された TEAE の発現割合は、luspatercept 群で、プラセボ群に比べ高かった（46.4%、34.2%）。luspatercept 群で 5%以上に発現した事象は、悪心（7.2%、3.9%）、疲労（5.9%、0%）及び筋肉痛（5.2%、2.6%）のみであった。luspatercept 群でプラセボ群に比べ発現割合が特筆して高い事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.2.4.1 項】。

MDS-002

TEAE の発現割合は群間で大きく異ならなかった（luspatercept 群 92.1%、エポエチンアルファ群 85.2%、以下同順）。luspatercept 群で発現割合が最も高かった有害事象は、下痢、疲労（各 14.6%）であり、次いで高血圧及び末梢性浮腫（各 12.9%）、無力症（12.4%）の順であった。エポエチンアルファ群で発現割合が最も高かった有害事象は、無力症（14.2%）であり、次いで下痢（11.4%）、COVID-19 及び貧血（各 9.7%）であった。luspatercept 群の発現割合がエポエチンアルファ群より 10%以上高い TEAE はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.2.2.2 項】。

グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、luspatercept 群で、エポエチンアルファ群に比べ高かった（54.5%、42.6%）。いずれかの群で 5%以上に発現したグレード 3 又は 4 の TEAE は、高血圧（8.4%、4.5%）、貧血（7.3%、6.8%）、肺炎（3.9%、6.3%）、好中球減少症（3.9%、5.7%）であった。luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ、発現割合が特筆して高い事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.2.3.2 項】。

Approved v1.0

治験薬との関連ありと判定された TEAE の発現割合は、lusptercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（30.3%、17.6%）。いずれかの群で 5%以上に発現した治験薬との関連ありと判定された TEAE は、悪心（5.1%、1.1%）のみであった。luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ、発現割合が特筆して高い事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.2.4.2 項】。

日本人部分集団では、TEAE の発現例数は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった［6 例（85.7%）、9 例（69.2%）］。luspatercept 群で 2 例以上に発現した TEAE はなかった。グレード 3 又は 4 の TEAE は、各群 3 例に発現した。いずれの群も 2 例以上に発現したグレード 3 又は 4 の事象はなく、すべての事象が治験薬との関連なしと判定された。副作用の発現例数は、各群 2 例であった。2 例以上に発現した副作用はエポエチンアルファ群の悪心のみであった【モジュール 2.7.4、5.4 項】。

MDS-003

大部分の被験者（20 例、95.2%）が TEAE を発現した。3 例以上に発現した TEAE は、便秘（4 例、19.0%）並びに関節痛、挫傷、転倒及び骨髄異形成症候群（各 3 例、14.3%）であった【モジュール 2.7.4、2.1.2.2.3 項】。グレード 3 又は 4 の TEAE は、7 例（33.3%）に発現した。2 例以上に発現した事象は、高血圧（2 例、9.5%）のみであった【モジュール 2.7.4、2.1.2.3.3 項】。治験薬との関連ありと判定された TEAE は、7 例（33.3%）に認められたが、2 例以上に発現した事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.2.4.3 項】。

5.3.2 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.3.2.1 死亡

MDS-001 試験

MDS-001 試験では、TEAE の集計期間外の死亡も含む試験期間全体での死亡は 69 例であり、その内訳は luspatercept 群で 45 例（29.4%）、プラセボ群で 24 例（31.6%）であった。luspatercept 群で 2 例以上にみられた死亡に至った有害事象は、敗血症（7 例）、死亡（5 例）、多臓器機能不全症候群及び骨髄異形成症候群（各 4 例）、全身健康状態悪化、敗血症性ショック及び COVID-19（各 2 例）であった。TEAE 収集期間中の死亡例数は群間で同程度であった（luspatercept 群：8 例、5.2%、プラセボ群：4 例、5.3%）。lusptercept 群の 8 例は、敗血症による死亡が 2 例で、その他の 6 例は異なる事象により死亡した。投与期間中の死亡に至った TEAE はすべて、治験薬との関連なしと判定された【モジュール 2.7.4、2.1.3.1 項】。

MDS-002 試験

MDS-002 試験では、カットオフ日時点までに報告された死亡例数は、投与期間（治験薬の初回投与以降、最終投与 42 日後まで）の内外問わず、群間で同程度であった［期間内：luspatercept 群 11 例、6.2%及びエポエチンアルファ群 12 例、6.8%、期間外（最終投与 42 日後以降を含む）：21 例、11.8%

Approved v1.0

及び 20 例、11.4%］【モジュール 2.7.4、2.1.3.2 項】。グレード 5 の TEAE の発現割合は群間で同程度であった（luspatercept 群 6.2%、エポエチンアルファ群 6.8%、以下同順）。2 例以上に発現したグレード 5 の TEAE は、死亡（3 例、0 例）、COVID-19 肺炎、敗血症性ショック（各 0 例、2 例）であった。死亡 3 例の詳細情報は得られなかったが、全員が高齢であり、死亡の一因となった可能性のある病歴を有していた（慢性閉塞性肺疾患及び肺肉腫様癌、冠動脈性動脈硬化症、肺塞栓症）。なお、治験薬との関連ありと判定されたグレード 5 の TEAE は luspatercept 群の急性骨髄性白血病（1 例）のみであった【モジュール 2.7.4、2.1.3.2 項】。日本人部分集団では、グレード 5 の TEAE は luspatercept 群で発現せず、エポエチンアルファ群で 1 例に発現した（栄養障害）【モジュール 2.7.4、5.4 項】。

MDS-003 試験

MDS-003 試験では、カットオフ日時点で、死亡に至った被験者はいなかった【モジュール 2.7.4、2.1.3.3 項】。

5.3.2.2 重篤な有害事象

MDS-001 試験

MDS-001 試験での重篤な TEAE の発現割合は、lusptatercept 群でプラセボ群より高かった（luspatercept 群 43.1%、プラセボ群 30.3%、以下同順）。ただし、総曝露期間で調整した発現頻度（100 人年あたり）は、luspatercept 群でプラセボ群より低かった（40.5、55.7）。したがって、上述の発現割合の差は luspatercept 群で投与期間が長かったためと考えられた。luspatercept 群で最も発現割合の高かった重篤な TEAE は肺炎（5.2%）であり、プラセボ群（2.6%）より発現割合が高かったが、総曝露期間で調整した肺炎の発現頻度（100 人年あたり）は luspatercept 群で 3.8、プラセボ群で 4.4 であり、投与群間で同程度であった。luspatercept 群でプラセボ群に比べ 2%以上発現割合が高い重篤な TEAE のうち、総曝露期間で調整した発現頻度が 100 人年あたり 2 件以上高かった事象は大腿骨骨折（2.7、0）のみであった。大腿骨骨折は luspatercept 群で 6 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との関連なしと判定され、試験期間中に回復した（うち 2 例は回復したが、後遺症あり）【モジュール 2.7.4、2.1.4.1 項】。

MDS-002 試験

MDS-002 試験での重篤な TEAE の発現割合は群間で同程度であった（luspatercept 群 38.2%、エポエチンアルファ群 34.1%、以下同順）。いずれかの群で 5%以上に発現した重篤な TEAE は、COVID-19（各群 5.1%）、肺炎（3.4%、5.1%）であり、いずれも感染症に起因する事象であった。また、両事象の発現割合は群間で同程度であった。重篤な TEAE の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現件数が、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ 2 件以上高かった事象は骨盤骨折のみであった【モジュール 2.7.4、2.1.4.2 項】。日本人部分集団では、重篤な TEAE の発現例数は luspatercept 群で 2 例、エポエチンアルファ群で 3 例であった。事象の内訳は、骨髄異形成症候群（各

Approved v1.0

群 1 例）、硬膜下血腫、骨盤骨折、大腿骨頚部骨折及び胆管炎（lusptercept 群 1 例、同一被験者）、意識変容状態及び栄養障害（エポエチンアルファ群 1 例、同一被験者）、肺炎及び過敏性肺臓炎（エポエチンアルファ群 1 例、同一被験者）であった。いずれの群も 2 例以上に発現した事象はなかった。すべての重篤な TEAE は、治験薬との関連なしと判定された【モジュール 2.7.4、5.4 項】。

MDS-003 試験

MDS-003 試験での重篤な TEAE の発現例数は 5 例（23.8%）であった。骨髄異形成症候群（3 例、14.3%）を除き、2 例以上の被験者で認められた事象はなかった。また、いずれの重篤な TEAE も、治験薬との関連なしと判定された【モジュール 2.7.4、2.1.4.3 項】。

