Table of Contents

1 背景及び概観 10
1.1 臨床試験の構成 10
1.2 臨床的有効性の概要に示す試験の概要 15
1.2.1 対象被験者、組入れ基準 15
1.2.2 試験デザインの概要 15
1.2.2.1 MDS-001 試験 15
1.2.2.2 MDS-002 試験 20
1.2.2.3 MDS-003 試験 22
1.2.2.4 A536-03 試験及び A536-05 試験 24
1.2.3 有効性評価項目の定義 26
1.2.3.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目 26
1.2.3.2 赤血球輸血非依存性 26
1.2.3.3 ヘモグロビン値の上昇 28
1.2.3.4 輸血量の評価 28
1.2.3.5 血液学的改善-赤血球反応 29
1.2.3.6 血清フェリチン値 31
1.2.3.7 全生存期間及び急性骨髄性白血病への移行 31
1.2.3.8 健康関連生活の質の評価 31
1.2.4 統計解析 31
1.2.4.1 解析対象集団 31
1.2.4.2 解析方法 31
1.2.4.3 中間解析 34
1.2.5 併合解析 36
2 個々の試験結果の要約 37
2.1 MDS-001 試験 37
2.2 MDS-002 試験 40
2.3 MDS-003 試験 42
2.4 A536-03 試験 43
2.5 A536-05 試験 47
3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
3.1 試験対象集団 48
3.1.1 被験者の内訳、解析対象集団及び観察期間 48
3.1.1.1 MDS-001 試験 48
3.1.1.2 MDS-002 試験 49
3.1.1.3 MDS-003 試験 52
3.1.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 53
3.1.2.1 MDS-001 試験 53
3.1.2.2 MDS-002 試験 56
3.1.2.3 MDS-003 試験 60
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 62

Approved v2.0

3.2.1 赤血球輸血非依存性 62
3.2.1.1 8 週間以上の赤血球輸血非依存性 62
3.2.1.2 12 週間以上の赤血球輸血非依存性 66
3.2.1.3 24 週間以上の赤血球輸血非依存性 68
3.2.1.4 赤血球輸血非依存の持続期間及び到達までの時間 69
3.2.1.5 輸血量の推移 74
3.2.2 血液学的改善 77
3.2.2.1 血液学的改善-赤血球反応 77
3.2.2.2 HI-E 又は mHI-E 達成までの期間 81
3.2.2.3 ヘモグロビン値の上昇 84
3.2.2.4 血清フェリチン値 87
3.2.3 急性骨髄性白血病への移行 87
3.2.4 全生存期間 88
3.2.5 健康関連生活の質の評価 91
3.2.5.1 MDS-001 試験 91
3.2.5.2 MDS-002 試験 91
3.2.5.3 MDS-003 試験 95
3.2.6 有効性評価をサポートするバイオマーカー及び薬力学の解析: MDS-002 試験 95
3.2.6.1 ベースライン時の遺伝子変異別の有効性 95
3.2.6.2 赤血球前駆細胞、網状赤血球数の推移 97
3.3 部分集団での結果の比較 99
3.3.1 赤血球輸血非依存性 99
3.3.2 血液学的改善-赤血球反応 105
3.3.3 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 107
3.3.4 日本人被験者での有効性（MDS-002 試験） 108
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 115
4.1 投与レジメン 115
4.2 開始用量及び用量漸増 116
4.3 過度のヘモグロビン増加を管理するための用量調節 117
5 効果の持続、耐薬性 118
5.1 治療反応を維持した期間 118
5.2 長期有効性に関する評価項目 118
6 付録 119
7 参考文献 130

Approved v2.0

List of Tables

Table 1.1-1: 臨床的有効性試験一覧 12
Table 1.2.3.2-1: 試験ごとの RBC-TI の定義及び評価期間 27
Table 1.2.3.5-1: 試験ごとの血液学的改善-赤血球反応の定義及び評価期間 30
Table 1.2.4.3-1: α 消費量の要約: MDS-002 Study 36
Table 2.1-1: Results of Primary and Secondary Endpoint Analyses as Per the Statistical Analysis Plan (ITT Population): MDS-001 Study 38
Table 2.2-1: Results of Primary and Key Secondary Endpoint Analyses (ITT Population): MDS-002 Study 41
Table 2.3-1: Summary of Key Efficacy Results (ITT Population): MDS-003 Study 42
Table 2.4-1: Modified Erythroid Response, Hemoglobin Increase ≥ 1.5 g/dL for ≥ 14 Days (ITT Population, LTB): A536-03 Study 45
Table 2.4-2: Modified Erythroid Response, Reduction in RBC Transfusion Burden of ≥ 4 Units or ≥ 50% During Rolling 8 Weeks (ITT Population, HTB): A536-03 Study 45
Table 2.4-3: Summary of Erythroid Response (ITT Population): A536-03 Study 46
Table 2.5-1: Summary of Erythroid Response (ITT Population): A536-05 Study 47
Table 3.1.1.1-1: Subject Disposition (ITT Population): MDS-001 Study 48
Table 3.1.1.2-1: Subject Disposition (ITT Population): MDS-002 Study 50
Table 3.1.1.3-1: Subject Disposition (ITT Population): MDS-003 Study 52
Table 3.1.2.1-1: Demographic Characteristics (ITT Population): MDS-001 Study 53
Table 3.1.2.1-2: Baseline Disease Characteristics (ITT Population): MDS-001 Study 55
Table 3.1.2.2-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): MDS-002 Study 57
Table 3.1.2.3-1: Demographic and Baseline Disease Characteristics (ITT population): MDS-003 Study 60
Table 3.2.1.1-1: Red Blood Cell Transfusion Independence ≥ 8 weeks (TD Population): MDS-001 Study, Phase 2 Studies (< 1.0 mg/kg/≥ 1.0 mg/kg, MDS-001-like) (2L TD) 64
Table 3.2.1.1-2: Red Blood Cell Transfusion Independence ≥ 8 weeks (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 66
Table 3.2.1.2-1: Red Blood Cell Transfusion Independence ≥ 12 weeks (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 67

Approved v2.0

Table 3.2.1.2-2: Red Blood Cell Transfusion Independence ≥ 12 weeks (ITT Population): MDS-002 Study , Phase 2 Studies (MDS-002-like) (1L TD) 68
Table 3.2.1.3-1: Red Blood Cell Transfusion Independence for 24 weeks (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 69
Table 3.2.1.4-1: Duration of RBC-TI of 8 Weeks or More in Subjects Who Responded (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 70
Table 3.2.1.4-2: Duration of RBC-TI and Time to RBC-TI in Subjects Who Responded (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 73
Table 3.2.1.5-1: Summary of Transfusion Burden (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 76
Table 3.2.2.1-1: Analysis of Subjects Who Achieved mHI-E (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 78
Table 3.2.2.1-2: Hematologic Improvement - Erythroid Response (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 79
Table 3.2.2.1-3: Hematologic Improvement - Erythroid Response per IWG 2006 (ITT population): MDS-003 Study (NTD) 79
Table 3.2.2.1-4: HI-E Response per IWG 2006 Within 24 Weeks: Sensitivity Analysis 2 (ITT Population): MDS-003 Study (NTD) 80
Table 3.2.2.1-5: mHI-E Response per IWG 2006 Within 24 and 48 Weeks (ITT Population): MDS-003 Study (NTD) 81
Table 3.2.2.2-1: Time to HI-E and Duration of HI-E (ITT Population): MDS-003 Study (NTD) 82
Table 3.2.2.2-2: Time to mHI-E and Duration of mHI-E (ITT Population): MDS-003 Study (NTD) 83
Table 3.2.2.3-1: Analysis of Mean Hemoglobin Increase of at Least 1.0 g/dL (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 84
Table 3.2.2.4-1: Change From Baseline in Serum Ferritin (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 87
Table 3.2.4-1: Overall Survival (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 88
Table 3.2.4-2: Overall Survival (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 90
Table 3.3.1-1: Summary of Efficacy Results in RS negative subgroup: MDS-002 Study 104
Table 3.3.4-1: Results of Primary and Secondary Endpoint Analyses (ITT Population) (Japanese Subjects and Overall): MDS-002 Study 110
Table 6-1: 第 3 相試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）及び第 2 相 MDS-003 試験の試験デザイン 120

Approved v2.0

Table 6-2: 第 2 相試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）の試験デザイン 126

Table 6-3: List of Subjects RS Negative and Prior Exposure to ESA/Endogenous EPO > 200 IU/L: A536-05 Study 129

Approved v2.0

List of Figures

Figure 1.2.2.1-1: Study Design: MDS-001 Study 18
Figure 1.2.2.2-1: Study Design: MDS-002 Study 22
Figure 1.2.2.3-1: Study Design: MDS-003 Study 24
Figure 1.2.2.4-1: Study Design: A536-03/A536-05 Study 25
Figure 3.2.1.4-1: Swimmer Plot of Transfusions and RBC-TI of 8 Weeks or More Responses (Responders Week 1 Through Week 24) During the Entire Treatment Phase (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 71
Figure 3.2.1.4-2: Kaplan-Meier Curve of Duration of RBC-TI at Least 12 Weeks with Concurrent Mean Hemoglobin Increase at Least 1.5 g/dL (Week 1 to EOT) - Primary Endpoint Responders (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 73
Figure 3.2.1.5-1: Maximum Average Percentage Reduction From Baseline in RBC Units Transfused Per Any 16 Weeks During Week 1 Through Week 48 (ITT Population) MDS-001 Study (2L TD) 75
Figure 3.2.2.2-1: Swimmer Plot of Hematologic Improvement (>= 1.5 g/dL Increase from Baseline) and RBC Transfusions During Treatment (ITT Population): MDS-003 Study (NTD) 84
Figure 3.2.2.3-1: Mean (SE) Observed Values in Hemoglobin by Time Point From Baseline Through Week 48 (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 85
Figure 3.2.2.3-2: Mean Change (± SE) from Baseline for Hemoglobin (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 86
Figure 3.2.4-1: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD) 89
Figure 3.2.4-2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD) 90
Figure 3.2.6.1-1: Comparison of Primary Clinical Benefit in Mutated Populations of the Luspatercept and Epoetin Alfa Arms 96
Figure 3.2.6.1-2: Kaplan-Meier Curve of Treatment Duration in Subjects with SF3B1 and SF3B1α Mutations in the Luspatercept and Epoetin Alfa Arms: MDS-002 Study 97
Figure 3.2.6.2-1: Comparison of Erythroid Precursors at Screening, Week 24, and Week 48 in Luspatercept and Epoetin alfa Arms: MDS-002 Study 98
Figure 3.2.6.2-2: Comparison of Reticulocyte Counts at Baseline, Week 24, and Week 48 in Epoetin alfa and Luspatercept Arms: MDS-002 Study 99

Approved v2.0

Figure 3.3.1-1: Forest Plot of Subgroup Analysis for RBC-TI of 8 Weeks or More From Week 1 Through Week 24 (ITT Population): MDS-001 Study 100

Figure 3.3.1-2: Forest Plot of RBC-TI ≥ 12 Weeks with Concurrent Mean Hemoglobin Increase ≥ 1.5 g/dL (Week 1 to 24) (ITT Population): MDS-002 Study 103

Figure 3.3.1-3: Comparison of Reticulocyte Counts at Baseline, Week 24, and Week 48 in Epoetin alfa and Luspatercept Arms - RS- subgroup: MDS-002 Study 105

Figure 3.3.2-1: Forest Plot of Subgroup Analysis for HI-E Response per IWG 2006 within 24 weeks (ITT Population): MDS-003 Study 106

Figure 3.3.4-1: Swimmer Plot of RBC Transfusion Events and RBC-TI ≥ 12 Weeks Responses (Responders Week 1 through Week 24) During Treatment Period - Japanese Subjects (ITT Population): MDS-002 Study 114

Figure 3.3.4-2: Kaplan-Meier Curve of Duration of RBC-TI ≥ 12 Weeks (Week 1 - EOT) in Responders Week 1 through Week 24 - Japanese Subjects (ITT Population): MDS-002 Study 115

Approved v2.0

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
BSC	best supportive care	ベストサポーティブケア
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel	—
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
EE	efficacy evaluable	有効性評価可能
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
EU	European Union	欧州連合
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia	がん治療の機能的評価-貧血
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General	がん治療の機能的評価-一般
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
HTB	high transfusion burden	高輸血負荷
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
IRT	integrated response technology	—
ITT	intent-to-treat	—
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
Kd	dissociation constant	解離定数
LSLV	last subject last visit	最終被験者の最終来院
LTB	low transfusion burden	低輸血負荷
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群

Approved v2.0

略号	英語	日本語
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-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
mHI-E	modified hematologic improvement-erythroid response	改訂版 HI-E
MID	minimally important difference	最小重要差
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
pRBC	packed red blood cells	濃厚赤血球
QW	once every week	1 週間に 1 回
Q3W	once every 3 weeks	3 週間に 1 回
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を伴う不応性貧血
RBC-TI	red blood cell transfusion independence	赤血球輸血非依存性
RCMD	refractory cytopenia with multilineage dysplasia	多血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症
RS	ring sideroblast	環状鉄芽球
SC	subcutaneous	皮下
sEPO	serum erythropoietin	血清エリスロポエチン
SRT	safety review team	—
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験治療中に発現した有害事象
W1D1	week 1 day 1	—
WHO	World Health Organization	世界保健機関

Approved v2.0

1 背景及び概観

1.1 臨床試験の構成

骨髄異形成症候群（MDS）患者を対象として、luspatercept の有効性を評価した試験は 5 試験である（Table 1.1-1）。

ACE-536-MDS-001 試験（以下、MDS-001 試験）は、赤血球輸血を必要とし、国際予後判定システム改訂版（IPSS-R）で Very Low、Low 又は Intermediate にリスク分類される（以降、低リスクと表記する）MDS 患者を対象とし、luspatercept の有効性及び安全性を検討した海外第 3 相試験である。赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に不応、不耐容又は不適格な患者での、赤血球輸血依存状態からの離脱効果について、プラセボに対する優越性を検証した。本試験は、すべての被験者が 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）。その後、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、最終被験者の最終来院時（2020 年 11 月 26 日）までの有効性及び安全性の追跡調査の結果を解析した。本申請では、データ評価時点が異なる 2 つの成績を提出する。

ACE-536-MDS-002 試験（以下、MDS-002 試験）は、ESA による治療歴がない、赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者を対象として、luspatercept の有効性及び安全性を検討した国際共同第 3 相試験である。MDS-001 試験では ESA に不応、不耐容又は不適格な患者を対象としたのに対し、MDS-002 試験では ESA による治療歴がない患者でのヘモグロビン（Hgb）値の上昇を伴う赤血球輸血依存状態からの離脱効果、赤血球反応等について、エポエチンアルファに対する優越性を検証した。MDS-002 試験では、主要評価項目の 85%の情報量が集積した時点（すなわち約 300 例の被験者が 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）で中間解析を実施した（データカットオフ日: 2022 年 8 月 31 日）。本申請では、中間解析の成績を提出する。

ACE-536-MDS-003 試験（以下、MDS-003 試験）は、赤血球輸血を必要としない日本人の低リスク MDS 患者を対象として、luspatercept の有効性、薬物動態及び安全性を検討した単群国内第 2 相試験である。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）。本申請では 24 週までの成績に基づく主要解析の結果を提出する。

A536-03 試験は、国際予後判定システム（IPSS）で Low 又は Intermediate-1 にリスク分類された MDS 患者を対象とした非盲検海外第 2 相用量漸増試験である。A536-03 試験の MDS のリスク分類の判定基準は、MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験のリスク分類の判定基準の旧版であり異なるが、以降、MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験と同様に、A536-03 試験の対象患者の MDS のリスク分類を低リスクと表記する。赤血球輸血の必要性、ESA の治療歴の有無は問わず、第 3 相臨床試験よりも広いポピュレーションの低リスク MDS 患者を対象として、luspatercept の有効性、安全性及び第 3 相で用いる推奨用量を検討した。A536-05 試験では、A536-03

Approved v2.0

試験に登録された被験者を対象とし、A536-03 試験の継続投与試験として、luspatercept の長期的な安全性及び忍容性を検討した。A536-03 試験及び A536-05 試験では 20[redacted] 年（A536-03 試験: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、A536-05 試験: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にデータカットオフを行い、予備的に解析を実施した。その後、治験実施計画書で規定した観察が終了した時点でデータカットオフを行い（A536-03 試験: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、A536-05 試験: 2020 年[redacted] 月[redacted] 日）、最終の解析を実施した。本申請ではデータカットオフ日が異なる 2 つの成績を提出する。

本申請では、第 3 相試験の 2 試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）及び第 2 相試験のうち MDS-003 試験を評価資料とし、A536-03 試験及び A536-05 試験を参考資料とする。

Approved v2.0

Table 1.1-1:　　臨床的有効性試験一覧

試験番号／相／実施国・地域	対象患者	試験デザイン	試験の目的	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
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	luspatercept の有効性及び安全性をプラセボと比較する	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	Interim: 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: 2020 年 11 月 26 日（データカットオフ日/LSLV）[b]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Report Date）
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 で 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	luspatercept の有効性及び安全性をエポエチンアルファと比較する	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（日本人 7 例） エポエチンアルファ群：178 例（日本人 13 例） 中間解析の有効性解析の対象集団 [c] luspatercept 群：147 例（日本人 5 例） エポエチンアルファ群：154 例（日本人 11 例） 安全性解析対象集団 luspatercept 群：178 例（日本人 7 例）	2022 年 8 月 31 日

Approved v2.0

Table 1.1-1:　　臨床的有効性試験一覧

試験番号／相／実施国・地域	対象患者	試験デザイン	試験の目的	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
					エポエチンアルファ群：176 例（日本人 13 例）	
ACE-536-MDS-003 第 2 相 国内	赤血球輸血を必要としない IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの日本人 MDS 患者	多施設共同、単群	luspatercept の有効性、薬物動態及び安全性を検討する	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 日本人被験者	2022 年 7 月 1 日
参考資料						
A536-03 第 2 相 海外	IPSS で Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者	非盲検、用量漸増	luspatercept の有効性及び安全性を評価する	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：	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：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）

Approved v2.0

Table 1.1-1:　　臨床的有効性試験一覧

試験番号／相／実施国・地域	対象患者	試験デザイン	試験の目的	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
					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[d],開始用量 1.0 mg/kg：9 例	
A536-05 第 2 相 海外	A536-03 試験に組み入れた、IPSS で Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者	非盲検、継続投与	luspatercept の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する	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（データロック日）、2020 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Report Date）

AML = acute myeloid leukemia; CSR = clinical study report; ESA = erythropoiesis stimulating agent; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent-to-treat; LSLV = last subject last visit; MDS = myelodysplastic syndromes; OS = overall survival; QW = once every week; Q3W = once 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] AML への移行及び OS を除く。
[d] Final CSR のみに含まれる。