5.3.2.3 その他の重要な有害事象

MDS-001 試験

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、luspatercept 群でプラセボ群に比べ高かった（luspatercept 群 14.4%、プラセボ群 7.9%、以下同順）。luspatercept 群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、芽球増加を伴う不応性貧血及び敗血症（各 3 例）、骨髄異形成症候群（高リスクへの進行）、急性骨髄性白血病への転化、及び疲労（各 2 例）であった【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1 項】。

治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は luspatercept 群で 5.9%（9 例）であり、プラセボ群では発現しなかった。2 例以上に発現した事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例）のみであった【モジュール 2.7.4、2.1.5.2.1 項】。

休薬に至った TEAE は、luspatercept 群でプラセボ群に比べ発現割合が高かった（27.5%、5.3%）。luspatercept 群で 3 例以上に認められた事象は、大腿骨骨折（5 例）、肺炎（4 例）、尿路感染、無力症、好中球減少症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3 例）であった。グレード 3 及び 4 の事象が認められたが、大部分の事象は試験期間中に消失した。プラセボ群では、2 例以上に認められた事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.3.1 項】。

MDS-002 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かったが（luspatercept 群 9.6%、エポエチンアルファ群 6.3%、以下同順）、両群ともに 10%以下であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、骨髄異形成症候群［5 例（2.8%）、3 例（1.7%）］、敗血症性ショック［1 例（0.6%）、2 例（1.1%）］であった。luspatercept 群で、エポエチンアルファ群に比べ総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現件数が 2 件以上高かった事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.2 項】。

治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は両群ともに 5%以下であった（2.8%、3.4%）。いずれの群も、2 例以上に発現した事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.2.2 項】。

Approved v1.0

休薬に至った TEAE の発現割合は群間で同程度であった（27.0%、22.7%）。いずれかの群で 2%以上に発現した事象は、COVID-19（各 4.5%）、下痢（2.2%、0%）、肺炎（1.7%、4.0%）であった。luspatercept 群で、エポエチンアルファ群に比べ総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現件数が 2 件以上高かった事象は下痢のみであった【モジュール 2.7.4、2.1.5.3.2 項】

日本人部分集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数は、luspatercept 群で 2 例、エポエチンアルファ群では発現しなかった。事象の内訳は、骨髄異形成症候群、大腿骨頚部骨折（各 1 例）であり、個々の事象の発現例数は少なかった。治験薬の減量に至った TEAE はいずれの群も発現しなかった。休薬に至った TEAE は各群 1 例に発現し、事象の内訳は下痢（luspatercept 群）、肺炎、肋骨骨折及び咳嗽（エポエチンアルファ群、同一被験者）であった【モジュール 2.7.4、5.4 項】。

MDS-003 試験

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数は、5 例（23.8%）であった。事象の内訳は、骨髄異形成症候群（3 例）並びに、肺炎、アルツハイマー型認知症、間質性肺疾患及び脂肪織炎（各 1 例）であり、個々の事象の発現例数は少なかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.3 項】。治験薬の減量に至った TEAE は 2 例（9.5%）に認められ、休薬に至った TEAE は 5 例（23.8%）に認められた。いずれも、2 例以上に発現した事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.5.2.3 項及び 2.1.5.3.2 項】。

5.3.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

特に注目すべき有害事象として、悪性腫瘍、前癌状態、腎障害、血栓塞栓症、高血圧、免疫原性反応、肝毒性、無力症及び髄外造血巣を評価した（Table 5.3.3-1）。

本項では、上述した特に注目すべき有害事象のうち、悪性腫瘍、前癌状態、腎障害、血栓塞栓症、高血圧、免疫原性反応の結果を示した。腎障害及び高血圧は、事前に規定した基本語（PT）に加え、バイタルサイン又は臨床検査値の結果も包括的に評価した。その他の特に注目すべき有害事象の発現状況は【モジュール 2.7.4、2.1.6 項】に示した。

Approved v1.0

Table 5.3.3-1: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (EOI) (Safety Populations)

	MDS-001 n (%) EAIR/100PY[a]		MDS-002 n (%) EAIR/100PY				MDS-003 n (%) EAIR/100PY
			All		Japanese		
Subjects With at Least EOI [b]:	**Luspatercept (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**	**Luspatercept (N = 178)**	**Epoetin Alfa (N = 176)**	**Luspatercept (N = 7)**	**Epoetin Alfa (N = 13)**	**Luspatercept (N = 21)**
無力症	91 (59.5) -	22 (28.9) -	48 (27.0) 34.1	38 (21.6) 33.9	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (4.8)
腎障害	17 (11.1) -	5 (6.6) -	14 (7.9) 8.3	10 (5.7) 7.4	0 (0.0)	1 (7.7)	3 (14.3)
高血圧	16 (10.5)	7 (9.2) -	25 (14.0) 15.9	13 (7.4) 10	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
注射部位反応型の免疫原性反応 [c]	14 (9.2)	3 (3.9)	5 (2.8) 2.9	1 (0.6) 0.7	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (9.5)
過敏症型の免疫原性反応 [c]	-	-	3 (1.7) 1.7	2 (1.1) 1.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0
前癌状態	9 (5.9) 4	3 (3.9) 6.8	8 (4.5) 4.5	9 (5.1) 6.4	1 (14.3)	1 (7.7)	4 (19.0)
悪性腫瘍	9 (5.9) 4.1	1 (1.3) 2.2	12 (6.7) 6.9	9 (5.1) 6.6	0 (0.0)	0 (0.0)	0
血栓塞栓症	4 (2.6) -	3 (3.9) -	8 (4.5) 4.6	5 (2.8) 3.6	0 (0.0)	0 (0.0)	0
肝毒性	- -	- -	3 (1.7) 1.7	5 (2.8) 3.6	0 (0.0)	0 (0.0)	0
髄外造血巣	- -	- -	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0

AE = adverse event; EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; EOI = event of interest; IP = investigational product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology; PY = Person-years;.SMQ = standardized MedDRA query; SOC = system organ class.

Approved v1.0

[a] EAIR/100PY in MDS-001 is calcuated only for Pre-malignant disorders and Malignancies.
[b] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 23.0 (For MDS-001) /25.0 (For MDS-002 and MDS-003) SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. EOI categories are listed in descending order of frequency in Luspatercept Arm of MDS-001 Study. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.

[c] MDS-001 試験では 1 つの AESI「免疫原性反応」として収集された【モジュール 2.7.4、1.1.2.2.1 項】。
Note: 各治験総括報告書のカットオフ時点で特定していた「特に注目すべき有害事象」を評価した。
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.d, Table 14.3.1.14.3.d, Table 14.3.1.14.7.d, MDS-002 Interim-CSR Table 14.3.1.16.1, Table 14.3.1.18, MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.16.1. MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.10.1, Table 14.3.1.10.2, Table 14.3.1.10.3, Table 14.3.1.10.4, Table 14.3.1.10.5, Table 14.3.1.10.6, Table 14.3.1.10.7, Table 14.3.1.10.8, Table 14.3.1.10.9, Table 14.3.1.10.10.

Approved v1.0

5.3.3.1 悪性腫瘍及び前癌状態

悪性腫瘍及び前癌状態の発現割合は、luspatercept 群と対照群（プラセボ群、エポエチンアルファ群）で同程度であった。悪性腫瘍及び前癌状態の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.6.1 項及び 2.1.6.2 項】に示した。

高リスク MDS への進行及び AML への移行

MDS 患者は、一般的に約 30%が疾患進行し、AML を発症する（1.1.1 項）。低リスク MDS 患者では、高リスクへの進行及び AML への移行は、疾患の自然経過とともに予測されるリスクであることを踏まえ、本項では、luspatercept の高リスク MDS への進行又は AML への移行（PT 名：急性骨髄性白血病への転化）に対する影響を評価した。

MDS-001 試験

MDS-001 試験での高リスク MDS への進行した例数は luspatercept 群で 3 例（PT 名：芽球増加を伴う不応性貧血 1 例、骨髄異形成症候群 2 例）、プラセボ群で 1 例（PT 名：骨髄異形成症候群）であった。急性骨髄性白血病への転化の発現例数は、それぞれ 3 例、1 例であった。高リスク MDS への進行又は AML への移行した例数は両群ともに少なかった。【モジュール 2.7.4、2.1.6.3.1 項】。

MDS-002 試験

MDS-002 試験では、全体集団の高リスク MDS へ進行した被験者の割合は、両群ともに低く、群間で同程度であった（2.8%、4.0%）。急性骨髄性白血病（急性骨髄性白血病への転化含む）の発現例数は各群 1 例と少なかった【モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2 項】。日本人部分集団では、骨髄異形成症候群が各群 1 例に発現し、各事象は、治験担当医師により高リスク MDS への進行（luspatercept 群）、芽球増加を伴う MDS（MDS-EB1）（エポエチンアルファ群）と報告された。いずれの事象も重篤で、治験薬との関連なしと判定された【モジュール 2.7.4、5.4 項】。