Approved v2.0

1.2 臨床的有効性の概要に示す試験の概要

有効性の評価に用いた 5 試験の概要を Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。

1.2.1 対象被験者、組入れ基準

MDS-001 試験では、赤血球輸血を必要とする低リスクの環状鉄芽球（RS）を有する MDS 患者を対象とした。赤血球輸血の必要性は、ランダム割付前少なくとも 16 週間で 8 週間あたり pRBC（濃厚赤血球）平均 2 単位以上の輸血を必要とし、ランダム割付前 16 週間に連続 56 日以上の無輸血の期間がない場合と定義した。さらに、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［内因性血清エリスロポエチン値（sEPO 値） ＞200 U/L］の患者を対象とした。

MDS-002 試験では、MDS-001 試験と同様に赤血球輸血を必要とする低リスクの MDS 患者を対象とした。赤血球輸血の必要性は、ランダム割付前少なくとも 8 週間に、8 週間あたり pRBC 2～6 単位の輸血を必要とする場合と定義した。MDS-001 試験とは異なり、ESA による治療歴のない sEPO 値が 500 U/L 未満の患者を対象とし、RS の有無は問わなかった。

MDS-003 試験では、MDS-001 試験及び MDS-002 試験とは異なり、赤血球輸血を必要としない貧血を有する低リスクの MDS 患者を対象とした。RS の有無、ESA による治療歴の有無は問わなかった。del (5q)細胞遺伝学的異常を伴う MDS 患者を組入れ対象に含めた。

A536-03 試験及び A536-05 試験では、第 3 相試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）及び第 2 相試験の MDS-003 試験の各試験対象よりも、幅広い低リスク MDS 患者を対象とした。すなわち、赤血球輸血の必要性の有無、RS の有無、ESA による治療歴の有無が異なる様々な被験者を組み入れた。A536-03 試験は、用量漸増コホート及び拡大コホートの 2 つのパートから構成される。拡大コホート 1～3 には【モジュール 2.7.6.5.4.6】に示した MDS 患者を組み入れた。

なお、RS 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、2008 年 World Health Organization（WHO）分類で、暫定的病型の血小板増加を伴った RS を伴う不応性貧血（RARS-T）であったが、2016 年の WHO 分類システムの改訂により、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍の正式な病型となった。MDS-001 試験では、MDS/MPN-RS-T（2016 年 WHO 分類に基づく）の病型に該当する患者の組入れが可能であった。MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、MDS/MPN-RS-T を組入れ対象に含めた。

1.2.2 試験デザインの概要

1.2.2.1 MDS-001 試験

MDS-001 試験は、luspatercept の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした第 3 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、海外臨床試験である。試験デザインの概略を Figure 1.2.2.1-1 に示す。

luspatercept の開始用量は 1.0 mg/kg とし、3 週間に 1 回皮下（Q3W SC）投与した。サイクル 3 の Day 1 以降は、治験実施計画書の規定に従い、その後の各投与サイクル前に治験担当医師が評価し、直近 2 回の投与期間中に輸血が 1 回以上あり、直近 2 回の投与量が同一用量の場合、1.33 mg/kg 又は 1.75 mg/kg に漸増することができた。1 回あたりの最大総投与量は 168 mg を超えないこととし、

Approved v2.0

本剤を溶解後の最大総量は 3.36 mL とした。治験実施計画書の規定に従い、治験薬の投与の休薬、減量又は中止をすることができた。被験者が有害事象を発現した場合又は Hgb 値に関する治験実施計画書の基準に該当した場合は、約 25%ずつの減量、すなわち、0.8 mg/kg、0.6 mg/kg 又は 0.45 mg/kg に漸減できることとした。投与前の Hgb 値が 11.5 g/dL 以上の場合、11.0 g/dL 以下になるまで休薬とした。

本試験では、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 には輸血、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。赤血球輸血は、原則として治験担当医師の判断のもとに、Hgb 値低値、貧血に伴う症状（息切れ、疲労等）又は併存疾患がみられる場合に実施された。被験者ごとにベースライン時の輸血歴に基づいて、治験期間中に輸血が必要とされる「輸血前の Hgb 閾値」を設定し、赤血球輸血を行う際には、この輸血前の Hgb 閾値から Hgb 値が 1 g/dL 上昇しないようにした。輸血前の Hgb 閾値は、治験薬初回投与前の 16 週間に記録されたすべての輸血前 Hgb 値の平均値とした。治験薬投与中は、その被験者の輸血前の Hgb 閾値と比較して、（予測される次回輸血時に）輸血前の Hgb 値が 1 g/dL（0.6 mmol/L）以上上昇した場合、輸血を少なくとも 7 日間延期することとした。

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（Table 6-1）、2:1 の比で luspatercept 群又はプラセボ群に割り付けた。ベースライン時の輸血量は、ランダム化前 16 週間の過去のデータを用いて評価した。

本試験は、スクリーニング期、二重盲検下の治療期及び投与後の追跡調査期から構成される（Figure 1.2.2.1-1）。ランダム化された被験者は、治験薬投与の継続を許容できない有害事象を発現、同意撤回又は治験実施計画書に規定された中止基準に該当しない限り、二重盲検下で 24 週間 luspatercept 又はプラセボの投与を受けた（主要期）。Week 25 の疾患評価で治験実施計画書に規定された臨床効果が認められた被験者は、許容できない毒性が認められるか、IWG-MDS の基準に基づいて疾患進行が認められるか、同意を撤回するか、その他の中止基準に合致するまで、治験薬の投与を継続することができた。治験薬の投与を中止するまで、約 24 週ごとに、MDS 疾患評価を実施した。投与期間中、被験者はランダム割り付けされた治験薬の投与を継続した。すなわち、プラセボに割り付けられた被験者が luspatercept 投与にクロスオーバーすることは認められなかった。

投与終了後（投与中止後）の追跡調査期では、全生存期間（OS）、急性骨髄性白血病（AML）への移行、他の悪性腫瘍／前癌状態（IPSS-R の基準に基づく High 又は Very High リスク MDS への進行を含む）及びその後の MDS 治療に関するデータを、すべての被験者で治験薬の最終投与日から少なくとも 3 年収集した（ただし、被験者が同意を撤回するか、死亡又は追跡不能となった場合を除く）。

MDS-001 試験の被験者数の設定根拠

MDS-001 試験は 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とした。対象患者は ESA の投与を受けることができず承認された治療選択肢がないため、対照薬としてプラセボを設定した。目標被験者数は 210 例（luspatercept 群: 140 例、プラセボ群: 70 例）とした。

Approved v2.0

有効性の主要評価項目とした 24 週までの間で 8 週間以上の赤血球輸血非依存性（RBC-TI）を達成する被験者の割合を、luspatercept 群では 0.30、プラセボ群では 0.10 と想定した。プラセボ投与によって RBC-TI を達成する被験者の割合は 0%と考えられるが、公表されているアザシチジンの第 2 相試験[1]のデータを考慮し、対照群で 1～24 週の期間に 8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合を、保守的に 10%と設定した。ESA 治療に不適格又は抵抗性の低リスク MDS 患者を対象とした注射用アザシチジンの第 2 相臨床試験では、RBC-TI を達成した被験者の割合は 17%（5/30 例）であった。実薬であるアザシチジンの RBC-TI を達成した割合が 17%であったことから、プラセボでの RBC-TI を達成した被験者の割合を 10%と設定したことは妥当と考えた。

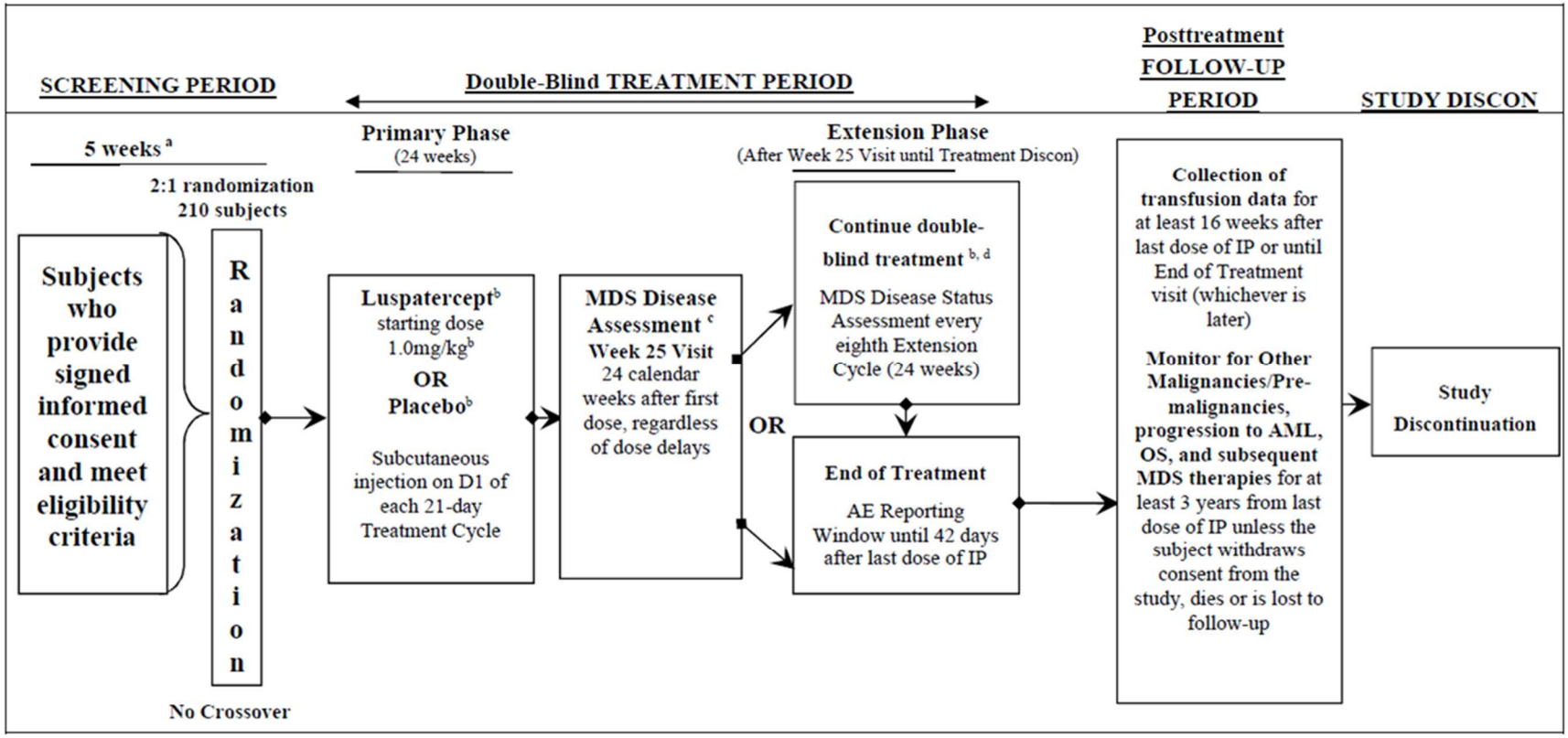
併合した分散推定値を用いた割合の差の検定統計量に基づき、片側有意水準 0.025、脱落率を 10%と考慮し、RBC-TI の反応割合の群間差を 90%の検出力で検出する被験者数は、合計: 210 例（luspatercept 群: 140 例、プラセボ群 70 例）とした。

MDS-001 試験で選択した用法・用量の設定根拠

MDS-001 試験で選択した luspatercept の用量範囲は、第 2 相用量設定試験である A536-03 試験及びその継続投与試験である A536-05 試験から得られた有効性、安全性、薬物動態及び薬力学データに基づいて設定した。MDS-001 試験の治験実施計画書作成時点で、これらの第 2 相試験の予備的な成績から、luspatercept 1.75 mg/kg までの用量で概ね忍容性が良好であることが示された。また、血液学的改善-赤血球反応（HI-E）及び RBC-TI 等の反応を示した被験者の割合は、luspatercept 0.125～0.5 mg/kg Q3W 投与の被験者と比較し、luspatercept 0.75～1.75 mg/kg Q3W 投与の被験者の方が高かった。投与間隔は、第 2 相試験で MDS 患者が luspatercept の治療反応を維持した期間及び薬物動態（PK）パラメータに基づき、第 2 相試験と同一の Q3W を選択した。luspatercept による輸血量減少効果は、luspatercept 投与による Hgb の増加に依存し、第 2 相試験では、Q3W 投与で Hgb の増加が十分に維持された。

Approved v2.0

Figure 1.2.2.1-1: Study Design: MDS-001 Study



AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; D1 = Day 1; Discon = discontinuation; Hgb = hemoglobin; IP = investigational product; IWG = International Working Group; MDS = myelodysplastic syndromes; OS = overall survival; RBC = red blood cell

[a] Historical documentation of RBC transfusion dependence should have been available (RBC units transfused and pretransfusion Hgb values) for at least 16 weeks prior to randomization.

[b] Dose may have been titrated up to a maximum of 1.75 mg/kg.

[c] After completion of the Week 25 Visit MDS disease assessment by the investigator, subjects who experienced clinical benefit and had not experienced disease progression per IWG-MDS criteria for altering natural history of MDS, may have continued double-blind treatment with IP beyond the Week 25 Visit in the Extension Phase of the Treatment Period until they met the protocol discontinuation criteria.

[d] The MDS disease assessment was to be repeated by the investigator at Extension Cycle 8, Day 1, and Day 1 of every eighth Extension Cycle thereafter (ie, Extension Cycle 8, 16, 24+, etc, or every 24 weeks in the event of dose delays) until the subject was discontinued from treatment. For subjects to continue

Approved v2.0

double-blind treatment in the Extension Phase of the Treatment Period, each MDS disease assessment had to confirm continued clinical benefit and absence of disease progression per IWG-MDS criteria for altering natural history of MDS.

Source: MDS-001 Final CSR Figure 2

Approved v2.0

1.2.2.2 MDS-002 試験

MDS-002 試験は、luspatercept の有効性及び安全性をエポエチンアルファと比較することを目的とした第 3 相、非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、国際共同試験である。試験デザインの概略を Figure 1.2.2.2-1 に示す。

luspatercept の開始用量は 1.0 mg/kg とし、Q3W SC 投与した。治験実施計画書の規定に従い、Hgb 値が 10.0～12.0 g/dL を下回り、前回投与時と比較して Hgb 値の上昇が 1 g/dL 以下（輸血の影響がある場合は、Hgb 値が 10.0～12.0 g/dL の範囲、又は前回投与時と比較して Hgb 値の上昇が 1 g/dL を超える場合でも用量調節可能とした）、かつ直近 2 回の投与時に用量調節や休薬がない場合は、1.33 mg/kg 又は 1.75 mg/kg に漸増可能とした。治験実施計画書の規定に従い、治験薬の投与の休薬、減量又は中止をすることができた。減量が必要な場合は 0.8 mg/kg、0.6 mg/kg 又は 0.45 mg/kg に漸減できることとし、投与前の Hgb 値が 12.0 g/dL 以上の場合、11.0 g/dL 未満になるまで休薬とした。対照薬のエポエチンアルファの用法・用量は、開始用量を 450 IU/kg 1 週間に 1 回（QW）SC 投与とし（最大総投与量 40,000 IU）、787.5 IU/kg 又は最高用量 1,050 IU/kg まで漸増できることとした（最大総投与量 80,000 IU）。

本試験では、治験担当医師の判断で必要に応じて BSC を併用できることとした。BSC には輸血、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。ただし本試験では治験薬以外の ESA は BSC から除外した。赤血球輸血は、原則として治験担当医師の判断のもとに、Hgb 値低値、貧血に伴う症状（息切れ、疲労等）又は併存疾患がみられる場合に実施された。被験者ごとにベースライン時の輸血歴に基づいて、治験期間中に輸血が必要とされる「輸血前の Hgb 閾値」を設定し、赤血球輸血を行う際には、この輸血前の Hgb 閾値から Hgb 値が 1 g/dL 上昇しないようにした。輸血前の Hgb 閾値は、治験薬初回投与前の 8 週間に記録されたすべての輸血前 Hgb 値の平均値とした。luspatercept 投与中は、その被験者の輸血前の Hgb 閾値と比較して、（予測される次回輸血時に）輸血前の Hgb 値が 1 g/dL（0.6 mmol/L）以上上昇した場合、輸血を少なくとも 7 日間延期することとした。

ベースライン時の輸血量、ベースライン時の RS 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（Table 6-1）、1:1 の比で luspatercept 群又はエポエチンアルファ群に割り付けた。

本試験は、スクリーニング期、治療期及び投与後の追跡調査期から構成される。ランダム化された被験者は、Day 169 に予定される MDS 疾患評価来院まで少なくとも 24 週間治験薬の投与を受けた。ただし、被験者に許容できない毒性が認められた場合、被験者が同意を撤回した場合、又は被験者がその他の投与中止基準に合致した場合を除いた。その後、治験実施計画書の基準を満たす被験者は 24 週を超えて投与中止基準に該当するまで非盲検で投与を継続できることとした。治験薬の投与を中止するまで、約 24 週ごとに、MDS 疾患評価を実施した。投与後（投与中止後）の追跡調査期では、全被験者を初回投与日から 5 年間又は最終投与から 3 年間のいずれか遅い方まで追跡調査することとした（ただし、被験者が同意を撤回するか、死亡又は追跡不能となった場合を除く）。他

Approved v2.0

の悪性腫瘍／前癌状態及び AML への移行、その後の MDS 治療及び OS に関するデータ収集を行った。

MDS-002 試験の被験者数の設定根拠

目標被験者数は 350 例（luspatercept 群、エポエチンアルファ群、各投与群 175 例）とした。有効性の主要評価項目とした 12 週間以上の RBC-TI（Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う）を達成する被験者の割合を、luspatercept 群では 36%、エポエチンアルファ群では 20%と想定した。対照群の RBC-TI を達成した被験者の割合は、エポエチンアルファの二重盲検プラセボ対照第 3 相試験（EPOANE 試験[2,3,4]）に基づき仮定した。EPOANE 試験は Hgb 値が 10.0 g/dL 以下、赤血球輸血を必要としない又は輸血依存性が中等度で（8 週間あたり赤血球輸血量が 4 単位以下）、IPSS Low 又は Intermediate-1 リスク（すなわち、低リスク）の MDS 患者を対象にエポエチンアルファの有効性及び安全性を評価した試験である。この試験では、IWG 2006 年基準[5]による赤血球反応はエポエチンアルファで 31.8%、プラセボで 4.4%であった（$p < 0.001$）。