MDS-003 試験

MDS-003 試験では、高リスク MDS へ進行した被験者は 1 例のみであった。本事象は重篤、グレード 1 であり、治験薬との関連なしと判定された。本試験では、急性骨髄性白血病への転化した被験者はいなかった【モジュール 2.7.4、2.1.6.3.3 項】。

以上、MDS-001 試験及び MDS-002 試験の結果、高リスク MDS への進行及び AML への移行の発現割合は、lusptercept 群と対照群（プラセボ又はエポエチンアルファ）で同程度であった。また、高リスクへ進行するまでの期間に一定の傾向は認められなかった【モジュール 2.7.4、Figure 2.1.6.3-1】。また、AML への転化までの発現時期及び累積発現率は luspatercept 群と対照群で同程度であった【モジュール 2.7.4、Figure 2.1.6.3-2 及び Figure 2.1.6.3-3】。MDS-003 試験及び MDS-002 試験の日本人部分集団の結果も、MDS-001 試験及び MDS-002 試験の結果と大きく異なるものではなかった。

Approved v1.0

5.3.3.2 腎障害

MDS-001 試験

MDS-001 試験での腎障害の発現割合は、luspatercept 群でプラセボ群より高かった（luspatercept 群 11.1%、プラセボ群 6.6%）。腎障害の個々の事象の発現割合は群間で同程度であった。腎障害の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であり、大部分が非重篤な事象であった。グレード 5 の腎障害として、腎不全が 1 例（luspatercept 群）に報告された。本被験者は高齢であり、試験開始時に心不全、肺高血圧等の心疾患を合併していた。本事象は、腎臓専門医により腎前性によるものと見解を示され、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。本被験者の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.6.5.1 項】に示す。

糸球体ろ過量（GFR）低下の進行の程度は、各群ともに遅かった。クレアチニンクリアランス低値（ベースラインから 50%未満の低下）及び高値（ベースラインから 2 倍超の上昇）を発現した被験者は各群ともに少なく、一過性又は併発疾患によるものであった【モジュール 2.7.4、2.1.6.5.1 項】。

MDS-002 試験

MDS-002 試験での腎障害の発現割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（lusptercept 群 7.9%、エポエチンアルファ群 5.7%、以下同順）。一方、総曝露期間で調整した腎障害の発現頻度（100 人年あたり）は、群間で同程度であった（8.3、7.4）。腎障害に関連する事象は、血中クレアチニン増加（4.5% 8 例、1.7% 3 例）を除き、両群ともに 3 例以下の発現であった。血中クレアチニン増加により治験薬の休薬、減量、又は中止に至った被験者はいなかった。lusptercept 群でグレード4以上の腎障害はなく、グレード3の腎障害の発現割合は、各群で同程度であった（1.1% 2 例、1.7% 3 例）。重篤な腎障害は lusptercept 群で発現せず、エポエチンアルファ群で 2 例（尿細管間質性腎炎、急性腎障害）に発現した。日本人部分集団では、lusptercept 群で腎障害の発現はなかった（Table 5.3.3-1）。

クレアチニンクリアランス低値（ベースラインから 50%未満の低下）又は高値（ベースラインから 2 倍の上昇）に該当した被験者は両群ともに少なく、大きな差は認められなかった。血清クレアチニン値が、試験期間中にベースライン時のグレード 0 又は 1 からグレード 3 又は 4 に変動した被験者はいなかった【モジュール 2.7.4、2.1.6.5.2 項】。

MDS-003 試験

MDS-003 試験では、腎障害は 3 例（14.3%）に認められ、その内訳は、血中クレアチニン増加（2 例、）及び糸球体濾過率減少（1 例）であった。腎障害の重症度はグレード 1 又は 2 であり、いずれも非重篤な事象であった【モジュール 2.7.4、2.1.6.5.3 項】。

以上、MDS-001 試験及び MDS-002 試験では、腎障害の発現割合に群間で大きな違いはなく、大部分が非重篤な事象であった。併発疾患を有する被験者を除き、luspatercept の投与後に、腎機能関連の

Approved v1.0

検査値の長期的な悪化は認められなかった。また、MDS-003 試験での腎障害の発現状況は、MDS-001、MDS-002 試験と同様であった。

5.3.3.3 血栓塞栓症

MDS-001 試験

MDS-001 試験での血栓塞栓症の発現割合は、luspatercept 群でプラセボ群に比べ低かった（luspatercep 群 2.6%、プラセボ群 3.9%）。そのうち重篤な TEAE は、luspatercept 群の播種性血管内凝固（グレード 4）、急性心筋梗塞（グレード 3）各 1 例、プラセボ群の脳虚血（グレード 4）、心筋梗塞（グレード 3）各 1 例であった。いずれの事象も治験薬の投与中止、減量及び休薬には至らなかった。luspatercept 群の血栓塞栓症を発現した被験者で、高血圧を併発していたかヘモグロビンの急激な上昇を伴う事象はなかった【モジュール 2.7.4、2.1.6.4.1 項】。

MDS-002 試験

MDS-002 試験での血栓塞栓症の発現割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（luspatercept 群 4.5%、エポエチンアルファ群 2.8%、以下同順）が、治験薬投与の完了した割合が同程度である Week 24 時点での発現割合は同程度（1.7%、2.3%）であり、各群の投与期間の差が影響していると考えられた。グレード 5 の事象は lusptercept 群で 2 例（脳血管発作、虚血性脳卒中）、エポエチンアルファ群で 1 例（心筋梗塞）に報告された。いずれの被験者も高齢であり、心血管系又は脳血管系疾患を含む重要な危険因子を有していた。また、luspatercept 群の血栓塞栓症を発現した被験者で、高血圧を併発していたかヘモグロビンの急激な上昇を伴う事象はなかった。グレード 5 の事象はすべて治験薬との関連はなしと判定された。いずれの群も、血栓塞栓症に関連する事象の多くが動脈性であった【モジュール 2.7.4、2.1.6.4.2 項】。日本人部分集団では、いずれの群でも血栓塞栓症の発現はなかった（Table 5.3.3-1）。

MDS-003 試験

MDS-003 試験では血栓塞栓症は認められていない【モジュール 2.7.4、2.1.6.4.3 項】。

以上、いずれの試験でも、luspatercept 群と対照群（プラセボ群、エポエチンアルファ群）で血栓塞栓症の発現割合に大きな違いはなかった。低リスク MDS 患者では、心臓及び脳血管疾患の有病率が高いと報告されているとおり[72]、血栓塞栓症を発現した被験者の多くがリスク因子を有していた。また、血栓塞栓症と高血圧が同時期に併発していたかヘモグロビンの急激な上昇を伴う事象は認められておらず、luspatercept の投与が重大な血栓塞栓症のリスクを高める傾向は認められなかった。

5.3.3.4 高血圧

MDS-001 試験

MDS-001 試験で、試験開始時に高血圧の合併症又は既往歴を有していた被験者の割合は、lusptercept 群でプラセボ群に比べ高かった（luspatercept 群 42.5%、プラセボ群 34.2%、以下同順）。

Approved v1.0

高血圧［ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）narrow］の発現割合は、群間で同程度であった（10.5%、9.2%）。いずれかの群で 3 例以上に認められた事象は高血圧（PT）であり、発現割合は lusptercept 群でプラセボ群に比べ高かった（10.5%、7.9%）。luspatercept 群で発現した高血圧（SMQ narrow）の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であり、すべての事象が非重篤であった。高血圧の持続期間が長い事象は稀であり、半数以上が試験期間中に消失した。lusptercept 群で治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った事象は発現しなかった【モジュール 2.7.4、2.1.6.6.1 項】。

収縮期及び拡張期血圧（平均値）は、一部の評価時点を除き、プラセボ群に比べ luspatercept 群で高く（約 5 mmHg）推移したが、おおむね正常範囲内であり、臨床的に意味のある変動ではなかった【モジュール 2.7.4、4.1 項】。

MDS-002 試験

MDS-002 試験で、試験開始時に、約半数の被験者が高血圧の合併症又は既往歴を有しており、その割合は群間で同程度であった（luspatercept 群 51.1%、エポエチンアルファ群 45.5%、以下同順）。

高血圧（SMQ narrow）の発現割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（14.0%、7.4%）。いずれかの群で 3 例以上に認められた事象は高血圧（PT）であり、発現割合は lusptercept 群でプラセボ群に比べ高かった（12.9%、6.8%）。いずれの群も、グレード 4 以上の高血圧（SMQ narrow）はなく、グレード 3 の発現割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（9.6%、5.1%）。重篤な事象は luspatercept 群に 2 例（高血圧切迫症、高血圧性腎症）発現したが、1 例は治験薬の投与を継続し、1 例は治験薬の投与を中止した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定され、試験期間内に消失又は消失（後遺症あり）となった。高血圧を発現した被験者の半数以上が、試験期間中に薬物治療（降圧薬）により回復又は軽快した【モジュール 2.7.4、2.1.6.6.2 項】。日本人部分集団では、いずれの群でも高血圧（SMQ narrow）の発現はなかった（Table 5.3.3-1）。

luspatercept 群の収縮期血圧（平均値）は、試験期間を通して臨床的に意味のある変動はみられず、おおむね、正常範囲内で推移した【モジュール 2.7.4、4.2 項】。

MDS-003 試験

MDS-003 試験で、高血圧（SMQ narrow）は 2 例（9.5%）に認められ、いずれの事象もグレード 3 の非重篤な高血圧であった。1 例は、試験開始時に高血圧を合併していた。本被験者は、治験薬の投与を継続し、薬物治療により試験期間中に軽快した。残りの 1 例は、本事象により治験薬を休薬した。休薬後、グレード 1 に改善し、治験薬の投与を再開した。本被験者は、カットオフ時点で未回復である【モジュール 2.7.4、2.1.6.6.3 項】。

収縮期及び拡張期血圧（平均値）は、試験期間を通して臨床的に意味のある変動はみられず、おおむね正常範囲内で推移した【モジュール 2.7.4、4.3 項】。

Approved v1.0

以上、luspatercept 群の高血圧（SMQ narrow）の発現割合はプラセボ群と同程度であり、エポエチンアルファ群に比べ高かった。主な内容はグレード 1 又は 2 の高血圧（PT）であった。luspatercept の投与中止に至る高血圧（PT）は発現せず、降圧薬により管理可能であった。また、高血圧性脳症等の重大な安全性上の懸念がある事象は発現しなかった。lusptercept の投与により、収縮期及び拡張期血圧は、投与前に比べ約 5 mmHg 上昇することが確認されたが、おおむね正常範囲内で推移した。

5.3.3.5 免疫原性反応

MDS-001 試験

MDS-001 試験では、過敏症型と注射部位反応型の免疫原性反応を包括的に評価し、MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、過敏症型と注射部位反応型に分けて免疫原性反応を評価した。

MDS-001 試験での免疫原性反応の発現割合は、luspatercept 群でプラセボ群に比べ高かった（luspatercept 群 9.2%、プラセボ群 3.9%）。luspatercept 群で 3 例以上に認められた事象は注射部位紅斑及び注射部位そう痒感（各 3 例）であった。いずれの事象もグレード 1 又は 2 で非重篤であった【モジュール 2.7.4、2.1.6.7.1 項】。

MDS-002 試験

MDS-002 試験での過敏症型の免疫原性反応の発現割合は、両群で同程度であった（lusptercept 群 1.7%、エポエチンアルファ群 1.1%、以下同順）。注射部位反応型の免疫原性反応の発現割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（2.8%、0.6%）。luspatercept 群で 3 例以上に認められた過敏症型、注射部位反応型の免疫原性反応はなく、いずれの事象もグレード 1 又は 2 で非重篤であった【モジュール 2.7.4、2.1.6.7.2 項】。日本人部分集団では、lusptercept 群でいずれの免疫原性反応も発現しなかった（Table 5.3.3-1）。

MDS-003 試験

MDS-003 試験での過敏症型の免疫原性反応は発現せず、注射部位反応型の免疫原性反応は 2 例に認められた（注射部位反応及び注射部位そう痒感、各 1 例）。いずれの事象も、グレード 1 で非重篤であった【モジュール 2.7.4、2.1.6.7.3 項】。

以上、MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験のいずれの試験からも、luspatercept 群でのグレード 3 以上又は重篤な急性の全身性免疫原性反応は報告されなかった。また、ADA の有無と免疫原性反応の発現割合に相関は認められなかった（3.2.4 項及び【モジュール 2.7.2、4.3.5 項】）。

5.4 臨床検査値、バイタルサイン

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験の血液学的、血液生化学的検査の結果、臨床的に問題となる異常は認められなかった。したがって、定期的な Hgb 値の評価を除き、luspatercept を使用する際の定期的なモニタリングは不要と考える【モジュール 2.7.4、3 項】。

Approved v1.0

5.5 特別な患者集団での安全性

5.5.1 部分集団別の検討

5.5.1.1 年齢、性別、並びにベースラインの血清エリスロポエチン値及びベースラインの赤血球輸血量

年齢、性別、ベースラインの sEPO 値及びベースラインの赤血球輸血量別に TEAE の発現状況を検討した。各試験で検討した部分集団の内訳は、【モジュール 2.7.4、1.1.2.2.1 項】に示した。部分集団間の TEAE の発現状況に大きな差はなく、luspatercept 群と対照群（プラセボ群又はエポエチンアルファ群）で同程度であった。また、各部分集団での安全性プロファイルに全体集団との明らかな違いは認められなかった。なお、MDS-003 試験では各部分集団に含まれる被験者数及び発現被験者数が少ないため、厳密な事象別の解釈は困難であった【モジュール 2.7.4、モジュール 5.1 項及び 5.2 項】。

5.5.1.2 環状鉄芽球の有無

MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、RS の有無別に TEAE の発現状況を検討した。RS-の集団は、RS+の集団に比べ、被験者数が少ないため、結果の解釈に留意する必要があるが、環状鉄芽球の有無別の TEAE、重篤な TEAE、並びにグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、部分集団間で大きな違いは認められなかった。また、無力症を除いて、いずれの部分集団でも明らかに発現頻度が高かった事象はなかった。無力症は MDS-002 試験のいずれの群でも、RS-の集団で RS+の集団に比べて発現割合が高い傾向にあった【モジュール 2.7.4、5.1.3 項】。

RS- 2L MDS

A536-03 試験から A536-05 試験へ移行し、luspatercept を長期投与された被験者のうち、ESA 治療に不応、不耐容又は不適格（sEPO 値 ＞ 200 U/L）であり、RS-（RS- 2L）の MDS 被験者は 8 例であった。これらの被験者の治験薬投与回数は 1 回～34 回であった。RS- 2L の MDS 被験者の TEAE の発現状況に、全体集団との明らかな違いは認められなかった。試験期間中に骨髄異形成症候群は 2 例で報告され、治験薬との因果関係は、それぞれ関連なし、関連ないらしいと判定された。また、AML への転化は報告されなかった【モジュール 2.7.4、5.1.3.3 項】。

5.5.1.3 環状鉄芽球と血小板増加症を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍

MDS/MPN-RS-T の被験者は、MDS-001 試験で 23 例（luspatercept 群 14 例、プラセボ群 9 例）、MDS-002 試験で 5 例（luspatercept 群 1 例、エポエチンアルファ群 4 例）が組み入れられ、治験薬を投与された。MDS/MPN-RS-T の被験者の TEAE の発現状況に、個々の試験の全体集団との明らかな違いは認められなかった【モジュール 2.7.4、5.3 項】。

Approved v1.0

5.5.2 特別な患者集団での検討

5.5.2.1 腎機能障害

MDS 患者を対象とした母集団薬物動態解析（ACE-536-MPK-008）では、個別化推算糸球体ろ過量（eGFR）に基づく腎機能別［正常（≥ 90 mL/min）、軽度腎機能障害（60～89 mL/min）、中等度腎機能障害（30～59 mL/min）、重度腎機能障害（15～29 mL/min）］の部分集団間の薬物動態及び曝露パラメータ推定値を比較した。luspatercept の AUCss の幾何平均値は、腎機能正常の被験者と比較して、軽度腎機能障害を有する被験者では同程度であったが、中等度腎機能障害を有する被験者では約 28%高かった。しかし、この差は体重や年齢などの他の共変量の不均衡も影響していると考えられた。ESA による治療歴のない MDS 患者を対象とした曝露-安全性解析（ACE-536-MPK-008）では、曝露量と有害事象の発現状況に関連がみられなかったため、腎機能障害患者における曝露量の増加に臨床的意義はないと考えられた。なお、重度の腎機能障害を有する被験者は 1 例のみであったため、評価は困難であった【モジュール 2.7.2、3.1.4.2 項】。また、ESA による治療に不応・不耐容又は不適格、若しくは治療歴を問わない MDS 患者を対象とした曝露-安全性解析（ACE-536-MPK-002）では、腎機能障害の程度とグレード 3 以上の TEAE の発現割合の間に有意な関連は認められなかった【モジュール 2.7.2、3.3.1 項】。