EPOANE 試験の患者集団は、IPSS Low 又は Intermediate-1 リスクで、8 週間にわたる赤血球輸血量が 4 単位以下で、sEPO 値が 500 U/L 未満の MDS 患者で構成される。MDS-002 試験の患者集団は、IPSS-R Very Low、Low 又は Intermediate リスクで、RS の有無（15%以上又は 15%未満）を問わず、ESA 未治療で、定期的な赤血球輸血（ランダム割付直前の 8 週間あたりの赤血球輸血量の平均値が 2～6 単位であることと定義する）を必要とし、sEPO 値が 500 U/L 未満の MDS 患者で構成される。EPOANE 試験の患者集団にはベースライン時に輸血がある患者と輸血がない患者の両方が含まれていたため、ベースライン時に赤血球輸血が必要な患者のみを登録する MDS-002 試験の患者集団とより一致するよう以下のように設定した。EPOANE 試験に登録されたエポエチンアルファ群の患者（85 例）のうち、輸血歴を有する患者は 44 例であり（Table 1）、このうち 7 例で赤血球反応が認められ[3]、ベースライン時に輸血があった患者での治療反応例の割合は 15.9%（44 例中 7 例）であった。患者数が限られていることから、MDS-002 試験の対照薬としてエポエチンアルファの反応例の割合を保守的に 20%と仮定した。

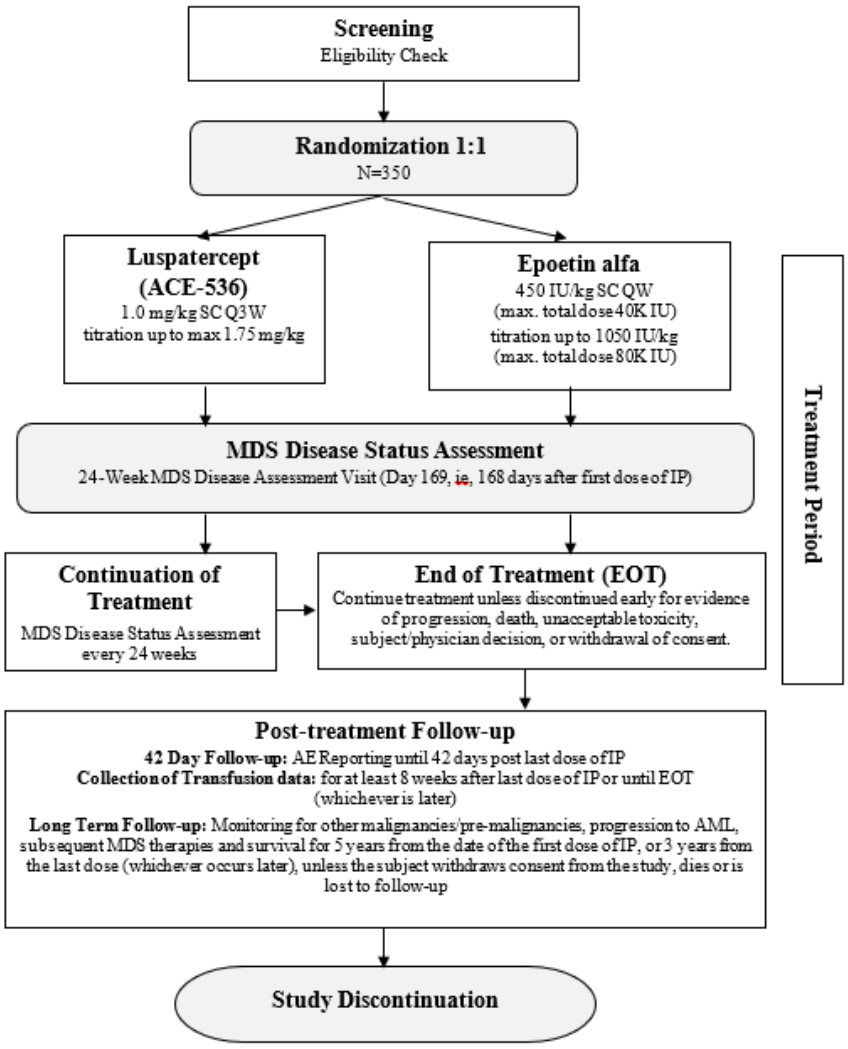
その治療反応割合の群間差を 90%の検出力で検出する被験者数として、各投与群 175 例（合計 350 例）とした。被験者数は、EAST® Version 6.4 を用い、割合のオッズ比に関する片側 α 水準 0.025 の検定統計量に基づいて算出した。

MDS-002 試験で選択した用法・用量の設定根拠

luspatercept の用法・用量は、MDS-001 試験と同一の用法・用量を選択した。MDS-001 試験での用法・用量の設定根拠は 1.2.2.1 に示した。

Approved v2.0

Figure 1.2.2.2-1: Study Design: MDS-002 Study



AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; D1 = Day 1; Discon = discontinuation; EOT = end of treatment; Hgb = hemoglobin; IP = investigational product; IWG = International Working Group; MDS = myelodysplastic syndromes; OS = overall survival; RBC = red blood cell
Individual epoetin alfa doses according to body weight were rounded: up to the next 2,000 IU dose level for Starting Dose Level and Dose Level -1, and up to the next 4,000 IU for Dose Level +1 and Dose Level +2 for doses exceeding a calculated dosing of 56,000 IU according to body weight.
Crossover between the treatment arms was not permitted during the Study Treatment Period.
Source: MDS-002 Interim CSR Figure 3.2-1

1.2.2.3 MDS-003 試験

MDS-003 試験は、赤血球輸血を必要としない貧血を有する日本人の低リスク MDS 患者を対象として、luspatercept の有効性、薬物動態及び安全性を検討することを目的とした、第 2 相、単群、多施設共同、国内試験である。試験デザインの概略を Figure 1.2.2.3-1 に示す。

Approved v2.0

luspatercept の開始用量は 1.0 mg/kg とし、Q3W SC 投与した。治験実施計画書の規定に従い、Hgb 値が 10.0～12.0 g/dL を下回り、前回投与時と比較して Hgb 値の上昇が 1 g/dL 以下かつ直近 2 回の投与時に用量調節や休薬がない場合は、1.33 mg/kg 又は 1.75 mg/kg に漸増可能とした。治験実施計画書の規定に従い、治験薬の投与の休薬、減量又は中止をすることができた。減量が必要な場合は 0.8 mg/kg、0.6 mg/kg 又は 0.45 mg/kg に漸減できることとし、投与前の Hgb 値が 12.0 g/dL 以上の場合、11.0 g/dL 未満になるまで休薬とした。

本試験では、治験責任医師の判断で必要に応じて BSC を併用できることとした。BSC には輸血、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。本試験は赤血球輸血を必要としない患者を対象としており、MDS-001 試験及び MDS-002 試験で定めた輸血前の Hgb 閾値（1.2.2.1 項、1.2.2.2 項）は設定しなかった。

本試験は、スクリーニング期、治療期及び投与後の追跡調査期から構成される。組入れ基準を満たした被験者は、Day 169 に予定される MDS 疾患評価来院まで少なくとも 24 週間治験薬の投与を受けた。ただし、被験者に許容できない毒性が認められた場合、被験者が同意を撤回した場合、又は被験者がその他の投与中止基準に合致した場合を除いた。その後、治験実施計画書の基準を満たす被験者は 24 週を超えて投与中止基準に該当するまで治験薬の投与を継続できることとした。治験薬の投与を中止するまで、約 24 週ごとに、MDS 疾患評価を実施した。

MDS-003 試験の被験者数の設定根拠

目標被験者数は 20 例とした。被験者数は、有効性の主要評価項目とした HI-E に対する、1 標本、正確二項検定に基づいて算出した。帰無仮説を「HI-E（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 以上の上昇と定義）を達成する被験者の割合≤ 10%」、対立仮説を「HI-E を達成する被験者の割合> 10%」とし、仮説検定を行う。これらの仮説で、HI-E を達成する被験者の割合を 45%と想定すると、α 水準 0.025 の片側検定で、95%の検出力を得るために、20 例が必要となる。この判定基準では、HI-E を達成した被験者の割合の 95%信頼区間（CI）下限値が 10%を上回る必要がある。

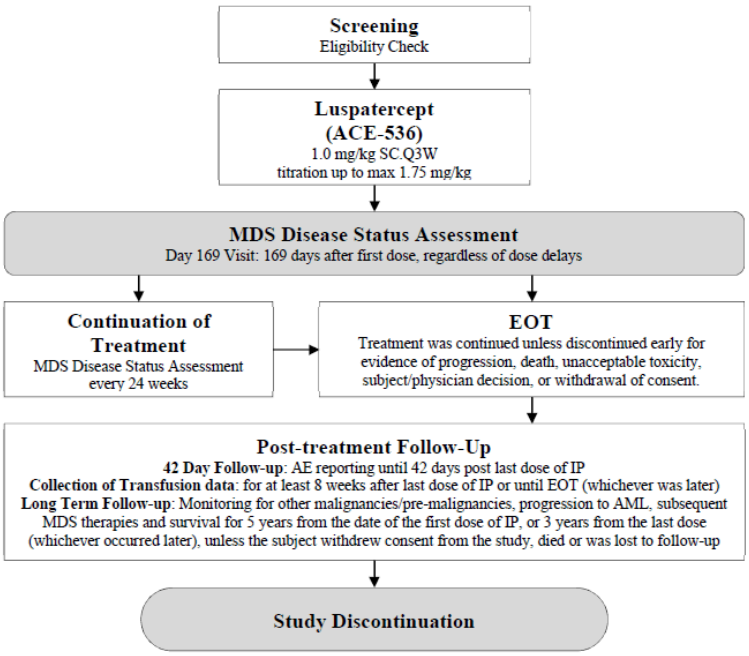
帰無仮説として「HI-E を達成する被験者の割合 ≤ 10%」を選択したのは、低リスク MDS 患者を対象としたダルベポエチンの第 3 相試験（ARCADE 試験）のダルベポエチンアルファ群で、HI-E を達成した被験者の割合は 14.7%（95% CI：8%～25%）（75 例中 11 例）と報告されていることに基づく[6]。この 95% CI 下限値に基づき、帰無仮説を 10%と想定した。HI-E を達成する被験者の割合を 45%と想定したのは、海外で実施された第 2 相試験での luspatercept の有効性の予備的な結果に基づく[7]。この試験では HI-E を達成した被験者の割合は 63%（95% CI：48%～76%）（評価可能被験者 51 例中 32 例）であった。この 95% CI 下限値に基づき、HI-E を達成する被験者の割合を 45%と想定した。

MDS-003 試験で選択した用法・用量の設定根拠

luspatercept の用法・用量は、MDS-001 試験と同一の用法・用量を選択した。MDS-001 試験での用法・用量の設定根拠は 1.2.2.1 に示した。

Approved v2.0

Figure 1.2.2.3-1: Study Design: MDS-003 Study



AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; EOT = end of treatment; IP = investigational product; MDS = myelodysplastic syndromes; Q3W = once every 3 weeks; SC = subcutaneous
Source: MDS-003 Primary CSR Figure 3.1-1

1.2.2.4 A536-03 試験及び A536-05 試験

A536-03 試験は、luspatercept の有効性、安全性、薬物動態及び第 3 相で用いる推奨用量を検討することを目的とした第 2 相、非盲検、用量漸増、海外臨床試験である。A536-05 試験では、A536-03 試験に登録された被験者を対象とし、A536-03 試験の継続投与試験として、luspatercept の長期的な安全性及び忍容性を検討した。A536-03 試験及び A536-05 試験の試験デザインの概要を Figure 1.2.2.4-1 に示す。

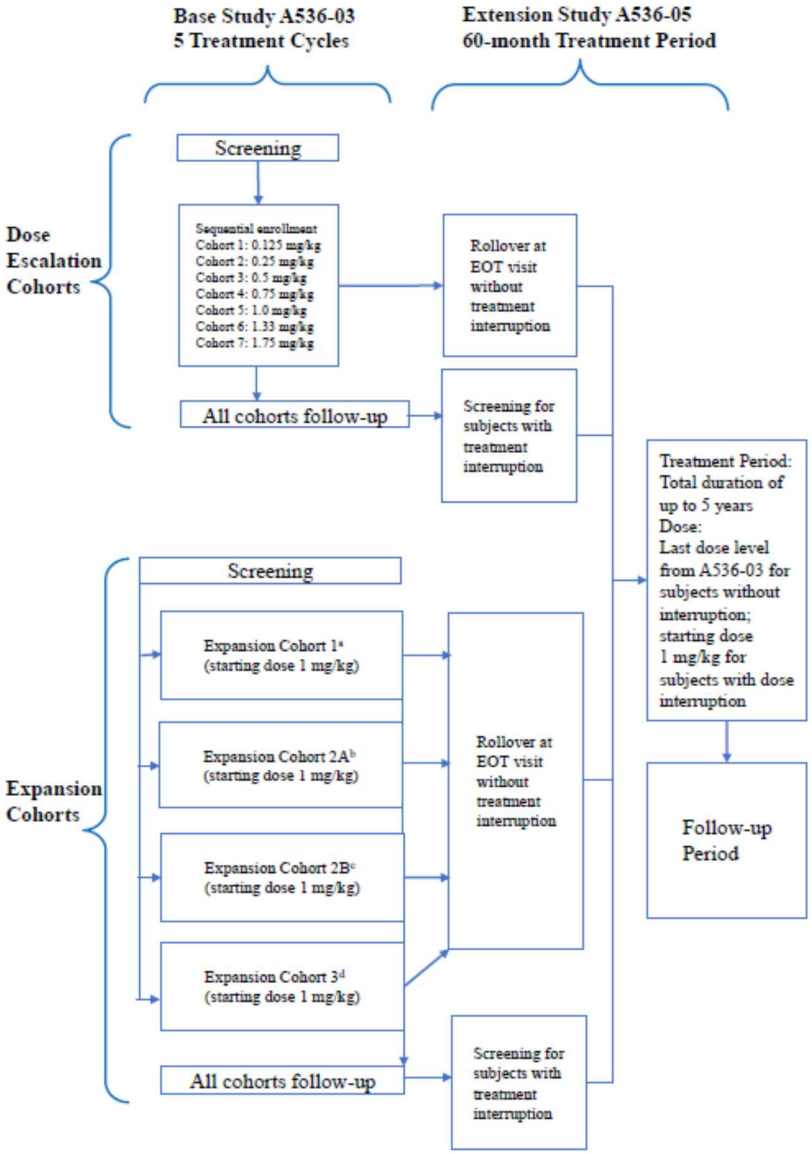
A536-03 試験は、用量漸増コホート及び拡大コホートの 2 つのパートから構成される。用量漸増コホートに組み入れられた被験者は、コホート番号に基づいて事前に規定された異なる用量レベル（0.125 mg/kg～1.75 mg/kg）の luspatercept を最大 5 サイクル（約 15 週間）Q3W で SC 投与された。各用量漸増コホートに少なくとも 3 例を組み入れる計画とした。コホート 1 での luspatercept の用量は 0.125 mg/kg とし、以降のコホートの用量は Fibonacci の用量漸増法を改変し、最高用量はコホート 2 で 0.25 mg/kg、コホート 3 で 0.5 mg/kg、コホート 4 で 0.75 mg/kg、コホート 5 で 1.0 mg/kg、コホート 6 で 1.33 mg/kg、コホート 7 で 1.75 mg/kg、最高用量は 1.75 mg/kg 以下とした。各コホートの 3 例以上が Day 29 を完了した後、Safety Review Team（SRT）は予備的な安全性及び血液学的改善のデータをレビューし、当該コホートに 3 例を追加登録するか、より高い用量又は低い用量で新たなコホートを登録するか、又は拡大コホート 1 に移行するかについて治験依頼者に勧告した。拡大コホートでは、1.0 mg/kg を開始用量とし、サイクル 3 以降の用量は各被験者の Hgb 値又は輸血量の変

Approved v2.0

化に基づいて漸増することとし、最高用量レベルは 1.75 mg/kg とした。投与レジメンは用量漸増コホートと同一の Q3W SC 投与とし、luspatercept を最大 5 サイクル（約 15 週間）投与した。

A536-03 試験終了後、治療効果が認められた被験者は継続投与試験である A536-05 試験に、試験を中断することなく直接移行することができた。A536-05 試験で最長 60 ヵ月間、luspatercept の投与を受けた。治験薬の投与終了後、A536-05 試験の被験者を追跡調査した。

Figure 1.2.2.4-1: Study Design: A536-03/A536-05 Study



EOT = end of treatment
Source: Study design based on Protocol (CSR Appendix 16.1.1)

Approved v2.0

1.2.3 有効性評価項目の定義

有効性の評価に用いた試験の主要評価項目及び副次評価項目を Table 6-1 及び Table 6-2 に示した。評価試験とした MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験の主な有効性評価項目を以下に述べる。

1.2.3.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験の主要評価項目は以下とした。

MDS-001 試験

- Week 1～Week 24 までの期間の、8 週間（連続 56 日間）以上の RBC-TI

MDS-002 試験

- 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

MDS-003 試験

- Week 1～Week 24 までの期間の HI-E

MDS-002 試験では、治験期間中の 20[redacted] 年 [redacted] 月に治験実施計画書を改訂し、主要評価項目「治験薬投与開始後 24 週間で 24 週間の RBC-TI」を「治験薬投与開始後 24 週間で、12 週間（84 日間）以上の RBC-TI（Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う）」に変更した。

MDS-001 試験及び MDS-002 試験では、副次評価項目のうち以下の項目を重要な副次評価項目として位置づけた。

MDS-001 試験

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

MDS-002 試験

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

1.2.3.2 赤血球輸血非依存性

RBC-TI

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で評価した RBC-TI の定義及び評価期間を Table 1.2.3.2-1 に示す。

MDS-001 試験では、8 週間以上の RBC-TI を主要評価項目として評価した。これは、投与開始から 24 週間以内に連続 56 日間（すなわち 8 週間）（Day 1～Day 56、Day 2～Day 57、Day 3～Day 58 等）赤血球輸血を受けていない被験者の割合として評価した。8 週間以上 RBC-TI を達成した被験者を、8 週間以上の RBC-TI のレスポンダーとした。Week 24 以内に 8 週間以上の RBC-TI を達成しなかっ

Approved v2.0

た被験者及び Week 24 より前に中止し 8 週間以上 RBC-TI を達成しなかった被験者はノンレスポンダーとした。8 週間以上の RBC-TI の反応割合は、レスポンダーを被験者数（レスポンダー + ノンレスポンダー）で除して算出した。この解析を、MDS-001 試験の重要な副次評価項目とした、投与開始から 24 週間以内又は 48 週間以内のいずれかの時点で連続 84 日間（すなわち 12 週間）の RBC-TI について実施した。また、投与開始から 48 週間以内の 8 週間以上の RBC-TI についても同様に評価した。さらに、MDS-001 試験では真の治療反応期間を評価するために、レスポンダーでの治療期間中の RBC-TI のイベントを集計し、各被験者での評価期間中の RBC-TI のイベント数及びそれぞれの治療反応期間を swimmer plot で評価した。