MDS-002、MDS-003 試験では、腎機能別［正常（eGFR > 90 mL/min/1.73m^2）、軽度腎機能障害（eGFR 60～90 mL/min/1.73m^2）、中等度腎機能障害（eGFR 40～60 mL/min1.73m^2）］の部分集団間に TEAE の発現割合の大きな違いは認められなかった【モジュール 2.7.4、5.1.5 項】。MDS-002 試験では、lusptercept 群の重篤な TEAE の発現割合は、腎機能が正常な被験者集団に比べ、軽度及び中等度の腎機能障害を有する集団で高かった。グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、いずれの群でも中等度の腎機能障害を有する集団でその他の部分集団に比べ高かった。しかし、特定の集団で明らかに発現割合が高かった事象はなかった【モジュール 2.7.4、5.1.5.1 項】。

上述の結果から、軽度から中等度の腎機能障害を有する患者に対して luspatercept の開始用量の調節は不要と考える。なお、重度の腎機能障害を有する患者及び末期腎不全患者の薬物動態データは十分に得られていない。また、これらの患者を対象とした有効性及び安全性を検討する臨床試験は実施していない。

5.5.2.2 肝機能障害

MDS 患者を対象とした母集団薬物動態解析（ACE-536-MPK-008）では、National Cancer Institute（NCI）-Organ Dysfunction Working Group（ODWG）基準に基づき、正常、軽度肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下で、AST 若しくは ALT が ULN を超える、又は総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍で、ALT 若しくは AST は問わない）、中等度肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.5～3 倍、ALT 又は AST は問わない）及び重度肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 3 倍を超え、ALT 又は AST は問わない）の肝機能別の部分集団を検討した。解析の結果、軽度～中等度の肝機能障害の部分集団間には、luspatercept 曝露量及び PK パラメータ推定値の大きな差は認められなかった。なお、重度肝

Approved v1.0

機能障害を有する被験者は 1 例のみであったため、評価が困難であった【モジュール 2.7.2、3.1.4.3 項】。また、ESA による治療に不応・不耐容又は不適格、若しくは治療歴を問わない MDS 患者を対象とした曝露-安全性解析（ACE-536-MPK-002）では、肝機能障害の程度とグレード 3 以上の TEAE との有意な関連は認められなかった【モジュール 2.7.2、3.3.1.3 項】。

MDS-001、MDS-002、MDS-003 試験では、luspatercept に関連した重大な肝毒性を示唆する臨床所見又は臨床検査値所見は認められていない【モジュール 2.7.4、3 項】。なお、いずれの試験でも、総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上又は AST 及び ALT が ULN の 3 倍以上の患者を除外した。ただし MDS-001 試験では、総ビリルビン増加の原因が骨髄内の活性赤血球前駆細胞の破壊（無効造血）又はジルベール症候群である場合、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上の患者は組入れ可能とした。

したがって、NCI-ODWG に基づく軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対しては、肝酵素値（ALT 又は AST）が ULN の 3 倍未満の場合は、投与開始時の用量調整は不要と考えられる。なお、重度の肝機能障害を有する患者及び ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上の患者の薬物動態データは十分に得られていない。また、これらの患者を対象とした有効性及び安全性を検討する臨床試験は実施していない。

5.6 安全性に関するその他の事項

5.6.1 過量投与

luspatercept の MDS 患者を対象とした試験では、治験実施計画書の規定用量の 10%を超える luspatercept の投与を、過量投与と定義した。MDS-001、MDS-002 試験では、各 2 例の被験者に規定用量より約 10～14%高い投与量の過量投与が認められた。そのうち 1 例の被験者で頭痛が認められたが、Day 6 には消失した。また、MDS-003 試験では過量投与が認められた被験者はいなかった【モジュール 2.7.4、5.7 項】。

5.6.2 薬物乱用

luspatercept の MDS 患者を対象とした臨床試験では、luspatercept の誤用、薬物依存及び乱用を示唆する結果は認められていない。また luspatercept は医療機関で投与されるため、誤用の可能性は限られている。

5.6.3 離脱症状及び反跳現象

luspatercept の MDS 患者を対象とした臨床試験では、追跡調査期間中に離脱症状及び反跳現象は報告されなかった。

5.6.4 妊娠、出産及び授乳

luspatercept の MDS 患者を対象とした臨床試験では、除外基準を設定し、妊娠中及び授乳中の女性患者を組み入れ対象外とした。これらの試験で妊娠は報告されていないため、妊娠中に lustpatercept が及ぼす影響は分かっていない。

Approved v1.0

妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた生殖発生毒性試験では、luspatercept による同腹生存胎児数及び胎児体重の減少や、同腹吸収胚数、着床後胚損失及び骨格変異の増加が認められた【モジュール 2.4、4.5 項及びモジュール 2.6.6、6.2 項】。また、妊娠ラットや妊娠ウサギに luspatercept を投与したとき、胎児の血中に luspatercept が検出された【モジュール 2.4、3 項及びモジュール 2.6.4、3.2 項】。

luspatercept が女性患者の母乳に移行するか、また授乳された乳児で全身的に吸収されるかは不明であるが、luspatercept を投与した授乳中のラットの乳汁では luspatercept が検出されている【モジュール 2.4、3 項及びモジュール 2.6.4、4 項】。

5.6.5 薬物相互作用

本剤は生物学的製剤であり、一般的に薬物相互作用は生じないと考えられるため、薬物相互作用試験は実施しなかった。

5.6.6 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車の運転及び機械の操作に対する luspatercept の影響を検討する試験は実施していない。しかし、luspatercept を投与した被験者では、疲労、浮動性めまい及び失神が認められているため、自動車の運転など危険を伴う機械を操作する際には注意する必要がある【モジュール 2.7.4、2.1.2.2 項】。

5.7 市販後の使用経験

luspatercept は、2019 年 11 月 8 日に米国で、赤血球輸血を必要とする IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS-RS による貧血に対する治療として最初の製造販売承認を取得した。2022 年 12 月時点で、luspatercept は 50 ヵ国で承認されており、β-サラセミア並びに、MDS-RS 又は MDS/MPN-RS-T による貧血に対する適応を取得している。製造販売後（2019 年 11 月 8 日～2022 年 6 月 24 日）の luspatercept の累積投与例数は、販売データ及びリアルワールドデータより [redacted] 例と推定された。

6 month Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（報告期間：2021 年 12 月 25 日～2022 年 6 月 24 日）に示した市販後データを検討した結果、MDS 患者に対する luspatercept の安全性に新たな懸念は認められなかった。安全性シグナル及びリスクの評価に基づき、現在承認されている適応症では、luspatercept のベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であると考えた。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

MDS の疾患又は症状については、1.1.1 項に示した。貧血は低リスク MDS に伴う疾患や死亡の重要な要因である。約 80%～90%の MDS 患者は疾患の経過とともに貧血を発症し、そのうち半数近くの患者は輸血依存となる。貧血は、心不全、転倒、疲労、QOL の低下をもたらすことに加え、貧血及

Approved v1.0

び RBC-TD に関連する慢性合併症は、予後に悪影響を及ぼし、高い死亡率と関連する。そのため、低リスク MDS 患者の貧血を積極的に治療することは重要である。

6.1.2 現行の治療

貧血の支持療法として赤血球輸血が行われるが、赤血球輸血を行っても貧血補正が不十分であったり、赤血球輸血による副作用が生じるリスクがある。赤血球輸血は、溶血性副作用、アレルギー反応、発熱副作用、輸血関連循環過負荷、輸血関連急性肺障害、感染症等の多くの副作用リスクを伴う。さらに血球輸血依存が長期にわたる場合には、鉄過剰症、心血管症状の誘発、狭心症、心筋梗塞及び心筋リモデリング等の合併症等の多くの臨床上の問題が生じ、重大な疾患や死亡の原因となる。また、赤血球輸血は患者の時間を拘束し、患者の社会的及び精神的な活動／機能に悪影響を及ぼし、患者自身の負担だけでなく医療システムへの依存も大きい。さらに、高齢化社会により献血者数が減る中で、多くの患者が赤血球輸血を必要とすることで、赤血球製剤の供給リスクが懸念される。

国内で MDS に伴う貧血の適応症を有する薬剤は ESA のダルベポエチンアルファのみであり治療選択肢は極めて限られる。さらに、1.1.3.2 項及び 1.1.4 項に示したように、ESA には多くの限界がある。したがって、低リスク MDS 患者の貧血に対する現行の治療には高いアンメットメディカルニーズが存在し、既存治療薬の ESA と比較して幅広い患者に使用が可能で、効果及び利便性がより高い新規作用機序を有する貧血治療薬が望まれている。