MDS-002 試験では、12 週間以上の RBC-TI（Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う）を主要評価項目として評価した。投与開始から 24 週間以内に連続 84 日間（12 週間）赤血球輸血を受けず、かつベースライン時と比較して Hgb 値が平均 1.5 g/dl 以上上昇した被験者の割合として評価した。同様に、MDS-002 試験の重要な副次評価項目として、投与開始から 24 週の期間で 24 週間の RBC-TI、投与開始から 24 週間以内の 12 週間以上の RBC-TI について評価した。その他の副次評価項目として、投与開始から 24 週間以内の 8 週間以上の RBC-TI、投与開始から 48 週間以内の 24 週間以上の RBC-TI についても同様に評価した。

MDS-003 試験では、赤血球輸血を必要としない MDS 患者を対象としたため、Week 24、Week 48 及び Week 72 のそれぞれの時点で RBC-TI を維持している被験者の割合を副次評価項目として評価した。

なお、いずれの試験でも RBC-TI の評価に用いる赤血球輸血の実施の有無は、CRF に入力されたデータに基づいた。

RBC-TI 以外の赤血球輸血非依存性に関する評価項目

赤血球輸血の非依存性は、治療反応期間及び RBC-TI までの期間としても評価した。

MDS-001 試験では、投与開始から 24 週間以内、投与開始から 48 週間以内の期間に 8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者を対象として、データカットオフ日までの RBC-TI の最長期間を算出した。RBC-TI までの期間は、初回投与日から 8 週間以上の RBC-TI を初回発現した日までの期間とした。

MDS-002 試験では、投与開始から 24 週間以内の期間に 12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者を対象として、初回投与日から投与終了時までの RBC-TI の最長期間を算出した。RBC-TI までの期間は、初回投与日から 12 週間以上の RBC-TI を初回発現した日までの期間とした。

Table 1.2.3.2-1: 試験ごとの RBC-TI の定義及び評価期間

評価項目	定義	評価期間
MDS-001 試験		
8 週間以上の RBC-TI	連続 56 日間（8 週間）赤血球輸血を受けていない被験者の割合	Week 1～Week 24 Week 1～Week 48
12 週間以上の RBC-TI	連続 84 日間（12 週間）赤血球輸血を受けていない被	Week 1～Week 24

Approved v2.0

Table 1.2.3.2-1: 試験ごとの RBC-TI の定義及び評価期間

評価項目	定義	評価期間
	験者の割合	Week 1～Week 48
MDS-002 試験		
Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う 12 週間以上の RBC-TI	連続 84 日間（12 週間）赤血球輸血を受けず、かつベースライン時と比較して Hgb 値が平均 1.5 g/dL 以上上昇した被験者の割合	Week 1～Week 24
24 週間の RBC-TI	連続 24 週間赤血球輸血を受けていない被験者の割合	Week 1～Week 24 Week 1～Week 48
8 週間以上の RBC-TI	連続 56 日間（8 週間）赤血球輸血を受けていない被験者の割合	Week 1～Week 24
12 週間以上の RBC-TI	連続 84 日間（12 週間）赤血球輸血を受けていない被験者の割合	Week 1～Week 24
MDS-003 試験		
RBC-TI	Week 24、Week 48 及び Week 72 のそれぞれの時点で RBC-TI を維持している被験者の割合	Week 1～Week 72

Hgb = hemoglobin; RBC-TI = Red blood cell transfusion independence

1.2.3.3 ヘモグロビン値の上昇

MDS-001 試験では、治験期間中（Week 1～Week 24、Week 1～Week 48）に赤血球輸血を受けることなく、ベースラインからの 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を評価した。

MDS-002 試験では、1.2.3.5 項に示す HI-E の項目の中で、Hgb 値が 1.5 g/dL 以上上昇した被験者の割合を評価した。また、ベースライン時と Week 1～Week 24 の期間の Hgb 値を比較し、平均変化量を副次評価項目として評価した。

MDS-003 試験では、MDS-002 試験と同様に、HI-E の項目の中で Hgb 値が 1.5 g/dL 以上上昇した被験者の割合を評価した。

1.2.3.4 輸血量の評価

MDS-001 試験では、luspatercept 投与後の輸血量の変化量を評価した。輸血量のベースライン値は、初回投与日又はその直前の 16 週間に輸血された赤血球の総単位数と定義した。治験薬投与中の輸血量の変化を、以下の 2 つの異なる期間について解析した。

- Week 9～Week 24 までの 16 週間に輸血された赤血球の総単位数とベースラインとの比較
- Week 33～Week 48 までの 16 週間に輸血された赤血球の総単位数とベースラインとの比較

輸血量の変化は、解析期間終了時（すなわち Week 24 又は Week 48）に投与を継続していた被験者についてのみ算出した。すなわち、投与後 24 週（Week 9～Week 24 までの解析）又は投与後 48 週

Approved v2.0

（Week 33～Week 48 までの解析）以前に中止した被験者は、その一定期間の輸血単位数の算出及びベースラインの輸血量の算出から除外した。その期間内での赤血球輸血総単位数のベースラインからの平均変化量を評価した。

MDS-002 試験では、治験薬投与中の赤血球輸血量を評価した。治験薬投与中の赤血球輸血量は、初回投与日から投与開始後 24 週間以内に輸血された pRBC の総単位数と定義した。

MDS-003 試験では、赤血球輸血を必要としない MDS 患者を対象としたため、輸血量の評価は行わなかった。

1.2.3.5 血液学的改善 - 赤血球反応

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で評価した血液学的改善-赤血球反応は IWG 2006 年基準 [5] に基づいて設定した。各試験で評価した血液学的改善-赤血球反応の定義及び評価期間を Table 1.2.3.5-1 に示す。

MDS-001 試験では IWG 2006 年基準に基づいて HI-E［本モジュールでは改訂版 HI-E（mHI-E）と表記する］を副次評価項目として評価した。治療期中のいずれかの時点で連続 56 日間（8 週間）にわたり持続的に mHI-E を達成した被験者の割合と定義した。ベースライン時に 8 週間あたりの赤血球輸血量が 4 単位未満の被験者では、赤血球輸血を受けずに、評価期間内のいずれかの 8 週間で Hgb 値のベースラインからの変化量が平均 1.5 g/dL 以上上昇した被験者をレスポンダーとした。ベースライン時に 8 週間あたりの赤血球輸血量が 4 単位以上であった被験者では、評価期間内のいずれかの 8 週間で赤血球輸血量がベースラインから 4 単位以上減少した被験者をレスポンダーとした。

MDS-002 試験では、IWG 2006 年基準の HI-E を重要な副次評価項目として評価した。評価期間内に、連続 56 日間（8 週間）にわたり持続的に HI-E を達成した被験者の割合と定義した。ベースライン時に 8 週間あたりの赤血球輸血量が 4 単位未満の被験者では、評価期間内のいずれかの 8 週間で、赤血球輸血を受けずに Hgb 値のベースラインからの変化量が平均 1.5 g/dL 以上上昇した被験者をレスポンダーとした。ベースライン時に 8 週間あたりの赤血球輸血量が 4 単位以上であった被験者では、評価期間内のいずれかの 8 週間で赤血球輸血量がベースラインから 4 単位以上減少した被験者をレスポンダーとした。MDS-002 試験では血液学的改善 - 赤血球反応の評価として、レスポンダーを対象として初発の HI-E 達成までの期間を副次評価項目として評価した。

MDS-003 試験では、HI-E を主要評価項目として、mHI-E を副次評価項目として評価した。mHI-E の定義は MDS-001 試験及び MDS-002 試験で評価した mHI-E 及び HI-E の定義と同一とした。評価期間は HI-E 及び mHI-E のいずれも投与から 24 週間以内及び 48 週間以内とした。MDS-003 試験では、レスポンダーを対象として初発の HI-E 及び mHI-E までの期間、並びに HI-E 及び mHI-E の持続期間を評価した。HI-E 及び mHI-E の持続期間は、投与開始から投与終了時までの最長の治療反応期間を集計した。

なお、いずれの試験でも HI-E 及び mHI-E の評価に用いる Hgb 値の値は、中央測定機関で測定された Hgb 値を用い、赤血球輸血の単位数は CRF に入力されたデータに基づいた。

Approved v2.0

Table 1.2.3.5-1:　試験ごとの血液学的改善 - 赤血球反応の定義及び評価期間

評価項目	定義 [a]	評価期間
MDS-001 試験		
mHI-E	いずれかの時点で連続 56 日間（8 週間）にわたり以下の mHI-E（IWG 2006 年基準 [5] に基づく）を達成した被験者の割合 ベースライン時の赤血球輸血量が 4 単位未満の被験者 • 赤血球輸血を受けていない • 評価期間のいずれかの時点で、56 日間（8 週間）の Hgb 値のベースラインからの平均増加量が 1.5 g/dL 以上 ベースライン時の赤血球輸血量が 4 単位以上の被験者 • 評価期間のいずれかの時点で、連続 56 日間（8 週間）にわたりベースラインから赤血球輸血量が 4 単位以上の減少	Week 1～Week 24 Week 1～Week 48
MDS-002 試験		
HI-E	MDS-001 試験の mHI-E と同様 いずれかの時点で連続 56 日間（8 週間）にわたり以下の HI-E（IWG 2006 年基準 [5] に基づく）を達成した被験者の割合 ベースライン時の赤血球輸血量が 4 単位未満の被験者 • 赤血球輸血を受けていない • 評価期間のいずれかの時点で、連続 56 日間（8 週間）にわたり Hgb 値の平均増加量が 1.5 g/dL 以上 ベースライン時の赤血球輸血量が 4 単位以上の被験者 • 評価期間のいずれかの時点で、連続 56 日間（8 週間）にわたりベースラインから赤血球輸血量が 4 単位以上の減少	Week 1～Week 24
MDS-003 試験		
HI-E	赤血球輸血を受けることなく、HI-E（IWG 2006 年基準 [5] に基づく、Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇を維持）をいずれかの時点で連続 56 日間達成した被験者の割合	Week 1～Week 24 Week 1～Week 48
mHI-E	以下の mHI-E（IWG 2006 年基準 [5] に基づく）を達成した被験者の割合 • 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、ベースラインと比較し、Hgb 値の平均増加量が 1.5 g/dL 以上	Week 1～Week 24 Week 1～Week 48

Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; IWG = International Working Group; mHI-E = modified hematologic improvement – erythroid response

[a] すべての血液学的改善 - 赤血球反応の評価項目の定義は、IWG 2006 年基準 [5] に基づいて設定した。

Approved v2.0

1.2.3.6 血清フェリチン値

MDS-001 試験では、血清フェリチン値の変化を副次評価項目として評価した。血清フェリチン値の平均値の変化は、ベースライン後の事前に規定した期間（すなわち、Week 9～Week 24 及び Week 33～Week 48）での血清フェリチン値の平均値とベースライン値の平均値との差として算出した。治療反応を維持している状態（Week 1～Week 24 までの 8 週間以上の RBC-TI レスポンダー又はノンレスポンダー）別にも同様に評価を行った。

1.2.3.7 全生存期間及び急性骨髄性白血病への移行

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験のいずれの試験でも、OS 及び AML への移行を副次評価項目として評価した。OS 及び AML への移行は、MDS-001 試験ではランダム化から最終投与後少なくとも 3 年、MDS-002 試験ではランダム化から初回投与後 5 年又は最終投与後 3 年のいずれか遅い方、MDS-003 試験では初回投与日から初回投与後 5 年又は最終投与後 3 年のいずれか遅い方まで評価した。OS としてあらゆる理由による死亡までの期間を、AML に移行した被験者の割合及び移行までの期間を評価した。

1.2.3.8 健康関連生活の質の評価

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験のいずれの試験でも、健康関連生活の質（HRQoL）に関する評価を行った。

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、HRQoL の変化を評価した。MDS-002 試験では、EORTC QLQ-C30 及びがん治療の機能的評価-貧血（FACT-An）を評価した。MDS-003 試験では、MDS-002 試験と同様に EORTC QLQ-C30 及び FACT-An を評価した。

1.2.4 統計解析

1.2.4.1 解析対象集団

有効性の評価に用いたいずれの試験でも、有効性の主たる解析対象集団は、intent-to-treat（ITT）とした。ITT は治験薬投与の有無を問わないすべての組入れ被験者の集団と定義した。

1.2.4.2 解析方法

仮説検定を設定した MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験の主な評価項目の解析方法を以下に示す。

1.2.4.2.1 MDS-001 試験

<u>主要評価項目の解析方法</u>

MDS-001 試験の主要評価項目の RBC-TI は、Week 1 Day 1（W1D1）から Week 24 まで（二重盲検投与期の最初の 24 週間）のいずれかの時点で 8 週間（連続 56 日間）にわたり赤血球輸血を受けていない被験者の割合と定義した。RBC-TI が連続 56 日間以上達成されなかった被験者及び達成されずに治療期を中止した被験者はノンレスポンダーとした。

Approved v2.0

主解析では、ITT 集団を対象とし、治療反応を達成した被験者数（レスポンダー）／ITT 集団の被験者数（レスポンダー＋ノンレスポンダー）で、治療反応を達成した被験者の例数、割合及びその両側 95% CI を投与群別に示した。統計学的仮説は以下のとおりである。

$H_0 : P_1 = P_2$

$H_a : P_1 > P_2$

ここで、P_1 は luspaterept 群の真の治療反応の割合、P_2 はプラセボ群の真の治療反応の割合を示す。Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い、層として割付因子としたベースライン時の輸血量及び IPSS-R のカテゴリーを用い、luspatercept 群とプラセボ群の治療反応の割合の群間差を片側有意水準 0.025 で検定した。両投与群間で RBC-TI を達成した被験者の割合が等しいとする帰無仮説の p 値が＜0.025 により、luspatercept の治療効果はプラセボよりも統計学的に有意に高いことが示される。両投与群の治療反応の割合のリスク差及びその 95% CI、オッズ比及びその 95% CI を要約した。

その他の主な評価項目の解析方法

重要な副次評価項目として位置づけた、Week 1～Week 24 又は Week 1～Week 48 までの期間の、12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は、主要評価項目と同様に ITT 集団を対象として治療反応の割合の群間差を CMH 検定した。複数の評価項目について仮説検定を行うため、多重性への考慮として、検定する評価項目の順序を事前に規定したゲートキーピング法を採用した。主要評価項目で luspatercept の統計学的な優越性が示された場合、重要な副次評価項目を決められた順番に片側有意水準 0.025 で検定した。

血清フェリチン値のベースラインからの変化量は、共分散分析を用いて、値の変化を従属変数、投与群を因子、ベースラインの血清フェリチン値を共変量とし、ベースラインの赤血球輸血量の平均値（8 週間あたり 6 単位以上 vs.8 週間あたり 6 単位未満）及びベースラインの IPSS-R スコア（Very Low 又は Low vs Intermediate）で層別し、群間差を比較した。

RBC-TI の期間及び OS は、Kaplan-Meier 法を用いて治療反応の持続期間及びイベント発現までの期間の中央値を推定し、要約統計量を算出した。

平均輸血量の変化量についての統計学的な検定は実施しなかった。

1.2.4.2.2 MDS-002 試験

主要評価項目の解析方法

MDS-002 試験の主要評価項目の RBC-TI は、W1D1 から Week 24 までのいずれかの時点で 12 週間（連続 84 日間）にわたり赤血球輸血を受けておらず、Hgb 値のベースラインからの平均増加量が 1.5 g/dL 以上であった被験者の割合と定義した。

Week 24 の評価時の前に、上述の 2 つの条件を満たした患者をレスポンダーとした。ランダム化されたが治験薬を投与されなかった被験者、RBC-TI の基準を満たさなかった被験者はノンレスポンダーとした。

Approved v2.0

主解析では ITT 集団を対象とし、治療反応を達成した被験者数（レスポンダー）／ITT 集団の被験者数（レスポンダー＋ノンレスポンダー）で、luspatercept 群及びエポエチンアルファ群のそれぞれの治療反応例の割合を算出した。統計学的仮説は以下のとおりである。

$H_0 : P_1 \leq P_2$

$H_a : P_1 > P_2$

ここで、P_1 は luspatercept 群の真の治療反応の割合、P_2 はエポエチンアルファ群の真の治療反応の割合を示す。1.2.4.3 項に示すように、MDS-002 試験では主要評価項目の 85%情報量が集積した時点で、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た 2 回目の中間解析を実施した。ベースラインの輸血量、ベースラインの RS の有無、及びベースラインの sEPO 値で層別化した Cochran‐Mantel‐Haenszel（CMH）検定を用い、2 回目の中間解析では片側有意水準 0.015 で luspatercept 群とエポエチンアルファ群の治療反応の割合の差を検定した。Integrated Response Technology（IRT）のランダム化層ではなく、症例報告書で収集したデータから得られたベースラインの層を CMH 検定に用いた。

エポエチンアルファ群の RBC-TI を達成した被験者の割合が、luspatercept 群の RBC-TI を達成した被験者の割合と同じか高いとする帰無仮説の p 値が 0.015 以下である場合、luspatercept の治療効果はエポエチンアルファよりも統計学的に有意に高いことが示される。

両投与群の治療反応の割合のリスク差及びその 95%CI、オッズ比及びその 95%CI を要約した。

その他の主な評価項目の解析方法

重要な副次評価項目として位置づけた、Week 1～Week 24 までの期間に HI-E を達成した被験者の割合、Week 1～Week 24 までの期間に 24 週間又は 12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は、主要評価項目と同様に ITT 集団を対象として治療反応の割合の群間差を CMH 検定した。MDS-001 試験と同様に、複数の評価項目について仮説検定を行うため、多重性への考慮として、検定する評価項目の順序を事前に規定したゲートキーピング法を採用した。主要評価項目で luspatercept の統計学的な優越性が示された場合、重要な副次評価項目を決められた順序で片側有意水準 0.015（2 回目の中間解析）で検定した。検定した重要な副次評価項目の優越性が検証された場合、次の順序の重要な副次評価項目の検定を実施した。

RBC-TI の持続期間は、Kaplan-Meier 法を用いて治療反応の持続期間の中央値を推定し、両側 95% CI を算出した。

AML への移行期間及び OS は、イベント発現までの期間の要約統計量を算出し、100 人年あたりの発現率を示した。

1.2.4.2.3 MDS-003 試験

主要評価項目の解析方法

MDS-003 試験の主要評価項目とした IWG 2006 年基準 [5] に基づく HI-E は、赤血球輸血を受けることなく、W1D1 から Week 24 までのいずれかの時点で 8 週間（連続 56 日間）にわたり Hgb 値の

Approved v2.0

1.5 g/dL 以上の上昇を維持する HI-E の基準を満たした被験者の割合と定義した。HI-E を達成せずに治療期を中止した被験者はノンレスポンダーとした。

主解析では ITT 集団を対象とし、1 標本、片側、正確二項検定を行い、p 値（有意水準: 0.025）を求めた。統計学的仮説は、以下のとおりである。

$H_0 : p \leq 10\%$

$H_a : p > 10\%$

ここで、p は真の治療反応の割合を示す。ITT 集団を対象に、治療反応を達成した被験者の例数及び割合、並びに 95% CI を算出した。HI-E を達成した被験者の割合が閾値とした治療反応の割合と同じか低いとする帰無仮説の p 値が＜0.025 により、luspatercept の治療効果は統計学的に有意に高いことが示される。