MDS に対する現行の治療及び低リスク MDS に伴う貧血に対するアンメットメディカルニーズの詳細は 1.1.3 項及び 1.1.4 項に示した。

6.2 ベネフィット

赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者に対するベネフィット

ESA 治療に不応、不耐容又は不適格な患者（MDS-001 試験）

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、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。MDS-001 試験で、主要評価項目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た。

- 主要評価項目とした、Week 1～Week 24 の期間で 8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較し luspatercept 群は統計学的に有意な、臨床的に意義のある輸血依存性の改善を示した［オッズ比: 5.065（95% CI: 2.278～11.259）、リスク差: 24.56%（95% CI: 14.48～34.64）、$p < 0.0001$、CMH 検定］。
- 重要な副次評価項目とした Week 1～Week 48 又は Week 1～Week 24 の期間で 12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合も、プラセボ群と比較し luspatercept 群で統計学的に有意に高かった。

Approved v1.0

- RBC-TIの達成は臨床的ベネフィットを示す重要な項目であるが、RBC-TIを維持することもまた重要である。luspatercept の効果は速やかに発現し、持続的であった。Week 1～Week 24 の期間で 8 週間以上の RBC-TI を達成した治療反応例で、RBC-TI を達成するまでの期間の中央値は 1 日であり、8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者での最長の持続期間の中央値は 30 週間を超えていた。輸血依存の多くの被験者では、評価期間内に RBC-TI の治療反応を複数回達成するため、単一の最長の RBC-TI の持続期間の評価だけでは、ベネフィットを十分に評価することはできない。したがって、真の治療反応期間を検討するために、評価期間内の複数回の RBC-TI の達成状況について検討した。治療反応を達成した被験者の大部分（46/58 例、79.3%）は、全投与期中で 8 週間以上の RBC-TI を 2 回以上達成し、治療反応例の半数は 8 週間以上の RBC-TI を 3 回以上達成した（29/58 例、50.0%）。また、治療反応例のうち、11 例は luspatercept の投与後 48 週間以上輸血非依存であり、この 11 例のうち 3 例は luspatercept 投与後にそれ以上の輸血を必要としなかった。
- RBC-TI に加え、輸血量の減少、Hgb 値の上昇、mHI-E についても、RBC-TI と一貫して、luspatercept の臨床的ベネフィットが示された。
- HRQoL の結果からも、luspatercept を投与された被験者では、輸血回数が減少しても HRQoL が維持されることが示された。
- 重要な背景因子（ベースラインの sEPO 値が高値、赤血球輸血量が高値、ESA による治療歴が短い、IPSS-R のリスク別）を含め、すべての部分集団でプラセボよりも luspatercept の方が一貫して RBC-TI の達成割合は高く、主要評価項目の頑健性が確認され、いずれの集団でも luspatercept 投与によるベネフィットがもたらされることが示された。

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。

ESA による治療歴がない患者（MDS-002 試験）

ESA 治療歴がない赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者に対し、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。MDS-002 試験で、主要評価項目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た。

- 主要評価項目とした、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 を達成した被験者の割合は、エポエチンアルファ群と比較し luspatercept 群は統計学的に有意な、臨床的に意義のある輸血依存性の改善を示した［オッズ比: 3.1（95% CI: 1.9～5.0）、リスク差: 26.6%（95% CI: 15.8～37.4）、$p < 0.0001$、CMH 検定］。
- MDS-002 試験でも MDS-001 試験と同様に、luspatercept の効果は速やかに発現し、持続的であった。最初の 24 週間に RBC-TI を達成した被験者の割合は、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群より高く、8 週間以上（luspatercept 群: 78.2%、エポエチンアルファ群: 63.0%、以下同順）、

Approved v1.0

12 週間以上（66.7%、46.1%）及び 24 週間（47.6%、29.2%）であった。12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の持続期間の中央値はエポエチンアルファ群と比較して luspatercept 群で長かった［126.6 週（95% CI:108.3、NE）、77.0 週（95% CI:39.0、NE）］。

- 重要な副次評価項目とした Week 1～Week 24 の期間の HI-E、Week 1～Week 24 までの期間で 24 週間又は 12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合も、エポエチンアルファ群と比較し luspatercept 群で統計学的に有意に高かった。Week 1～Week 24 の期間で HI - E を満たした被験者の割合は、luspatercept 群で 74.1%（95% CI: 66.3～81.0）、エポエチンアルファ群で 51.3%（95% CI: 43.1～59.4）であった。
- RBC-TI 及び HI-E に加え、輸血量の減少、Hgb 値の上昇についても一貫して、luspatercept の臨床的ベネフィットが示された。Hgb 値の上昇は輸血回数の減少につながり、最終的には輸血による負荷や鉄過剰症を避けることが期待されるため、これは臨床的に重要である。
- 重要な背景因子であるベースラインの sEPO 値（≤ 200、200～500 U/L）、赤血球輸血量（4 単位未満、4 単位以上）、RS の有無、SF3B1 遺伝子変異の有無を含め、解釈可能な十分な被験者を有しているすべての部分集団でエポエチンアルファ群と比較し、luspatercept 群で治療反応を達成した被験者の割合は高いか、同程度であり、いずれの集団でも luspatercept 投与によるベネフィットがもたらされることが示された。
- luspatercept は、RS の有無に関わらず、いずれの集団にも臨床的ベネフィットを示した。RS 又は MDS-RS に高頻度で認められる RS status と関連する SF3B1 遺伝子変異サブグループでの、luspatercept 群の主要評価項目の反応割合は 41.0%～69.6%であり、全体集団での反応割合は 58.5%であった。RS+の集団で、エポエチンアルファを上回る luspatercept のベネフィットは早期の段階に認められるが（Week 1～Week 24 の 24 週間の RBC-TI: 50.9%、25.9%）、RS-の集団ではより遅れて認められることが示唆されている（Week 1～Week 24 の 24 週間の RBC-TI: 38.5%、39.0%、Week 1～Week 48 の 24 週間以上の RBC-TI: 44.1%、37.1%）。これは、RS（RS+又は RS-）及び SF3B1 の変異（変異あり又は変異なし）での RBC-TI の持続期間の成績とも一貫して、それらの部分集団での luspatercept の有効性を示唆するものである。
- MDS-002 試験には、日本人被験者が組み入れられた。MDS-002 試験の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と考えられる。

輸血非依存及び中程度の輸血依存（赤血球輸血量が 8 週間あたり 4 単位以下）で sEPO 値が 500 U/L 未満の低リスク MDS 患者を対象としたエポエチンアルファの海外第 3 相試験（EPOANE3021 試験）[55] では、全体集団の HI-E の達成割合は 31.8%、輸血依存患者集団では 15.9%であった。治療反応例はいずれもスクリーニング時の sEPO 値が 200 U/L 未満の患者で、sEPO 値が 200 U/L 以上の患者では治療反応が示されなかったことから、MDS-002 試験で得られた lespatercept の幅広い患者集団での頑健な有効性は臨床的に重要である。

Approved v1.0

また、MDS-002 試験ではエポエチンアルファに対する luspatercept の優越性が検証され、luspatercept は 3 週に 1 回の皮下投与で、投与頻度が ESA の週 1 回と比較して少ないことから、患者の来院負担の軽減が期待される。

赤血球輸血を必要としない低リスク MDS 患者に対するベネフィット（MDS-003 試験）

MDS-003 試験で、主要評価項目とした Week 1～Week 24 の期間で 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示され、その効果は持続的であった。

- 主要評価項目とした Week 1～Week 24 の期間で HI-E を達成した被験者の割合は 47.6%（95% CI: 25.7～70.2）であり、閾値の治療反応割合を超え、臨床的に意味のある血液学的改善を示した（$p < 0.0001$、正確二項検定、片側有意水準 0.025）。
- 副次評価項目とした Week 1～Week 48 の期間の HI-E（57.1%）、Week 1～Week 24 又は Week 48 の期間の mHI-E（57.1%及び 66.7%）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。
- 最長の HI-E 及び mHI-E の持続期間は、35.4 週及び 65.1 週であり、luspatercept の有効性は長期にわたってもたらされた。

輸血非依存患者での HI-E は Hgb 値の上昇のみで評価する。MDS-003 試験で HI-E の達成割合が既存の ESA の試験結果よりも高かったことは、MDS-002 試験で試験期間を通じて luspatercept 群がエポエチンアルファ群よりも一貫して Hgb 値の増加量が多かったことからも支持される【モジュール 2.7.3.3.2.2.3】。

エポエチンアルファの海外第 3 相試験（EPOANE3021 試験）[55] では、全体集団の HI-E の達成割合は 31.8%、輸血非依存患者集団では約 50%であり、治療反応例はいずれもスクリーニング時の sEPO 値が 200 U/L 未満の患者であった。また、輸血非依存及び軽度の輸血依存（赤血球輸血量が 8 週間あたり 4 単位未満）で sEPO 値が 500 U/L 以下の低リスク MDS 患者を対象としたダルベポエチンアルファの海外第 3 相試験（ARCADE 試験）[57] では、評価可能被験者の HI-E の達成割合は 14.7%であり、治療反応例はいずれもスクリーニング時の sEPO 値が 100 U/L 以下の患者であった。また、ダルベポエチンアルファ及びエポエチンアルファの試験で報告されている治療反応期間は 6～8 ヵ月であり、MDS-003 試験の HI-E 及び mHI-E の持続期間（35.4 週及び 65.1 週）の方が数値上長かった。これらの ESA の試験結果、及び MDS-003 試験では 33%の被験者のベースライン時の sEPO 値が 200 U/L 超であったことを踏まえると、MDS-003 試験で得られた luspatercept の治療反応は臨床的に重要であると考えられる。さらに、HI-E を達成した被験者では、治療の継続により HI-E の達成期間の前後で Hgb 値は概ねベースライン以上を維持し、複数回の Hgb 値 1.5 g/dL 以上の上昇が認められることから、luspatercept による長期的なベネフィットが示された。

Approved v1.0

6.3 リスク

luspatercept 1.0 mg/kg～1.75 mg Q3W SC 投与は、低リスク MDS 患者に対して忍容性が高く、十分に管理可能な安全性プロファイルが認められた。

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で計 352 例の低リスク MDS 患者に luspatercept を投与し、その投与期間（中央値）は、それぞれ 50.9 週、41.6 週、48.0 週であった。MDS-001 試験及び MDS-002 試験の luspatercept 群の治験薬の投与期間（中央値）は、対照群（プラセボ又はエポエチンアルファ）に比べ長かった（5.2 項）。比較的よくみられた事象は、下痢、疲労、無力症、末梢性浮腫、高血圧であったが、ほとんどがグレード 1 又は 2 で非重篤であり、投与中止に至った事象は少なく、luspatercept の減量又は休薬、若しくは適切な処置により管理可能であった。MDS-001 試験及び MDS-002 試験の死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、群間で大きく異ならず、luspatercept の忍容性は良好であった（5.3 項）。MDS-001 試験で確認された安全性プロファイルは、MDS-002 試験及び MDS-003 試験と大きく異なるものではなく（5.3 項）、赤血球輸血の必要性の有無、ESA による治療歴の有無、環状鉄芽球の有無を問わず、安全性及び忍容性が確認された（5.5 項）。また、日本人の安全性プロファイルは MDS-001 試験及び MDS-002 試験の全体集団と大きく異なるものではなく、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった（5.3 項）。

低リスク MDS 患者に luspatercept を投与した際に予測される重要なリスクは、これまでに得られている非臨床試験及び臨床試験で得られた知見に基づき、臨床的に特に重要と考えられるものとした。

血液悪性腫瘍（高リスク MDS への進行及び AML への移行含む）

MDS 患者は、約 30%が疾患進行し、AML を発症する（1.1.1 項）。低リスク MDS 患者では、高リスクへの進行及び AML への移行は、疾患の自然経過とともに予測されるリスクである。

luspatercept の非臨床試験の結果、幼若ラットを用いた毒性試験では、成人被験者での最高推奨用量の 3.1 倍に相当する 10 mg/kg を投与した 3 例に血液悪性腫瘍（リンパ腫、骨髄性白血病、リンパ性白血病、各 1 例）が認められた。これらの事象と luspatercept との関連性は否定できない【モジュール 2.4、4.4 項】。

低リスク MDS 患者を対象とした臨床試験で、luspatercept 群の高リスク MDS への進行及び AML への移行の発現割合は低かった。低リスク MDS 患者の自然経過を反映している MDS-001 試験のプラセボ群との比較では、luspatercept 群の高リスク MDS への進行及び AML への転化の発現割合は同程度であった。同様に、MDS-002 試験でのエポエチンアルファ群との比較でも発現割合は同程度であった。また、悪性腫瘍及び前癌状態の発現割合は、luspatercept 群と対照群（プラセボ群、エポエチンアルファ群）で同程度であった。さらに、MDS-003 試験の結果及び MDS-002 試験の日本人部分集団の結果も、MDS-001 試験及び MDS-002 試験の結果と大きく異ならなかった（5.3.3.1 項）。

上述の通り、低リスク MDS 患者を対象とした臨床試験で、luspatercept 投与により高リスク MDS への進行及び AML への移行のリスクが高まることはなかったが、非臨床試験で血液悪性腫瘍が認めら

Approved v1.0

れていることから、「血液悪性腫瘍」を重要な潜在的リスクと考え、医薬品リスク管理計画書（案）に含めた。

次に、luspatercept の安全性を十分に理解する上で注目すべき事象として、高血圧を評価した。

MDS-001 試験及び MDS-002 試験の高血圧関連事象の発現割合は、lusptercept 群で対照群（プラセボ又はエポエチンアルファ）に比べ高かった。主な内容はグレード 1 又は 2 の高血圧であった。luspatercept の投与中止に至る高血圧は発現せず、大半が降圧薬により管理可能であった。MDS-003 試験の結果及び MDS-002 試験の日本人部分集団の結果も、MDS-001 試験及び MDS-002 試験の結果と同様であった。しかしながら、lusptercept の投与により、収縮期及び拡張期血圧は、投与前に比べ約 5 mmHg 上昇することが確認されたため、luspatercpt の投与前に血圧を測定するよう添付文書（案）で注意喚起することとした（5.3.3.4 項）。

この他に、特筆すべき事項として、低リスク MDS 患者で、luspatercept の投与による重篤な過敏症反応や腎障害を誘発するような事象は認められなかった（5.3.3.2 項及び 5.3.3.5 項）。MDS-001 試験及び MDS-002 試験での腎障害の発現割合に群間で大きな違いはなく、大部分が非重篤な事象であった。また、MDS-003 試験での腎障害の発現状況は、MDS-001、MDS-002 試験と同様であった（5.3.3.2 項）。MDS-001 試験及び MDS-002 試験の血栓塞栓症の発現割合は、投与期間を考慮すると、lusptercept 群と対照群（プラセボ又はエポエチンアルファ）で同程度であり、lusptercept 投与時に血栓塞栓症を発現した被験者の多くは高齢で、心血管系又は脳血管系疾患を含む重要な危険因子を有していた。また、高血圧を併発するかヘモグロビンの急激な増加を伴う事象はなかった（5.3.3.3 項）。

妊娠又は授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中又は授乳中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた生殖発生毒性試験では、luspatercept による同腹生存胎児数及び胎児体重の減少や、同腹吸収胚数、着床後胚損失及び骨格変異の増加が認められており、胎児の血中に luspatercept が検出された。また、授乳中ラットで luspatercept の乳汁移行が確認された（5.6.4 項）。以上を踏まえ、妊娠中又は妊娠している可能性のある女性並びに授乳婦には投与をしないことが望ましいと考え、添付文書（案）で注意喚起をすることとし、「妊婦及び授乳婦への投与」を重要な潜在的リスクと考え、医薬品リスク管理計画書（案）に含めた。

上記以外で、特別な注意喚起を要する患者集団は特定されなかった。また、本剤のリスクプロファイルは日本人と全体集団で同様と考えられることから、添付文書（案）や医薬品リスク管理計画書（案）で推奨するリスク管理を日本人低リスク MDS 患者に対して適用することで、lusptercept を安全に使用できると考える。

Approved v1.0

6.4 ベネフィット・リスク評価

低リスク MDS 患者の貧血を積極的に治療することは重要であるが、MDS に伴う貧血に適応を有する薬剤は ESA のみであること、ESA には治療反応を示す患者の割合や治療が困難な部分集団での効果の強さが限定的であること、低リスク MDS 患者の貧血治療に関するエビデンスが不足していることなど、高いアンメットメディカルニーズが存在する。したがって、既存治療と比較して幅広い患者に使用が可能で、より効果及び利便性が高い新規作用機序を有する貧血治療薬が望まれている。

luspatercept は赤血球輸血の必要性、sEPO 値に関わらず、低リスク MDS 患者の貧血の治療として、臨床的意義の高い効果を示した。赤血球輸血を必要とする、ESA による治療歴がない患者を対象とした MDS-002 試験では、標準治療薬であるエポエチンアルファよりも優れた有効性を示した。安全性については、いずれの試験でも低リスク MDS 患者に対して忍容性があり、十分に管理可能な安全性プロファイルであることが示された。以上より、luspatercept は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し、これまで治療選択肢が十分に存在しなかった低リスク MDS 患者の貧血治療に対し、最小限のリスクで大きなベネフィットをもたらし得ると考える。

7 参考文献

[1] Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. Lancet 2014;383:2239-52.