MDS-003 試験では、試験実施中に治験実施計画書の改訂を行い、主要評価項目の解析方法の明確化を行った。改訂前後で、主要評価項目は同一であるが、Hgb 値の上昇に伴う休薬の影響を考慮して以下の条件を設けた。

- luspatercept の用量調節ガイダンスでは、投与日に投与前の Hgb 値が 12.0 g/dL 以上の場合、Hgb 値が 11.0 g/dL 未満になるまで休薬することと定義されている。同基準を満たし、休薬した被験者については、Hgb 値の上昇が一時的に 1.5 g/dL 未満に低下したものの、投与再開後に再度 1.5 g/dL 以上の上昇を達成した場合、同期間（休薬の時点から Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇の再達成まで）を Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇が維持された期間として含める。

なお、感度分析として、上述の基準が適用されない解析も副次評価項目に設定し、評価した。

その他の主な評価項目の解析方法

副次評価項目は、特に明記しない限り、ITT 集団及び有効性評価可能（EE）集団を対象として解析した。EE 集団は、1）治験薬を少なくとも 1 回投与され、かつ 2）治験薬投与後に Hgb 値を 8 週間以上間隔を空けて 2 回以上測定された、すべての被験者と定義した。

事象までの期間に関する副次評価項目の曲線推定には、Kaplan-Meier 法を用いた。カテゴリ変数は、計数及び割合を用いて記述した。

1.2.4.3 中間解析

MDS-001 試験では、無益性評価のための中間解析を 1 回実施した。

主要評価項目の 50%の情報量が集積した時点（すなわち約 105 例の被験者が治療期の主要期である最初の 24 週間を完了した又は 24 週間に達する前に投与を中止した時点）でデータカットオフを行い、中間解析を行った（データカットオフ日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。中間解析の有効性の結果に基づいて luspatercept の優越性を主張する計画はなかったため、最終解析の第 I 種の過誤率は消費せず、片側 0.025 のままとした。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。

Approved v2.0

治験依頼者は、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実施した、主要解析のためのデータベースロック［データカットオフ日: 2018 年 5 月 8 日、interim 治験総括報告書（CSR）作成日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］まで治験期間を通して盲検性を維持した。その後、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試験である ACE-536-LTFU-001 試験（以下 LTFU-001 試験）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、最終被験者の最終来院時（2020 年 11 月 26 日）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、無益性評価のための中間解析を 1 回実施した。その後、試験実施中に治験実施計画書を改訂し、無益性を検討する 1 回目の中間解析に加えて、エポエチンアルファ群に対する luspatercept 群の優越性を検討する 2 回目の中間解析を追加した。

無益性評価のための 1 回目の中間解析は、主要評価項目の約 30%の情報量が集積した時点（すなわち約 105 例の被験者が 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早期中止した時点）でデータカットオフを行い、中間解析を行った（データカットオフ日: 2020 年 9 月 16 日）。中間解析の有効性の結果に基づいて luspatercept の優越性を主張する計画はなかったため、最終解析の第 I 種の過誤率は消費せず、片側 0.025 のままとした。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。Lan-DeMets（O'Brien-Fleming 型）の消費関数を無益性の限界値に用いた。

エポエチンアルファ群に対する luspatercept 群の優越性を検討する 2 回目の中間解析は、主要評価項目の 85%の情報量が集積した時点（すなわち約 300 例の被験者が 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）で実施した。この変更により被験者数の変更はなく、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 週間の赤血球輸血非依存性［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 値を算出した。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たとした。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。各解析で消費される有意水準を Table 1.2.4.3-1 に示す。

なお、2 回目の中間解析を追加する治験実施計画書の改訂は、300 例の被験者が 24 週間の投与を完了又は早期中止する前に実施した。本中間解析の運用計画は、外部の独立 DMC のチャーターに定義され、以下の手順で治験チームへの盲検状態を維持して実施した。

1) 本中間解析のすべての集計解析に対して治験チームへの盲検性を維持する。
2) 非盲検化されたデータを DMC が評価する。
3) 治験実施計画書に規定された有効性の閾値を超えていた場合、DMC はその旨を治験依頼者に通知する。
4) この場合、DMC は本試験の盲検解除を勧告する。

Approved v2.0

この運用計画に従い、独立 DMC は中間解析のデータをレビューし、主要評価項目が事前に規定された有意水準を達成したことを治験依頼者に通知した。この時点で初めて治験依頼者に対する試験結果の盲検化が解除された。なお、中間解析を含めこれまで治験実施期間を通じて治験チームは治療群別の集計解析に対して盲検性を維持してきた。2 回目の中間解析により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-003 試験では中間解析は実施しなかった。

Table 1.2.4.3-1: α 消費量の要約: MDS-002 Study

解析	解析時点 （被験者数）	有意水準片側
中間解析 （無益性の検討）	主要評価項目[a]の 30%の情報量（105 例[b]）	N/A
中間解析 （luspatercept 群の優越性の検討）	主要評価項目[a]の 85%の情報量（300 例[c]）	0.015
最終解析 （luspatercept 群の優越性の検討）	主要評価項目[a]の 100%の情報量（350 例[d]）	0.021

Hgb = hemoglobin; N/A = not applicable; RBC-TI = red blood cell transfusion independence

[a] 12 週間の RBC-TI（Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う）
[b] 約 105 例の被験者が 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
[c] 約 300 例の被験者が 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
[d] 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

1.2.5 併合解析

ピボタル試験である、MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験は、それぞれの対象患者が異なるため、成績の併合は実施しなかった。

A536-03 試験の継続投与試験が A536-05 試験であることから、A536-03 試験と A536-05 試験は同じ被験者を対象としている。そのため、A536-03 試験及び A536-05 試験のデータを併合し、投与量が 1.0 mg/kg 未満、1.0 mg/kg 以上の用量別の集団の成績を集計した。主要な成績を 3 章に、その他の成績は【モジュール 5.3.5.3.1 Integrated Summary of Efficacy (2L TD MDS) Supplemental Tables】に示した。

また、1.2.1 項に示したように、A536-03 試験及び A536-05 試験は、第 3 相試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）それぞれよりも幅広い低リスク MDS 患者を組入れ対象とした。それぞれの第 3 相試験から得られる成績との一貫性を確認する目的で、MDS-001 試験又は MDS-002 試験のベースライン疾患特性と類似した集団をそれぞれ抽出し、それらの第 3 相試験に類似したサブセットの成績をサポーティブデータとして主な評価項目の成績を 3 章に、その他の成績は【モジュール

Approved v2.0

5.3.5.3.1Integrated Summary of Efficacy (2L TD MDS) Supplemental Tables、Integrated Summary of Efficacy (1L TD MDS) Supplemental Tables】に示した。

A536-03 試験／A536-05 試験から抽出した MDS-001 試験と疾患特性が類似した集団（以降、「第 2 相 MDS-001 類似集団」と表記する。）は以下のように定義した。

第 2 相 MDS-001 類似集団

- ベースライン時の赤血球輸血量が 8 週間あたり 2 単位以上
- RS を有する
- ESA による前治療があるか、又は内因性 sEPO 値が＞200 U/L
- A536-03 試験での luspatercept の開始用量が 1.0 mg/kg 以上

A536-03 試験／A536-05 試験併合の用量別（1.0 mg/kg 未満、1.0 mg/kg 以上）及び第 2 相 MDS-001 類似集団は、20[redacted] 年（A536-03 試験: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、A536-05 試験: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータカットオフ時のデータを用いた。

A536-03 試験／A536-05 試験から抽出した MDS-002 試験と疾患特性が類似した集団（以降、「第 2 相 MDS-002 類似集団」と表記する。）は以下のように定義した。

第 2 相 MDS-002 類似集団

- ベースライン時の輸血量が 8 週間あたり 2～6 単位
- ESA 未治療
- ベースライン時の内因性 sEPO 値が 500 U/L 以下
- luspatercept の開始用量が 1.0 mg/kg 以上

第 2 相 MDS-002 類似集団は最終解析時のデータを用いた（A536-03 試験: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、A536-05 試験: 2020 年[redacted] 月[redacted] 日）。

A536-03 試験／A536-05 試験の両方に参加した被験者は 1 例として取り扱い、重複集計をせず 1 回のみ計数した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 MDS-001 試験

赤血球輸血を必要とし、ESA による治療に不応（無効又は効果が持続しない）、不耐容又は不適格な低リスク MDS 患者を対象とし、luspatercept 投与による赤血球輸血依存状態からの離脱効果を検討した。MDS-001 試験は、第 3 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、海外臨床試験である。被験者は、2:1 の比で luspatercept 又はプラセボのいずれかの投与群にランダム割り付けされた。luspatercept の開始用量は 1.0 mg/kg とし、1.33 mg/kg 又は 1.75 mg/kg に漸増、あるいは 0.8 mg/kg、0.6 mg/kg 又は 0.45 mg/kg に漸減できることとした。luspatercept 又はプラセボの投与レジメンは、Q3W SC 投与とした。

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 群で統計学的に有意に高かった［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 2.1-1）。副

Approved v2.0

次評価項目の Week 1～Week 48 の期間で 8 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く［オッズ比: 5.306（95% CI: 2.526～11.146）、リスク差: 29.55%（95% CI: 18.73～40.36）、p < 0.0001、CMH 検定］、主要評価項目の頑健性が示された。

重要な副次評価項目とした Week 1～Week 48 の期間で 12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合及び 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は以下の通りであり、プラセボ群と比較し luspatercept 群で統計学的に有意に高かった。

- Week 1～Week 48 の期間で 12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合 オッズ比: 4.045（95% CI: 1.827～8.956）、リスク差: 21.37%（95% CI: 11.23～31.51）、p = 0.0003、CMH 検定
- 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 オッズ比: 5.071（95% CI: 2.002～12.844）、リスク差: 20.00%（95% CI: 10.92～29.08）、p = 0.0002、CMH 検定

Table 2.1-1: Results of Primary and Secondary Endpoint Analyses as Per the Statistical Analysis Plan (ITT Population): MDS-001 Study

Rank in Multiple Testing[a]	Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Primary Endpoint			
1	RBC-TI ≥ 8 weeks from Week 1 through Week 24		
	Number of Responders[b]	58	10
	Response Rate[c] (%) (95% CI)	37.91 (30.20, 46.10)	13.16 (6.49, 22.87)
	Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)		
	Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI) [d]	24.56 (14.48, 34.64)	
	Odds Ratio (95% CI)[d]	5.065 (2.278, 11.259)	
	p-value[d]	< 0.0001	
Secondary Efficacy Endpoints			
-	RBC-TI ≥ 8 weeks from Week 1 through Week 48		
	Number of Responders [e]	69	12
	Response Rate [f] (%) (95% CI)	45.10 (37.05, 53.34)	15.79 (8.43, 25.96)
	Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)		
	Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI)[d]	29.55 (18.73, 40.36)	
	Odds Ratio (95% CI)[d]	5.306 (2.526, 11.146)	
	p-value[d]	< 0.0001	
2	RBC-TI ≥ 12 weeks from Week 1 through Week 48		

Approved v2.0

Table 2.1-1: Results of Primary and Secondary Endpoint Analyses as Per the Statistical Analysis Plan (ITT Population): MDS-001 Study

Rank in Multiple Testing[a]	Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
	Number of Responders[g]	51	9
	Response Rate[h] (%) (95% CI)	33.33 (25.93, 41.40)	11.84 (5.56, 21.29)
	Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)		
	Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI)[d]	21.37 (11.23, 31.51)	
	Odds Ratio (95% CI)[d]	4.045 (1.827, 8.956)	
	p-value[d]	0.0003	
3	RBC-TI ≥ 12 weeks from Week 1 through Week 24		
	Number of Responders[i]	43	6
	Response Rate[j] (%) (95% CI)	28.10 (21.14, 35.93)	7.89 (2.95, 16.40)
	Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)		
	Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI)[d]	20.00 (10.92, 29.08)	
	Odds Ratio (95% CI)[d]	5.071 (2.002, 12.844)	
	p-value[d]	0.0002	

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; vs = versus

[a] The primary efficacy endpoint was tested first at the one-sided 0.025 significance level. In order to preserve the overall alpha level at 0.025 across the RBC-TI endpoints, formal statistical inference for the RBC-TI ≥ 12 weeks analysis (first tested for Week 1 to Week 48 and then Week 1 to Week 24) was to be made only if superiority of luspatercept was demonstrated for the primary efficacy endpoint (RBC-TI of ≥ 8 weeks), at the one-sided 0.025 significance level.

[b] Response defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 56-day (8-week) period (ie, Days 1 to 56, Days 2 to 57, Days 3 to 58, etc.) during the Primary Phase of the Treatment Period (first 24 weeks of double-blind treatment).

[c] Calculated using the number of responders divided by the number of subjects (responders + nonresponders) for each treatment × 100. Subjects who discontinued from the Primary Phase of the Treatment Period without achieving at least 56 consecutive days (8 weeks) of RBC-TI were counted as nonresponders.

[d] 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).

[e] Response defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 56-day (8-week) period (ie, Days 1 to 56, Days 2 to 57, Days 3 to 58, etc.) during Week 1 to Week 48.

[f] Calculated using the number of responders divided by the number of subjects (responders + nonresponders) for each treatment × 100. Subjects who discontinued from the study prior to Week 48 without achieving at least 56 consecutive days (8 weeks) of RBC-TI were counted as nonresponders.

[g] Responses defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 84-day (12-week) period (ie, Days 1 to 84, Days 2 to 85, Days 3 to 86, etc.) during Week 1 to Week 48.

[h] Response rate (%) was calculated using the number of responders divided by the number of subjects (responders + nonresponders) for each treatment × 100. Subjects who discontinued from the study prior to Week 48 without achieving at least 84 consecutive days of RBC-TI were counted as nonresponders.

Approved v2.0

[i] Response defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 84-day (12-week) period (ie, Days 1 to 84, Days 2 to 85, Days 3 to 86, etc.) during the Primary Phase of the Treatment Period (first 24 weeks of double-blind treatment).
[j] Response rate (%) was calculated using the number of responders divided by the number of subjects (responders + nonresponders) for each treatment × 100. Subjects who discontinued from the Primary Phase of the Treatment Period without achieving at least 84 consecutive days of RBC-TI were counted as nonresponders.
Source: MDS-001 Interim CSR, Final CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4

2.2 MDS-002 試験

赤血球輸血を必要とし、ESA による治療歴のない sEPO 値が 500 U/L 未満の低リスク MDS 患者を対象とし、赤血球輸血非依存性に対する luspatercept の有効性を検討した。MDS-002 試験は、第 3 相、非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、国際共同試験である。被験者は、ベースライン時の輸血量、ベースライン時の RS の有無及びベースライン時の sEPO 値を層別因子として、1:1 の比で、luspatercedpt 又は対照薬であるエポエチンアルファのいずれかの投与群にランダム割り付けされた。luspatercept の開始用量は 1.0 mg/kg とし、1.33 mg/kg 又は 1.75 mg/kg に漸増、あるいは 0.8 mg/kg、0.6 mg/kg 又は 0.45 mg/kg に漸減できることとした。投与レジメンは、Q3W SC 投与とした。エポエチンアルファの用法・用量は、複数の欧州連合（EU）加盟国で相互認証審査方式により承認された用法・用量、並びに EPOANE3021[2,3,4] 試験で用いられた用法・用量とした。

有効性評価項目（AML への移行及び OS を除く）の解析対象集団は、ランダム化され、169 日間（24 週間）の投与を完了又は早期中止したすべての被験者とした。

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 群で統計学的に有意に高かった［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 2.2-1）。また、感度分析の結果からも、主要評価項目の成績の頑健性が確認された【MDS-002 Interim CSR Section 7.2.1】。

重要な副次評価項目とした Week 1～Week 24 の期間で HI-E を示した被験者の割合、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は以下の通りであり、いずれの評価項目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 までの期間の HI-E
  オッズ比: 2.8（95% CI: 1.7～4.6）、リスク差: 22.3%（95% CI: 11.8～32.8）、$p < 0.0001$、CMH 検定
- Week 1～Week 24 までの期間の、24 週間にわたる RBC-TI
  オッズ比: 2.3（95% CI: 1.4～3.8）、リスク差: 17.0%（95% CI: 6.7～27.2）、$p = 0.0006$、CMH 検定
- Week 1～Week 24 までの期間の、12 週間以上の RBC-TI
  オッズ比: 2.4（95% CI: 1.5～4.0）、リスク差: 19.1%（95% CI: 8.6～29.6）、$p = 0.0002$、CMH 検定

Approved v2.0

Table 2.2-1: Results of Primary and Key Secondary Endpoint Analyses (ITT Population): MDS-002 Study

	Luspatercept (N = 147)[a]	Epoetin Alfa (N = 154)[a]
Primary Endpoint		
RBC-TI for ≥ 12 weeks (84 days) with an associated concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL (Week 1 to 24)		
Number of Subjects		
Responders - n (%)	86 (58.5)	48 (31.2)
Non- Responders - n (%)	61 (41.5)	106 (68.8)
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)	
Ad Hoc Analysis		
Median (95% CI) duration (wks) of RBC-TI ≥12 weeks with concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL (Week 1 to EOT)	74.9 (47.1, 95.9)	64.0 (35.3, 75.0)
Key Secondary Efficacy Endpoints		
HI-E per IWG for ≥ 56 days (Week 1 to 24)		
Number of Subjects		
Responders - n (%)	109 (74.1)	79 (51.3)
Non- Responders - n (%)	38 (25.9)	75 (48.7)
Response Rate - % (95% CI)	74.1 (66.3, 81.0)	51.3 (43.1, 59.4)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value[b]	22.3 (11.8, 32.8); p < 0.0001	
Odds Ratio (95% CI)[b]	2.8 (1.7, 4.6)	
RBC-TI for 24 weeks (Week 1 to 24)		
Number of Subjects		
Responders - n (%)	70 (47.6)	45 (29.2)
Non- Responders - n (%)	77 (52.4)	109 (70.8)
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)		
Number of Subjects		
Responders - n (%)	98 (66.7)	71 (46.1)
Non- Responders - n (%)	49 (33.3)	83 (53.9)

Approved v2.0

Table 2.2-1: Results of Primary and Key Secondary Endpoint Analyses (ITT Population): MDS-002 Study

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)	

CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; CI = confidence interval; EOT = end of treatment; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; IWG = International Working Group; pRBC = packed red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; RS = ring sideroblasts; RS+ = ≥ 15% ring sideroblasts in the bone marrow; RS- = <15% ring sideroblasts in the bone marrow; sEPO = serum erythropoietin

[a] The analysis population is subjects who completed 169 days (24 weeks) of treatment or discontinued early.
[b] Based on CMH test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L). 1-sided p-value is presented.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.2.1, Table 14.2.1.4, Table 14.2.2, Table 14.2.4, Table 14.2.6

2.3 MDS-003 試験

MDS-003 試験は、赤血球輸血を必要としない貧血を有する低リスクの MDS 患者を対象とし、luspatercept の有効性、薬物動態及び安全性を検討した単群国内第 2 相試験である。luspatercept の開始用量は 1.0 mg/kg とし、1.33 mg/kg 又は 1.75 mg/kg に漸増、あるいは 0.8 mg/kg、0.6 mg/kg 又は 0.45 mg/kg に漸減できることとした。投与レジメンは、Q3W SC 投与とした。

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 2.3-1）。また、感度分析の結果からも、主要評価項目の成績の頑健性が確認された【MDS-003 Primary CSR Section 7.2.3】。

主な副次評価項目の結果を Table 2.3-1 に示した。主要評価項目と一貫した輸血非依存の MDS 患者に対する luspatercept の治療反応割合が示された。

Table 2.3-1: Summary of Key Efficacy Results (ITT Population): MDS-003 Study

Endpoint	Luspatercept (N = 21)
Primary Endpoint	
HI-E from W1D1 through Week 24	
Responders, n (%)[a]	10 (47.6)
Response rate (%)[b] (95% CI)	47.6 (25.7, 70.2)
p-value [c]	< 0.0001
Secondary Efficacy Endpoints	
HI-E from W1D1 through Week 48	
Responders, n (%)[a]	12 (57.1)

Approved v2.0

Table 2.3-1: Summary of Key Efficacy Results (ITT Population): MDS-003 Study

Endpoint	Luspatercept (N = 21)
Response rate (%)[b] (95% CI)	57.1 (34.0, 78.2)
mHI-E from W1D1 through Week 24	
Responders, n (%)[d]	12 (57.1)
Response rate (%)[b] (95% CI)	57.1 (34.0, 78.2)
mHI-E from W1D1 through Week 48	
Responders, n (%)[d]	14 (66.7)
Response rate (%)[b] (95% CI)	66.7 (43.0, 85.4)

CI = confidence interval; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; ITT = intent-to-treat; mHI-E = modified hematologic improvement – erythroid response;
W1D1 = Week 1 Day 1

[a] Defined as the proportion of subjects meeting HI-E criteria of ≥ 1.5 g/dL increase in Hgb sustained over any consecutive 56-day period in the absence of RBC transfusions from Week 1 Day 1 through Week 24 or Week 48. Subjects discontinued from the Treatment Period without achieving HI-E were counted as non-responders. The dose modification guidance in the protocol defined that, if predose Hgb was ≥ 12.0 g/dL at the day of dosing, dose was to be delayed until Hgb was < 11.0 g/dL. For subjects who met this criterion and then had their dose delayed, if their increases in Hgb levels were temporary, this period was included as the period of sustained Hgb increase of ≥ 1.5 g/dL.

[b] Response rate was calculated using the number of responders divided by number of subjects in the ITT population.

[c] P-value based on one sample binomial one sided exact test for null hypothesis H_0: $p <= 10\%$ was provided.

[d] Defined as the proportion of subjects meeting mHI-E criteria of ≥ 1.5 g/dL mean increase in Hgb compared to baseline sustained over any consecutive 56-day period in the absence of RBC transfusions from Week 1 Day 1 through Week 24 or Week 48. Subjects discontinued from the Treatment Period without achieving mHI-E were counted as non-responders.

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

2.4 A536-03 試験

IPSS で Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者を対象とし、luspatercept による貧血の改善効果を検討した。本試験は非盲検用量漸増試験であり、用量漸増コホート及び拡大コホートの 2 つのパートから構成された。用量漸増コホートに組み入れられた被験者は、コホート番号に基づいて事前に規定した用量レベル（0.125 mg/kg～1.75 mg/kg）の luspatercept を最大 5 サイクル（約 15 週間）まで Q3W で SC 投与された。拡大コホートでは、1.0 mg/kg を開始用量とし、サイクル 3 以降の用量は各被験者の Hgb 値又は輸血量の変化に基づいて漸増することとし、最高用量レベルは 1.75 mg/kg とした。投与レジメンは用量漸増コホートと同一の、Q3W SC 投与とした。

主要評価項目は、以下に定義する赤血球反応が認められた被験者の割合とした。低輸血負荷（LTB）患者はサイクル 1 Day 1 直前 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位未満、高輸血負荷（HTB）患者は赤血球輸血量が 4 単位以上と定義した。

- LTB 患者: 赤血球輸血なしで 14 日以上 Hgb 値がベースライン値から 1.5 g/dL 以上上昇

Approved v2.0

- HTB 患者: サイクル 1 Day 1 直前 8 週間の赤血球輸血量と比較して、連続 8 週間にわたり赤血球輸血量が 4 単位以上又は 50%以上減少した場合

主要評価項目とした IWG 2006 年基準に基づいて設定した赤血球反応が認められた被験者の割合は、LTB 患者で 67.7%（44/65）、HTB 患者で 51.0%（26/51）であった（Table 2.4-1、Table 2.4-2）。LTB 患者では治療反応が認められた 44 例すべての被験者で 0.75 mg/kg 以上の luspatercept が投与された。LTB 患者で治療反応が認められた被験者の投与量の内訳は、用量漸増コホートで 0.75 mg/kg 又は 1.75 mg/kg を投与された被験者が各 2 例、拡大コホートで 1.00～1.75 mg/kg を投与された被験者が 40 例であった。HTB 患者では治療反応が認められた 26 例中 23 例（88.5%）の被験者で 0.75 mg/kg 以上の luspatercept が投与された。HTB 患者で治療反応が認められた被験者の投与量の内訳は、用量漸増コホートで 0.125～0.50 mg/kg が 3 例、0.75 mg/kg が 1 例、1.00 mg/kg が 1 例、1.33 mg/kg が 3 例、1.75 mg/kg が 1 例、拡大コホートで 1.00～1.75 mg/kg を投与された被験者が 17 例であった。

副次評価項目とした 8 週間以上の赤血球反応を示した被験者の割合は、LTB 患者と HTB 患者の合計で 34.5%（40/116）であった（Table 2.4-3）。

Approved v2.0

Table 2.4-1: Modified Erythroid Response, Hemoglobin Increase ≥ 1.5 g/dL for ≥ 14 Days (ITT Population, LTB): A536-03 Study

Parameter[a]	0.125 mg/kg (N = 1)	0.25 mg/kg (N = 1)	0.50 mg/kg (N = 0)	0.75 mg/kg (N = 3)	1.00 mg/kg (N = 0)	1.33 mg/kg (N = 0)	1.75 mg/kg (N = 2)	Expansion Cohort 1.00-1.75 mg/kg (N = 58)[c]	0.125-0.5 mg/kg (N = 2)	0.75-1.75 mg/kg (N = 63)	Total (N = 65)
All Hemoglobin Increase ≥ 1.5 g/dL during Rolling 2 Weeks[b]											
n(%)	0	0	NA	2(66.7)	NA	NA	2(100)	40(69.0)	0	44(69.8)	44(67.7)
95% CI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(55.5,80.5)	NA	(57.0,80.8)	(54.9,78.8)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTB = low transfusion burden; N = number of subjects per treatment group or overall; n = number of subjects; NA = not available

[a] 95% CI is the exact 95% CI based on the binomial distribution.
[b] Rolling 2 weeks is defined as any consecutive 2 weeks during the study.
[c] Includes Expansion Cohorts 1, 2, and 3
Source: A536-03 Final CSR Table 14.2.1

Table 2.4-2: Modified Erythroid Response, Reduction in RBC Transfusion Burden of ≥ 4 Units or ≥ 50% During Rolling 8 Weeks (ITT Population, HTB): A536-03 Study

Parameter	0.125 mg/kg (N = 2)	0.25 mg/kg (N = 2)	0.50 mg/kg (N = 3)	0.75 mg/kg (N = 3)	1.00 mg/kg (N = 3)	1.33 mg/kg (N = 6)	1.75 mg/kg (N = 1)	Expansion Cohort 1.00-1.75 mg/kg (N = 31)[c]	0.125-0.5 mg/kg (N = 7)	0.75-1.75 mg/kg (N = 44)	Total (N = 51)
RBC Reduction >=4 units or 50% Reduction during Rolling 8 Weeks[a]											
n(%)	1(50.0)	1(50.0)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	3(50.0)	1(100)	17(54.8)	3(42.9)	23(52.3)	26(51.0)
95% CI[b]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(36.0,72.7)	NA	(36.7,67.5)	(36.6,65.2)

CI = confidence interval; HTB = high transfusion burden; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects per treatment group or overall; n = number of subjects; NA = not available; RBC = red blood cell

Approved v2.0

[a] Rolling 8 weeks is defined as any consecutive 8 weeks during the study.
[b] 95% CI is the exact 95% CI based in the binomial distribution.
[c] Includes Expansion Cohorts 1, 2, and 3
Source: A536-03 Final CSR Table 14.2.2

Table 2.4-3: Summary of Erythroid Response (ITT Population): A536-03 Study

Parameter	0.125 mg/kg (N = 3)	0.25 mg/kg (N = 3)	0.50 mg/kg (N = 3)	0.75 mg/kg (N = 6)	1.00 mg/kg (N = 3)	1.33 mg/kg (N = 6)	1.75 mg/kg (N = 3)	Expansion Cohort 1.00-1.75 mg/kg (N = 89)[d]	0.125-0.5 mg/kg (N = 9)	0.75-1.75 mg/kg (N = 107)	Total (N = 116)
Erythroid Response (All Values)[a]											
n(%)	1(33.3)	0	1(33.3)	2(33.3)	1(33.3)	3(50.0)	2(66.7)	30(33.7)	2(22.2)	38(35.5)	40(34.5)
95% CI[b]	(0.8,90.6)	(0.0,70.8)	(0.8,90.6)	(4.3,77.7)	(0.8,90.6)	(11.8,88.2)	(9.4,99.2)	(24.0,44.5)	(2.8,60.0)	(26.5,45.4)	(25.9,43.9)
Erythroid Response (Mean Values)[c]											
n(%)	1(33.3)	0	1(33.3)	2(33.3)	1(33.3)	3(50.0)	3(100)	48(53.9)	2(22.2)	57(53.3)	59(50.9)
95% CI[b]	(0.8,90.6)	(0.0,70.8)	(0.8,90.6)	(4.3,77.7)	(0.8,90.6)	(11.8,88.2)	(29.2,100)	(43.0,64.6)	(2.8,60.0)	(43.4,63.0)	(41.4,60.3)

CI = confidence interval; Hgb = hemoglobin; HTB = high transfusion burden; ITT = intent-to-treat; LTB = low transfusion burden; N = number of subjects per treatment group or overall; n = number of subjects; RBC = red blood cell

[a] Defined as the proportion of subjects who had all Hgb value increases of ≥ 1.5 g/dL from baseline during any rolling 8-week window in the absence of transfusion for LTB subjects or a reduction by ≥ 4 units of RBC transfusion over any rolling 8-week window for HTB subjects.
[b] The 95% CI is the exact 95% CI based on the binomial distribution.
[c] Defined as the proportion of subjects who had a mean Hgb value increase of ≥ 1.5 g/dL from baseline during any rolling 8-week period in the absence of transfusion for LTB subjects or a reduction by ≥ 4 units of RBC transfusion over any rolling 8-week window for HTB subjects.
[d] Includes Expansion Cohorts 1, 2, and 3
Source: A536-03 Final CSR Table 14.2.3.1

Approved v2.0

2.5 A536-05 試験

A536-05 試験は、A536-03 試験から移行した被験者を対象として A536-03 試験の継続投与試験として、luspatercept の長期的な安全性及び忍容性を検討した。

A536-05 試験に移行するまでに A536-03 試験の試験終了時の評価を完了して A536-03 試験での最終投与から 3 ヵ月以上経過した被験者での luspatercept の開始用量は 1.0 mg/kg とし、A536-03 試験の終了時の評価を完了していない被験者又は A536-03 試験での最終投与から 3 ヵ月未満の被験者では、luspatercept の開始用量は A536-03 試験での最終用量として、投与を継続した。各被験者のサイクル 3 以降の用量レベルは被験者の Hgb 値又は輸血量に基づいて漸増し、最高用量レベルは 1.75 mg/kg とした。投与レジメンは A536-03 試験と同一の Q3W SC 投与とし、最長 60 ヵ月投与を継続することができることとした。

A536-05 試験では有効性の主要評価項目は設定しなかった。A536-03 試験に登録された 116 例のうち 75 例が継続投与試験である A536-05 試験に移行した。副次評価項目として IWG 2006 年基準に基づいて設定した赤血球反応 1 を達成した被験者の割合は、LTB 患者と HTB 患者の合計で 81.3%（61/75）であった。赤血球反応 2 を達成した被験者の割合は、LTB 患者と HTB 患者の合計で 80.0%（60/75）であった（Table 2.5-1）。

また、ESA 治療に不応、不耐容又は不適格（sEPO 値 ＞ 200 U/L）で、RS-の被験者での治療反応の状況を Table 6-3 に示した。A536-05 試験では、前治療として ESA の治療歴がある、又はベースライン時の sEPO 値が 200 U/L を超える被験者は、8 例組み入れられた。そのうち、5 例の被験者が HTB で、3 例の被験者が LTB であった。HTB 患者 5 例中 4 例で赤血球輸血量が 4 単位以上の減少を示し、LTB 患者の全 3 例で、赤血球輸血がない状態で 8 週間の平均 Hgb 値がベースライン値から 1.5 g/dL 以上上昇した。A536-05 試験に組み入れられた ESA 治療に不応、不耐容又は不適格で、かつ RS-の被験者の多くで、luspatercept 投与による有効性が認められた。

Table 2.5-1: Summary of Erythroid Response (ITT Population): A536-05 Study

Parameter	LTB (N = 50) n (%)	HTB (N = 25) n (%)	Total (N = 75) n (%)
Erythroid Response 1 [a]			
n (%)	40 (80.0)	21 (84.0)	61 (81.3)
95% CI[b]	(66.3, 90.0)	(63.9, 95.5)	(70.7, 89.4)
Erythroid Response 2 (mean values)[c]			
n (%)	40 (80.0)	20 (80.0)	60 (80.0)
95% CI[b]	(66.3, 90.0)	(59.3, 93.2)	(69.2, 88.4)

CI = confidence interval; HTB = high transfusion burden; ITT = intent-to-treat; LTB = low transfusion burden; N = number of subjects overall; n = number of subjects; RBC = red blood cell

[a] Defined as the proportion of patients for whom the mean of all hemoglobin values from baseline during any rolling 8-week increased ≥ 1.5 g/dL in the absence of transfusion for LTB patients, or a reduction by ≥ 4 units or ≥ 50% of units of RBCs transfusion over any rolling 8-week window for HTB patients.

Approved v2.0

[b] 95% CI is the exact 95% CI based on the binomial distribution.
c Defined as the proportion of patients for whom the mean of all hemoglobin values from baseline during any rolling 8-week increased ≥ 1.5 g/dL in the absence of transfusion for LTB patients, or a reduction by ≥ 4 units of RBCs transfusion over any rolling 8-week window for HTB patients.
Source: A536-05 Final CSR Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.2.3

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳、解析対象集団及び観察期間

3.1.1.1 MDS-001 試験

本試験に 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）にランダム割り付けした（Table 3.1.1.1-1）。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）。全被験者の 85%超（luspatercept 群: 83.7%、プラセボ群: 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 群がプラセボ群よりも高かった（luspatercept 群: 54.2%、プラセボ群: 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 群の方がプラセボ群よりも低かった（luspatercept 群: 48.4%、プラセボ群: 65.8%）。

なお、MDS-001 試験の Final CSR のデータカットオフ日とした 2020 年 11 月 26 日の最終被験者の最終来院（LSLV）時点で、すべての被験者は本試験を中止又は完了するか、長期追跡調査試験である LTFU-001 試験に移行した。luspatercept 群の 29 例（19.0%）は LTFU-001 試験で投与を継続した。プラセボ群に割り付けられた被験者で LTFU-001 試験で投与を継続した被験者はいなかった。

本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（luspatercept 群: 153 例、プラセボ群: 76 例）。

Table 3.1.1.1-1: Subject Disposition (ITT Population): MDS-001 Study

Disposition Parameter	Number (%) of Subjects		
	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)	Total (N = 229)
Number of Subjects Who Completed 24 Weeks of Treatment	128 (83.7)	68 (89.5)	196 (85.6)
Number of Subjects Who Completed 48 Weeks of Treatment	83 (54.2)	12 (15.8)	95 (41.5)
Number of Subjects Who Discontinued IP	153 (100.0)	76 (100.0)	229 (100.0)
Primary Reasons for IP Discontinuation			
Lack of Efficacy	74 (48.4)	50 (65.8)	124 (54.1)
Transition to Rollover Protocol[a]	29 (19.0)	0	29 (12.7)
Withdrawal by Subject	18 (11.8)	10 (13.2)	28 (12.2)

Approved v2.0

Table 3.1.1.1-1: Subject Disposition (ITT Population): MDS-001 Study

Disposition Parameter	Number (%) of Subjects		
	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)	Total (N = 229)
Adverse Event[b]	16 (10.5)	4 (5.3)	20 (8.7)
Progressive Disease[c]	8 (5.2)	2 (2.6)	10 (4.4)
Protocol Violation	2 (1.3)	0	2 (0.9)
Other[d]	6 (3.9)	10 (13.2)	16 (7.0)
Number of Subjects Who Completed the Study	4 (2.6)	12 (15.8)	16 (7.0)
Number of Subjects Who Discontinued From the Study	149 (97.4)	64 (84.2)	213 (93.0)
Primary Reasons for Study Discontinuation			
Transition to Rollover Protocol[e]	52 (34.0)	21 (27.6)	73 (31.9)
Death	45 (29.4)	24 (31.6)	69 (30.1)
Withdrawal by Subject	35 (22.9)	13 (17.1)	48 (21.0)
Lost to Follow-up	5 (3.3)	1 (1.3)	6 (2.6)
Other[f]	12 (7.8)	5 (6.6)	17 (7.4)

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; IP = investigational product; ITT = intent-to-treat; MDS = myelodysplastic syndromes; TEAE = treatment-emergent adverse event