[2] Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. Chapter 5, Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview; p. 88-93.

[3] Catenacci DV, Schiller GJ. Myelodysplastic syndromes: a comprehensive review. Blood Rev. 2005 Nov;19(6):301-19.

[4] Fenaux P, Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. Blood Rev. 2009;23 Suppl 1:S15-9.

[5] Steensma DP, Gattermann N. When is iron overload deleterious, and when and how should iron chelation therapy be administered in myelodysplastic syndromes? Best Pract Res Clin Haematol. 2013 Dec;26(4):431-44.

[6] Visconte V, Selleri C, Maciejewski JP, Tiu RV. Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Transl Med UniSa. 2014 Jan;8:19-30.

[7] Zeidan AM, Linhares Y, Gore SD. Current therapy of myelodysplastic syndromes. Blood Rev. 2013 Sep;27(5):243-59.

[8] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Myelodysplastic Syndromes, Version 1. 2023.

[9] Foran JM, Shammo JM. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. Am J Med 2012;125:S6-13.

[10] Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006;81:104-30.

[11] Steensman DP, Heptinstall KV, Johnson VM, et al. Common troublesome symptoms and their impact on quality of life in patients with myelodysplastic syndromes (MDS): results of a large internet-based survey. Leuk Res 2008 May;32(5):691-8.

[12] Balducci L. Anemia, fatigue and aging. Transfus Clin Biol. 2010;17(5-6):375-81.

[13] Chan LS, Shapiro R, Buckstein R, Lin Y, Callum J, Chodirker L, et al. Initial transfusion intensity predicts survival in myelodysplastic syndrome. Leuk Lymphoma. 2014;55(10):2296-300.

[14] Fenaux P, Ades L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. Blood. 2013 May 23;121(21):4280-6.

[15] Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:91-6.

[16] Hellström-Lindberg E, van de Loosdrecht A. Erythropoiesis stimulating agents and other growth factors in low-risk MDS. Best Pract Res Clin Haematol 2013;26:401-10.

[17] Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Holig K. The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2012;36:525-36.

[18] Cogle CR. Incidence and burden of the myelodysplastic syndromes. Curr Hematol Malig Rep 2015;10:272-81.

[19] 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）. Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (National Cancer Registry, Ministry of Health, Labour and Welfare); 2020 [cited 2022 May 11]. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html

[20] e-Stat. 統計で見る日本.患者調査.令和 2 年度患者調査. 閲覧（報告書非掲載表）119 表. [Internet]. [cited 2022 July 27]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001166809&tclass2=000001166811&tclass3=000001166812&tclass4=000001166814&tclass5val=0

[21] Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. Blood 2014;124:2793-2803.

[22] da Silva-Coelho P, Kroeze LI, Yoshida K, Koorenhof-Scheele TN, Knops R, van de Locht LT, et al. Clonal evolution in myelodysplastic syndromes. Nat Commun 2017;8:15099.

[23] Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. Leukemia 2012;26:1286-92.

[24] Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. Am J Med 2012;125:S2-5.

[25] Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(2):142-56.

[26] Zini G. Diagnostics and prognostication of myelodysplastic syndromes. Ann Lab Med 2017;37:465-74.

[27] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-405.

[28] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013;122:3616-27; quiz 3699.

[29] Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jädersten M, Jansson M, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood 2015;126(2):233-41.

[30] Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. MDS/MPN-RS-T justified inclusion as a unique disease entity? Best Pract Res Clin Haematol. 2020;33(2):101147.

[31] Patnaik MM, Tefferi A. 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". Am J Hematol. 2021;96(3):379-94.

[32] Nathan DI, Feld J, El Jamal SM, Mascarenhas J, Tremblay D. Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis: Ringing in a new future. Leuk Res. 2022;115:106820.

[33] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-88.

[34] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120:2454-65.

[35] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2019 – October 18, 2018.

[36] 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版［2020 年 4 月］. [Internet]. [cited 2022 June 20]. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_6.html#soron

[37] 宮崎泰司. 骨髄異形成症候群診療の参照ガイド. 令和 1 年改訂版. 特発性造血障害に関する調査研究班；2019 [Internet]. [cited 2022 June 20]. Available from: http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/04v2.pdf

[38] Yonemura Y, Matsumoto M, Inada E, Ueda Y, Ohishi K, Kubo T, et al. Guideline for the use of red blood cell products based on scientific evidence (Revision 2nd Edition): The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy; 2018. Available from: http://yuketsu.jstmct.or.jp/medical/guidelines/

[39] Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood 2009;113:3406-17.

[40] Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, Hop WC, Schipperus MR, Van Rhenen DJ. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2003;121(2):270-4.

[41] Oliva E, Latagliata R, Spiriti MAA, Cortelezzi A, Balleari E, Poloni A, et al. Clinically meaningful responses in low risk MDS patients with del5q treated with lenalidomide: Quality of life and cardiac changes. Leuk Res. 2011;35(Suppl 1):S37.

[42] Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, D'Angelo A, Nobile F. Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome. Leuk Res. 2005;29(10):1217-9.

[43] Thomas ML. Strategies for achieving transfusion independence in myelodysplastic syndromes. Eur J Oncol Nurs. 2007 Apr;11(2):151-8.

[44] Buckstein R, Chodirker L, Yee KWL, Geddes M, Leitch HA, Christou G, et al. 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. Leuk Lymphoma. 2023 Jan 6:1-11.

[45] Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et al. Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Acta Haematol. 2016;136(1):23-42.

[46] Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes 2009;7:81.

[47] Goldberg S, Chen E, Sasane M, et al. Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes and the incremental costs associated with blood transfusion need. Transfusion 2012;52:2131-8.

[48] Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, Steensma DP, Artz A, Swern AS, et al. Perceptions of disease state, treatment outcomes, and prognosis among patients with myelodysplastic syndromes: results from an internet-based survey. Oncologist. 2011;16(6):904-11.

[49] Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. Blood. 2019;133(10):1020-30.

[50] Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira Brandao C, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. Br J Haematol. 2019;184(2):134-60.

[51] Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Oncologist. 2007;12(10):1264-73.

[52] Park S, Kelaidi C, Meunier M, et al. The prognostic value of serum erythropoietin in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a review of the literature and expert opinion. Ann Hematol. 2020;99(1):7-19.

[53] 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構．ネスプ®注射液 審査報告書［2014 年 12 月 18 日］. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400178/230124000_22400AMX00921_A100_1.pdf

[54] Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti M, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. Challenging IWG2006 response criteria: Results of a randomized study of epoetin alfa versus placebo in anemic lower risk MDS patients [abstract]. Presented at: The 14th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS): 2017; Valencia, Spain. Abstract No. S23.

[55] Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti MA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-α in anemic patients with low-risk MDS. Leukemia. 2018;32(12):2648-58.

[56] Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti MA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. 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]. Presented at: The 21st Congress of the European Hematology Association (EHA): 2016 Jun 9 - 12; Copenhagen, Denmark. Abstract P248.

[57] Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2017a;31(9):1944-50.

[58] 協和キリン株式会社．ネスプ®注射液 添付文書．2020 年 6 月改訂

[59] Jang JH, Harada H, Shibayama H, Shimazaki R, Kim HJ, Sawada K, Mitani K. A randomized controlled trial comparing darbepoetin alfa doses in red blood cell transfusion-dependent patients with low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. Int J Hematol. 2015;102(4):401-12.

[60] Park S, Hamel JF, Toma A, et al. Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents. J Clin Oncol 2017;35:1591-7.

[61] 株式会社インテージヘルスケア．MDS Unmet Medical Needs Survey (Part 3).［2022 年 10 月 27 日］

[62] List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006;355(14):1456-65.

[63] Germing U, Schroeder T, Kaivers J, et al. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. Expert Rev Hematol 2019;12:893-908.

[64] Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 2020;189:1016-27.

[65] Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, Sako D, Mitchell D, Li R, et al. Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. Nat Med. 2014;20(4):408-14.

[66] REBLOZYL (FDA Application Review Files). 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761136Orig2s000TOC.cfm

[67] 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.

[68] Miyazaki Y. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: I. Leukemia-6 myelodysplastic syndromes (MDS). Int J Hematol. 2020;111(4):481-93.

[69] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 2006 Jul 15;108(2):419-25.

[70] Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7594-603.

[71] Malcovati, L, Cazzola, M. Refractory anemia with ring sideroblasts. Best Practice & Research Clinical Haematology 26 (2013) 377–385.

[72] Falantes JF, Márquez-Malaver FJ, Knight T, et al. The incorporation of comorbidities in the prognostication of patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. Leuk Lymphoma.2017; 58:1893-1902.

Approved v1.0