[a] These subjects continued treatment under the rollover protocol (Celgene-sponsored Study ACE-536-LTFU-001).
[b] Not equivalent to TEAEs leading to discontinuation as AE may not have been the primary reason for discontinuation, and progressive disease (which could be a TEAE leading to discontinuation) was categorized separately for the purposes of disposition.
[c] Progression to high-risk MDS or to acute myeloid leukemia.
[d] Other reasons for IP discontinuation in the luspatercept and placebo treatment groups included investigator's decision (n = 2 and 2, respectively), lack of efficacy (n = 1 and 2, respectively), plan to receive drug commercially (n = 1 and 0, respectively), subject decision (n = 1 and 0, respectively), and pre-existing condition precluding continued dosing following protocol amendment (n = 1 and 0, respectively). Additionally, 6 subjects in the placebo treatment group discontinued IP when they were found to be receiving placebo after study unblinding.
[e] Rollover protocol: Celgene-sponsored Study ACE-536-LTFU-001.
[f] Other reasons for study discontinuation in the luspatercept and placebo treatment groups included not transitioned to rollover protocol (n = 8 and 2, respectively), withdrawn consent (n = 2 and 2, respectively), Sponsor decision (n = 1 and 0, respectively), logistical reasons due to COVID-19 (n = 0 and 1, respectively), and worsening of existing clinical condition (n = 1 and 0, respectively).
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.1.1.2.d, Table 14.1.3.1.d, Listing 16.2.1.3.d

3.1.1.2 MDS-002 試験

データカットオフ日（2022 年 8 月 31 日）時点で、本試験に 356 例（luspatercept 群: 178 例、エポエチンアルファ群: 178 例）がランダム割り付けされた。エポエチンアルファ群に割り付けられた 2 例の被験者は初回投与前に同意を撤回したため、354 例（luspatercept 群: 178 例、エポエチンアルファ群: 176 例）に治験薬が投与された。

Approved v2.0

luspatercept 群の投与期間の中央値は、エポエチンアルファ群と比較して長かった（luspatercept 群: 41.6 週、エポエチンアルファ群: 27.0 週）。治験薬投与を継続した被験者の割合は、luspatercept 群（56.2%）の方がエポエチンアルファ群（40.3%）よりも高かった。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（15.7%）の方がエポエチンアルファ群（32.4%）よりも低かった。

中間解析時点で、301 例が（luspatercept 群: 147 例、エポエチンアルファ群: 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（臨床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、luspatercept 群: 178 例、エポエチンアルファ群: 178 例）を対象に実施した。

Table 3.1.1.2-1: Subject Disposition (ITT Population): MDS-002 Study

Parameter	Luspatercept (N=178) n (%)	Epoetin Alfa (N=178) n (%)	Total (N=356) n (%)
Treatment Period			
Total Number of Subjects Treated	**178**	**176**	**354**
Number of Subjects on Treatment [a]	**100 (56.2)**	**71 (40.3)**	**171 (48.3)**
Number of Subjects Discontinued from Treatment [a]	**78 (43.8)**	**105 (59.7)**	**183 (51.7)**
Subject's Status for the Treatment Period [a]			
Death	11 (6.2)	11 (6.3)	22 (6.2)
Adverse Event	8 (4.5)	4 (2.3)	12 (3.4)
Progressive Disease	7 (3.9)	7 (4.0)	14 (4.0)
Lack of Efficacy	28 (15.7)	57 (32.4)	85 (24.0)
Withdrawal by Subject	11 (6.2)	12 (6.8)	23 (6.5)
Study Terminated By Sponsor	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)
Protocol Deviation	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Physician Decision	3 (1.7)	5 (2.8)	8 (2.3)
Other	8 (4.5)	7 (4.0)	15 (4.2)
Discontinuation Reason Related to COVID-19 Pandemic [a, b]			
Yes	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
No	70 (39.3)	99 (56.3)	169 (47.7)
Unknown	4 (2.2)	0	4 (1.1)
Missing	3 (1.7)	5 (2.8)	8 (2.3)
Follow-up Periods			
Number of Subjects Continued to 42-Day Follow-up [c]	**46 (25.8)**	**76 (42.7)**	**122 (34.3)**
Subject's Status for 42-Day Follow-up Period [c]			

Approved v2.0

Table 3.1.1.2-1: Subject Disposition (ITT Population): MDS-002 Study

Parameter	Luspatercept (N=178) n (%)	Epoetin Alfa (N=178) n (%)	Total (N=356) n (%)
Completed	39 (21.9)	59 (33.1)	98 (27.5)
Death	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Withdrawal by Subject	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Protocol Deviation	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Physician Decision	0	4 (2.2)	4 (1.1)
Other	4 (2.2)	2 (1.1)	6 (1.7)
Alternative Treatment	2 (1.1)	6 (3.4)	8 (2.2)
Discontinuation Reason Related to COVID-19 Pandemic [b, c]			
No	4 (2.2)	12 (6.7)	16 (4.5)
Unknown	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Missing	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
Number of Subjects Continued to Long-term Follow-up [c]	**46 (25.8)**	**71 (39.9)**	**117 (32.9)**
Subject's Status for Long-term Follow-up Period[c]			
Death	16 (9.0)	18 (10.1)	34 (9.6)
Withdrawal by Subject	4 (2.2)	7 (3.9)	11 (3.1)
Lost to Follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Other	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
Discontinuation Reason Related to COVID-19 Pandemic [b, c]			
No	18 (10.1)	29 (16.3)	47 (13.2)
Unknown	2 (1.1)	0	2 (0.6)
Missing	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Entire Study			
Number of Subjects Discontinued from Study [c]	**54 (30.3)**	**63 (35.4)**	**117 (32.9)**
Primary Reason for Study Discontinuation [c]			
Death	32 (18.0)	32 (18.0)	64 (18.0)
Adverse Event	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Withdrawal by Subject	13 (7.3)	20 (11.2)	33 (9.3)
Lost to Follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Study Terminated By Sponsor	6 (3.4)	3 (1.7)	9 (2.5)
Physician Decision	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.8)
Other	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
Transition To Commercially Available Treatment	0	2 (1.1)	2 (0.6)

Approved v2.0

COVID-19 = coronavirus disease 2019; ITT = intent-to-treat

[a] Percentages are based on Safety population.
[b] Discontinuation Reason Related to COVID-19 Pandemic were completed for events that occurred after Nov 2019.
[c] Percentages are based on ITT population.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.1.2

3.1.1.3 MDS-003 試験

MDS-003 試験には 21 例の被験者が組み入れられ、すべての被験者に luspatercept が投与された。データカットオフ日（2022 年 7 月 1 日）時点で luspatercept の投与期間の中央値は、48.0 週（範囲: 3.0～147.4 週）で、24 週の投与を終えた被験者の割合は 81.0%（17 例）、48 週の投与を終えた被験者の割合は 47.6%（10 例）であった。

データカットオフ日時点で 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。

本試験に組み入れられた 21 例を ITT 集団とした。

Table 3.1.1.3-1: Subject Disposition (ITT Population): MDS-003 Study

Disposition Parameter	Luspatercept (N = 21) n (%)
Number of Subjects Discontinued from Treatment[a]	9 (42.9)
Adverse event	2 (9.5)
Progressive Disease	5 (23.8)
Lack of Efficacy	1 (4.8)
Protocol Deviation	1 (4.8)
Number of Subjects Completed 42-day follow-up[b]	9 (42.9)
Number of Subjects Discontinued from 42-day follow-up[b]	0
Number of Subjects Completed long-term follow-up[b]	0
Number of Subjects Discontinued from long-term follow-up[b]	3 (14.3)
Withdrawal by Subject	3 (14.3)

ITT = intent-to-treat

[a] Percentages are based on Safety population.
[b] Percentages are based on ITT population.
Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.1.1.2

Approved v2.0

3.1.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

3.1.2.1 MDS-001 試験

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を Table 3.1.2.1-1 及び Table 3.1.2.1-2 に示す。

ベースライン時の被験者の人口統計学的特性は、投与群間で概ね均衡していた。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。被験者の大部分（62.9%）は男性であった。

MDS の病型は、いずれの投与群でも大部分の被験者は WHO 分類 2008 年に基づき「多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（RCMD）」と診断され、両投与群でその割合は均衡していた（luspatercept 群: 94.8%、プラセボ群: 97.4%）。MDS と診断されてからの期間の中央値は、luspatercept 群の方がプラセボ群より長かったが（luspatercept 群: 44.0 ヵ月、プラセボ群: 36.1 ヵ月）、期間のカテゴリー別（2 年以内、2 年超～5 年以内、5 年超）での被験者の割合は両投与群でほぼ同様であった。被験者の約 75%が本試験登録の 2 年超前に MDS と診断されていた。ベースライン時の sEPO 値は、両投与群で概ね均衡していた。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。MDS のリスク分類について、IPSS-R で Very Low/Low 又は Intermediate のカテゴリーに分類された被験者の割合は、投与群間で大きな違いはなかった。全体では被験者の 83%が IPSS-R で Very Low/Low リスク群に分類された。IPSS-R で Very Low/Low リスク群に分類された 190 例のうち、24 例は Very Low、166 例は Low であった。

すべての被験者が MDS 関連貧血の管理のために赤血球輸血を受けていた。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かった。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、両投与群とも 5.0 単位であった。いずれの投与群も、ベースライン時の赤血球輸血量（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）が 6 単位以上であった被験者は約 43%であった。ベースライン時の平均 Hgb 値は luspatercept 群で 7.7 g/dL、プラセボ群で 7.6 g/dL であった。

Table 3.1.2.1-1: Demographic Characteristics (ITT Population): MDS-001 Study

Demographic Characteristic	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)	Total (N = 229)
Age[a] (Years)			
Mean (SD)	70.5 (8.68)	70.7 (10.88)	70.6 (9.44)
Median (Min, Max)	71.0 (40, 95)	72.0 (26, 91)	71.0 (26, 95)
Age Category (Years), n (%)			
≤ 64	29 (19.0)	16 (21.1)	45 (19.7)
65 - 74	72 (47.1)	29 (38.2)	101 (44.1)
≥ 75	52 (34.0)	31 (40.8)	83 (36.2)

Approved v2.0

Table 3.1.2.1-1: Demographic Characteristics (ITT Population): MDS-001 Study

Demographic Characteristic	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)	Total (N = 229)
Gender, n (%)			
Male	94 (61.4)	50 (65.8)	144 (62.9)
Female	59 (38.6)	26 (34.2)	85 (37.1)
Race, n (%)			
Black or African American	1 (0.7)	0	1 (0.4)
White	107 (69.9)	51 (67.1)	158 (69.0)
Not Collected or Reported	44 (28.8)	24 (31.6)	68 (29.7)
Other	1 (0.7)	1 (1.3)	2 (0.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (2.0)	4 (5.3)	7 (3.1)
Not Hispanic or Latino	115 (75.2)	52 (68.4)	167 (72.9)
Not Reported	35 (22.9)	20 (26.3)	55 (24.0)
Weight (kg)			
Mean (SD)	76.2 (15.07)	77.4 (15.78)	76.6 (15.29)
Median (Min, Max)	76.0 (46, 124)	75.0 (51, 153)	76.0 (46, 153)
Weight Category (kg), n (%)			
< 70	53 (34.6)	24 (31.6)	77 (33.6)
70 to < 85	56 (36.6)	32 (42.1)	88 (38.4)
85 to < 100	32 (20.9)	14 (18.4)	46 (20.1)
≥ 100	12 (7.8)	6 (7.9)	18 (7.9)
BMI[b] (kg/m^2)			
n	152	75	227
Mean (SD)	26.6 (4.19)	27.0 (4.58)	26.7 (4.32)
Median (Min, Max)	26.2 (17, 40)	27.1 (20, 48)	26.6 (17, 48)

BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation

[a] Age was calculated based on the informed consent signing date.
[b] Body mass index was calculated as weight (kg)/[height (m)]^2.
Source: MDS-001 Interim CSR, Final CSR Table 14.1.2.1

Approved v2.0

Table 3.1.2.1-2: Baseline Disease Characteristics (ITT Population): MDS-001 Study

Baseline Characteristic	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)	Total (N = 229)
Time Since Original MDS Diagnosis[a] (Months)			
Mean (SD)	57.8 (56.59)	52.7 (42.29)	56.1 (52.24)
Median (Min, Max)	44.0 (3, 421)	36.1 (4, 193)	41.8 (3, 421)
Time Since Original MDS Diagnosis Categories[a], n (%)			
≤ 2 Years	40 (26.1)	19 (25.0)	59 (25.8)
> 2 to 5 Years	62 (40.5)	34 (44.7)	96 (41.9)
> 5 Years	51 (33.3)	23 (30.3)	74 (32.3)
Ring Sideroblasts, n (%)			
≥ 15%	153 (100.0)	76 (100.0)	229 (100.0)
MDS WHO Classification, n (%)			
MDS RARS	7 (4.6)	2 (2.6)	9 (3.9)
MDS RCMD[b]	145 (94.8)	74 (97.4)	219 (95.6)
Other[c]	1 (0.7)	0	1 (0.4)
IPSS-R Classification Risk Category, n (%)			
Very Low, Low	127 (83.0)	63 (82.9)	190 (83.0)
Very Low	18 (11.8)	6 (7.9)	24 (10.5)
Low	109 (71.2)	57 (75.0)	166 (72.5)
Intermediate	25 (16.3)	13 (17.1)	38 (16.6)
High	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Serum EPO[d] (U/L)			
n	152	76	228
Mean (SD)	279.6 (361.33)	284.5 (433.84)	281.2 (386.05)
Median (Min, Max)	156.9 (12, 2454)	130.8 (29, 2760)	153.2 (12, 2760)
Serum EPO (U/L) Categories[d], n (%)			
< 100	51 (33.3)	31 (40.8)	82 (35.8)
100 to < 200	37 (24.2)	19 (25.0)	56 (24.5)
200 to 500	43 (28.1)	15 (19.7)	58 (25.3)
> 500	21 (13.7)	11 (14.5)	32 (14.0)
Missing	1 (0.7)	0	1 (0.4)
SF3B1, n (%)			
Mutated	141 (92.2)	65 (85.5)	206 (90.0)
Non-mutated	12 (7.8)	10 (13.2)	22 (9.6)

Approved v2.0

Table 3.1.2.1-2: Baseline Disease Characteristics (ITT Population): MDS-001 Study

Baseline Characteristic	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)	Total (N = 229)
Missing	0	1 (1.3)	1 (0.4)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	54 (35.3)	33 (43.4)	87 (38.0)
1	91 (59.5)	32 (42.1)	123 (53.7)
2	8 (5.2)	11 (14.5)	19 (8.3)
Baseline Transfusion Burden			
RBC Transfusions/8 Weeks Over 16 Weeks			
Mean (SD)	5.5 (2.76)	5.8 (2.95)	5.6 (2.82)
Median (Min, Max)	5.0 (1, 15)	5.0 (2, 20)	5.0 (1, 20)
RBC Transfusions/8 Weeks Over 16 Weeks Categories, n (%)			
≥ 6 Units	66 (43.1)	33 (43.4)	99 (43.2)
< 6 Units	87 (56.9)	43 (56.6)	130 (56.8)
≥ 4 and < 6 Units	41 (26.8)	23 (30.3)	64 (27.9)
< 4 Units	46 (30.1)	20 (26.3)	66 (28.8)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EPO = erythropoietin; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent-to-treat; max = maximum; MDS = myelodysplastic syndromes; MDS-RS = myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts; min = minimum; RARS = refractory anemia with ring sideroblasts; RBC = red blood cell; RCMD = refractory cytopenia with multilineage dysplasia; RCMD-RS = refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts; SD = standard deviation; SF3B1 = splicing factor 3B subunit 1; WHO = World Health Organization

[a] Time since original MDS diagnosis was defined as the number of years from the date of original diagnosis to the date of informed consent.
[b] All subjects were classified as RCMD-RS as they were required to have ring sideroblasts per inclusion criteria.
[c] Locally diagnosed MDS-RS and multilineage dysplasia.
[d] Baseline EPO was defined as the highest EPO value within 35 days of the first dose of the investigational product.
Source: MDS-001 Interim CSR, Final CSR Table 14.1.2.1

3.1.2.2 MDS-002 試験

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を Table 3.1.2.2-1 に示す。ベースライン時の被験者の人口統計学的特性は、投与群間で概ね均衡していた。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。

MDS の病型は、いずれの投与群でも多くの被験者が WHO 分類 2016 年に基づき「環状鉄芽球を伴い多系統に異形成を有する MDS（MDS-RS-MLD）」と診断され、両投与群でその割合は同程度であった（luspatercept 群: 70.2%、エポエチンアルファ群: 65.7%）。MDS と診断されてからの期間の中央値は、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群より長かった（luspatercept 群: 8.02 ヵ月、エポエチンアルファ群: 5.17 ヵ月）。75%の被験者が MDS と診断されてから 2 年以内であった。MDS の

Approved v2.0

リスク分類も概ね両投与群間で均衡しており、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、両投与群で概ね均衡していた。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。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投与群ともに 3.0 単位であった。

Table 3.1.2.2-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): MDS-002 Study

	Luspatercept (N=178)	Epoetin Alfa (N=178)	Total (N=356)
Age (years) [a]			
Median	74.0	75.0	74.0
Min Max	46.0, 93.0	33.0, 91.0	33.0, 93.0
≤ 64, n (%)	27 (15.2)	23 (12.9)	50 (14.0)
65-74, n (%)	65 (36.5)	65 (36.5)	130 (36.5)
≥ 75, n (%)	86 (48.3)	90 (50.6)	176 (49.4)
Gender - n (%)			
Male	107 (60.1)	91 (51.1)	198 (55.6)
Female	71 (39.9)	87 (48.9)	158 (44.4)
Race - n (%)			
Asian	19 (10.7)	24 (13.5)	43 (12.1)
Black or African American	2 (1.1)	0	2 (0.6)
White	142 (79.8)	141 (79.2)	283 (79.5)
Not Collected or Unknown	15 (8.4)	13 (7.3)	28 (7.9)
Median Height (cm)	166.6	165.0	165.0
n	173	178	351
Min, Max	140.7, 190.0	124.4, 191.4	124.4, 191.4
Median Weight (kg)	73.0	70.0	70.2
Min, Max	33.0, 122.8	32.0, 127.0	32.0, 127.0
Median BMI (kg/m^2) [b]	25.5	25.4	25.4
n	173	178	351
Min, Max	14.8, 41.9	15.3, 43.5	14.8, 43.5
Regions			
US	8 (4.5)	9 (5.1)	17 (4.8)
Non-US	170 (95.5)	169 (94.9)	339 (95.2)
Regions [c]			
North America	14 (7.9)	14 (7.9)	28 (7.9)

Approved v2.0

Table 3.1.2.2-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): MDS-002 Study

	Luspatercept (N=178)	Epoetin Alfa (N=178)	Total (N=356)
Europe	108 (60.7)	106 (59.6)	214 (60.1)
Asia	16 (9.0)	22 (12.4)	38 (10.7)
Rest of World	40 (22.5)	36 (20.2)	76 (21.3)
Baseline Transfusion Burden (pRBC units) - n (%) [d]			
< 4	114 (64.0)	109 (61.2)	223 (62.6)
= 2	80 (44.9)	79 (44.4)	159 (44.7)
≥ 4	64 (36.0)	69 (38.8)	133 (37.4)
Mean (SD)	3.1 (1.49)	3.3 (1.76)	3.2 (1.63)
Median (Min, Max)	3.0 (1, 10)	3.0 (0, 14)	3.0 (0, 14)
MDS Classification WHO 2016 at Baseline - n (%)			
MDS-SLD	1 (0.6)	4 (2.2)	5 (1.4)
MDS-MLD	49 (27.5)	46 (25.8)	95 (26.7)
MDS-RS-SLD	2 (1.1)	6 (3.4)	8 (2.2)
MDS-RS-MLD	125 (70.2)	117 (65.7)	242 (68.0)
MDS/MPN-RS-T	1 (0.6)	4 (2.2)	5 (1.4)
Missing	0	1 (0.6)	1 (0.3)
IPSS-R Risk Classification at Baseline - n (%)			
Very Low	16 (9.0)	17 (9.6)	33 (9.3)
Low	126 (70.8)	131 (73.6)	257 (72.2)
Intermediate	34 (19.1)	28 (15.7)	62 (17.4)
Other [e]	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Missing [f]	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)
ECOG Performance Status- n (%)			
0	72 (40.4)	67 (37.6)	139 (39.0)
1	102 (57.3)	93 (52.2)	195 (54.8)
2	4 (2.2)	18 (10.1)	22 (6.2)
Time Since Original MDS Diagnosis (years) - n (%) [g,h]			
≤ 1	100 (56.2)	120 (67.4)	220 (61.8)
> 1 to ≤ 2	26 (14.6)	21 (11.8)	47 (13.2)
> 2 to ≤ 5	30 (16.9)	22 (12.4)	52 (14.6)
> 5	22 (12.4)	15 (8.4)	37 (10.4)
Median mo. [g,h]	8.02	5.17	6.21

Approved v2.0

Table 3.1.2.2-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): MDS-002 Study

	Luspatercept (N=178)	Epoetin Alfa (N=178)	Total (N=356)
Min, Max	-0.4, 243.1	-0.3, 171.6	-0.4, 243.1
Ring Sideroblasts Status (per WHO criteria) - n (%)			
RS+	130 (73.0)	128 (71.9)	258 (72.5)
RS-	48 (27.0)	49 (27.5)	97 (27.2)
Missing [i]	0	1 (0.6)	1 (0.3)
SF3B1 Mutation Status - n (%)			
Mutated	111 (62.4)	99 (55.6)	210 (59.0)
Non-mutated	65 (36.5)	72 (40.4)	137 (38.5)
Missing	2 (1.1)	7 (3.9)	9 (2.5)
Serum EPO (U/L) - n (%)			
≤ 200	141 (79.2)	141 (79.2)	282 (79.2)
≤ 100	100 (56.2)	103 (57.9)	203 (57.0)
> 100 and ≤ 200	41 (23.0)	38 (21.3)	79 (22.2)
> 200 to < 500 [j]	37 (20.8)	37 (20.8)	74 (20.8)
Median Serum EPO (U/L)	78.710	85.910	84.460
Min, Max	7.80, 495.77	4.61, 462.53	4.61, 495.77

BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EPO = erythropoietin; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent-to-treat; max = maximum; MDS = myelodysplastic syndromes; MDS-MLD = myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis; MDS-RS = myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts; MDS-RS-MLD = myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasias; MDS-RS-SLD = myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia; min = minimum; MDS-SLD = myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia; pRBC = packed red blood cell; RARS = refractory anemia with ring sideroblasts; RBC = red blood cell; RS = ring sideroblast; SD = standard deviation; sEPO = serum erythropoietin; SF3B1 = splicing factor 3B subunit 1; WHO = World Health Organization

[a] Age (years) = (Informed consent date – date of birth + 1)/365.25, then truncating.

[b] BMI (kg/m^2) = baseline weight (kg) / [height (m^2)]

[c] North America: Canada, US; Europe: Austria, Belgium, Czech Republic, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Lithuania, Netherlands, Poland, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, Ukraine, UK; Asia: Japan, Korea, Taiwan. Rest of World: Israel, Russia, Turkey, Australia

[d] Baseline transfusion burden: the number of RBC units received 8 weeks prior to or on the first dose date. 1 subject in the epoetin alfa arm did not have a prior transfusion history at baseline. This subject had received a prior transfusion of 2 pRBC units, but it was out of the 16-week window prior to randomization.

[e] For 1 subject in the luspatercept arm, the central pathology lab confirmed the subject's MDS diagnosis with an IPSS-R risk score of intermediate at screening. At the next bone marrow assessment, the central lab sent the report with an IPSS-R score of high, confirmed that the high score was at screening as well, and acknowledged the mistake.

[f] IPSS-R risk score is based on 5 parameters. For 3 subjects (1 in the luspatercept arm and 2 in the epoetin alfa arm), 1 of the 5 parameters (cytogenetic score), yielded no results; therefore, the risk score could not be calculated.

Approved v2.0

[g] The number of months from the date of original diagnosis to the date of informed consent.
[h] The MDS diagnosis was made using the screening bone marrow evaluation for 2 subjects.1 subject had an original diagnosis date 28-Apr-2021 and an ICF date 23-Apr-2021. 1 subject had an original diagnosis date 15-Jul-2021 and an ICF date 07-Jul-2021.
[i] 1 subject in the epoetin arm had a missing RS assessment. This subject had a bone marrow biopsy assessed by central lab with the diagnosis MDS-MLD; RS status was not provided. This subject was included in the ITT analyses as missing RS status. This subject was not included in the subgroup analyses by RS status.
[j] Per protocol, all subjects had sEPO levels < 500 U/L.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.1.4 , Table 14.1.5, Table 14.1.6

3.1.2.3 MDS-003 試験

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を Table 3.1.2.3-1 に示す。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 の病型は、WHO 分類 2017 年に基づき、「多系統に異形成を有する MDS」と診断された被験者が約 38%、MDS-RS-MLD と診断された被験者が約 62%であった。MDS-003 試験では、del (5q)細胞遺伝学的異常を伴う MDS 患者を組入れ対象に含めたが、該当する被験者の組入れはなかった。

MDS と診断されてからの期間の中央値は約 9.7 ヵ月であり、約 76%の被験者が MDS と診断されてから 2 年以内であった。MDS のリスク分類は、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。

Table 3.1.2.3-1: Demographic and Baseline Disease Characteristics (ITT population): MDS-003 Study

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Age[a] (Years)	
Mean (SD)	74.5 (8.47)
Median (Min, Max)	75.0 (57, 91)
Age Category (Years), n (%)	
≤ 64	2 (9.5)
65 - 74	8 (38.1)
≥ 75	11 (52.4)
Gender, n (%)	
Male	13 (61.9)
Female	8 (38.1)
Race, n (%)	
Asian (Japanese)	21 (100.0)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino (Japanese)	21 (100.0)
Weight (kg)	

Approved v2.0

Table 3.1.2.3-1: Demographic and Baseline Disease Characteristics (ITT population): MDS-003 Study

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Mean (SD)	61.86 (7.839)
Median (Min, Max)	61.70 (48.8, 87.9)
Weight Category (kg), n (%)	
< 70	20 (95.2)
85 to < 100	1 (4.8)
BMI[b] (kg/m^2)	
Mean (SD)	23.901 (2.3632)
Median (Min, Max)	23.006 (19.83, 30.17)
Time Since Original MDS Diagnosis[c] (months)	
Mean (SD)	26.21 (43.837)
Median (Min, Max)	9.72 (0.0, 164.5)
Time Since Original MDS Diagnosis[d] Categories, n (%)	
≤ 1 year	11 (52.4)
> 1 to ≤ 2 years	5 (23.8)
> 2 to ≤ 5 years	3 (14.3)
> 5 years	2 (9.5)
Ring Sideroblasts Status, n (%)	
RS+	13 (61.9)
RS−	8 (38.1)
MDS Classification by Central Review, n (%)	
MDS-MLD (according to WHO 2017)	8 (38.1)
MDS-RS-MLD (according to WHO 2017)	13 (61.9)
IPSS-R Classification by Central Review, n (%)	21 (100.0)
Low	15 (71.4)
Intermediate	5 (23.8)
Missing	1 (4.8)
SF3B1, n (%)	
Mutated	10 (47.6)
Non-mutated	11 (52.4)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	18 (85.7)
1	3 (14.3)
Serum EPO (U/L) (Categorized), n (%)	

Approved v2.0

Table 3.1.2.3-1: Demographic and Baseline Disease Characteristics (ITT population): MDS-003 Study

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Category 1	
≤ 200	14 (66.7)
> 200	7 (33.3)
Category 2	
≤ 500	17 (81.0)
> 500	4 (19.0)
Serum EPO (U/L)	
Mean (SD)	384.520 (685.2088)
Median (Min, Max)	86.490 (28.94, 2917.16)

BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EPO = erythropoietin; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent-to-treat; max = maximum; MDS = myelodysplastic syndromes; MDS-MLD = myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis; MDS-RS = myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts; MDS-RS-MLD = myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasias; MDS-RS-SLD = myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia; min = minimum; MDS-SLD = myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia; pRBC = packed red blood cell; RARS = refractory anemia with ring sideroblasts; RBC = red blood cell; RS = ring sideroblast; SD = standard deviation; EPO = Erythropoietin; SF3B1 = splicing factor 3B subunit 1; WHO = World Health Organization

[a] Age (years) = (Informed consent date – date of birth + 1)/365.25, then truncating.
[b] BMI (kg/m^2) = baseline weight (kg) / [height (m)^2].
[c] Time since original MDS diagnosis (months) = (Informed consent date – date of diagnosis + 1)/30.4375, then truncating.
[d] Time since original MDS diagnosis (years) = (Informed consent date – date of diagnosis + 1)/365.25, then truncating.

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2, Table 14.1.2.3

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 赤血球輸血非依存性

3.2.1.1 8 週間以上の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、luspatercept 群で 37.91%、プラセボ群で 13.16%であった（Table 3.2.1.1-1）。luspatercept 投与により、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が認められた［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］。Week 1～Week 48 の期間で 8 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く［オッズ比: 5.306（95% CI: 2.526～11.146）、リスク差: 29.55%（95% CI: 18.73～40.36）、$p < 0.0001$、CMH 検定］、主要評価項目の頑健性が示された。なお、A536-03 試験／A536-05 試験で、8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は、

Approved v2.0

luspatercept 1.0 mg/kg 以上の投与を受けた被験者の方が 1.0 mg/kg 未満の投与を受けた被験者より一貫して高かった。さらに、A536-03 試験／A536-05 試験から抽出した MDS-001 試験と疾患特性が類似した集団である第 2 相 MDS-001 類似集団での 8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は、32.1%（Week 1～Week 24）及び 35.7%（Week 1～Week 48）であり、MDS-001 試験の luspatercept 群の治療反応を示した被験者の割合と一貫していた。

MDS-002 試験で、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、luspatercept 群で 78.2%（115/147 例）、エポエチンアルファ群で 63.0%（97/154 例）であり、エポエチンアルファ群に比して luspatercept 群の治療反応割合は高かった（Table 3.2.1.1-2）。

Approved v2.0

Table 3.2.1.1-1: Red Blood Cell Transfusion Independence ≥ 8 weeks (TD Population): MDS-001 Study, Phase 2 Studies (< 1.0 mg/kg/≥ 1.0 mg/kg, MDS-001-like) (2L TD)

	Phase 3 Study: MDS-001		Phase 2 Studies: A536-03/05		
Parameter	**Luspatercept (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**	**Luspatercept < 1.0 mg/kg (N = 10)**	**Luspatercept ≥ 1.0 mg/kg (N = 64)**	**Luspatercept ≥ 1.0 mg/kg "MDS-001-like" (N = 28)**
Primary Endpoint					
RBC-TI for ≥ 8 weeks (Week 1 to Week 24)					
Number of Responders[a]	58	10	3	26	9
Response Rate[b] (%) (95% CI)	37.91 (30.20, 46.10)	13.16 (6.49, 22.87)	30.0 (6.67, 65.25)	40.6 (28.51, 53.63)	32.1 (15.88, 52.35)
Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)					
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value[c]	24.56 (14.48, 34.64) p < 0.0001		-		
Odds Ratio (95% CI)[c]	5.065 (2.278, 11.259)		-		
Secondary Efficacy Endpoints					
RBC-TI for ≥ 8 weeks (Week 1 to Week 48)					
Number of Responders[d]	69	12	3	27	10
Response Rate[e] (%) (95% CI)	45.10 (37.05, 53.34)	15.79 (8.43, 25.96)	30.0 (6.67, 65.25)	42.2 (29.94, 55.18)	35.7 (18.64, 55.93)
Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)					
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value[c]	29.55 (18.73, 40.36) p < 0.0001		-		
Odds Ratio (95% CI)[c]	5.306 (2.526, 11.146)		-		

CI = confidence interval; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent-to-treat; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; vs = versus

[a] Response defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 56-day (8-week) period (ie, Days 1 to 56, Days 2 to 57, Days 3 to 58, etc.) during the Primary Phase of the Treatment Period (first 24 weeks of double-blind treatment).

Approved v2.0

[b] Calculated using the number of responders divided by the number of subjects (responders + nonresponders) for each treatment × 100. Subjects who discontinued from the Primary Phase of the Treatment Period without achieving at least 56 consecutive days (8 weeks) of RBC-TI were counted as nonresponders.
[c] CMH 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).
[d] Response defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 56-day (8-week) period (ie, Days 1 to 56, Days 2 to 57, Days 3 to 58, etc.) during Week 1 to Week 48.
[e] Calculated using the number of responders divided by the number of subjects (responders + nonresponders) for each treatment × 100. Subjects who discontinued from the study prior to Week 48 without achieving at least 56 consecutive days of RBC-TI were counted as nonresponders.
Source: MDS-001 Interim CSR, Final CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, 2L TD ISE Table 14.2.1, Table 14.2.2

Approved v2.0

Table 3.2.1.1-2: Red Blood Cell Transfusion Independence ≥ 8 weeks (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)

Parameter	Luspatercept (N=147)[a]	Epoetin Alfa (N=154)[a]
Other Secondary Efficacy Endpoints		
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; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; ITT = intent-to-treat; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; pRBC = packed red blood cell; RS = ring sideroblast; sEPO = serum erythropoietin

[a] The analysis population is subjects who completed 169 days (24 weeks) of treatment or discontinued early.
[b] Based on CMH test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L). 1-sided p-value is presented.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.2.11

3.2.1.2 12 週間以上の赤血球輸血非依存性

MDS-001 試験で重要な副次評価項目とした、12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は、Week 1～Week 24 又は Week 1～Week 48 のいずれの期間で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（Table 3.2.1.2-1）。

- Week 1～Week 48 の期間で 12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合 オッズ比: 4.045（95% CI: 1.827～8.956）、リスク差: 21.37%（95% CI: 11.23～31.51）、p = 0.0003、CMH 検定
- 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 オッズ比: 5.071（95% CI: 2.002～12.844）、リスク差: 20.00%（95% CI: 10.92～29.08）、p = 0.0002、CMH 検定

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 群で統計学的に有意に高く、臨床的に意義のある輸血依存性の改善が認められた［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 3.2.1.2-2）。また、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エポエチンアルファ群に比して luspatercept 群で高く（luspatercept 群: 66.7%、プラセボ群: 46.1%、リスク差: 19.1%）、主要評価項目と一貫して luspatercept による高い治療反応割合が認められた。なお、A536-03 試験／A536-05 試験から抽出した MDS-002 試験と疾患特性が類似した集団である第 2 相 MDS-002 類似集団での、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 63.6%であり、MDS-002 試験から得られた治療反応割合と一貫していた。

Approved v2.0

Table 3.2.1.2-1: Red Blood Cell Transfusion Independence ≥ 12 weeks (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Key Secondary Efficacy Endpoint		
RBC-TI for ≥ 12 weeks (Week 1 to Week 24)		
Number of Responders[a]	43	6
Response Rate[b] (%) (95% CI)	28.10 (21.14, 35.93)	7.89 (2.95, 16.40)
Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)		
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI) [c]	20.00 (10.92, 29.08)	
Odds Ratio (95% CI)[c]	5.071 (2.002, 12.844)	
p-value[c]	0.0002	
RBC-TI for ≥ 12 weeks (Week 1 to Week 48)		
Number of Responders[d]	51	9
Response Rate[e] (%) (95% CI)	33.33 (25.93, 41.40)	11.84 (5.56, 21.29)
Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)		
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI) [c]	21.37 (11.23, 31.51)	
Odds Ratio (95% CI)[c]	4.045 (1.827, 8.956)	
p-value[c]	0.0003	

CI = confidence interval; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; 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; vs = versus

[a] Response defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 84-day (12 week) period (ie, Days 1 to 84, Days 2 to 85, Days 3 to 86, etc.) during the Primary Phase of the Treatment Period (first 24 weeks of double-blind treatment).

[b] Response rate (%) was calculated using the number of responders divided by the number of subjects (responders + nonresponders) for each treatment × 100. Subjects who discontinued from the Primary Phase of the Treatment Period without achieving at least 84 consecutive days of RBC-TI were counted as nonresponders.

[c] CMH 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).

[d] Responses defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive 84-day (12 week) period (ie, Days 1 to 84, Days 2 to 85, Days 3 to 86, etc.) during Week 1 to Week 48.

[e] Response rate (%) was calculated using the number of responders divided by the number of subjects (responders + nonresponders) for each treatment × 100. Subjects who discontinued from the study prior to Week 48 without achieving at least 84 consecutive days of RBC-TI were counted as nonresponders.

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.4

Approved v2.0

Table 3.2.1.2-2: Red Blood Cell Transfusion Independence ≥ 12 weeks (ITT Population): MDS-002 Study , Phase 2 Studies (MDS-002-like) (1L TD)

Parameter	MDS-002[a]		A536-03/05 [b]
	Luspatercept (N=147)	Epoetin Alfa (N=154)	Luspatercept "MDS-002-like" (N=22)
Primary Endpoint			
RBC-TI for ≥ 12 weeks (84 days) with concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL (Week 1 to 24)			
Response Rate (95% CI) [c]	58.5 (50.1, 66.6)	31.2 (24.0, 39.1)	63.6 (40.7, 82.8)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value[d]	26.6 (15.8, 37.4); p < 0.0001		-
Odds Ratio (95% CI) [d]	3.1 (1.9, 5.0)		-
Key Secondary Efficacy Endpoints			
RBC-TI for ≥ 12 weeks (84 days) (Week 1 to 24)			
Response Rate (95% CI) [c]	66.7 (58.4, 74.2)	46.1 (38.1, 54.3)	68.2 (45.1, 86.1)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value[d]	19.1 (8.6, 29.6); p = 0.0002		-
Odds Ratio (95% CI) [d]	2.4 (1.5, 4.0)		-

CI = confidence interval; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; Hgb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; RS = ring sideroblast; 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] Including data collected in the ACE-536-LTFU-001 study for subjects who rolled over from study A536-05.
[c] Response rate is calculated using the number of responders divided by number of subjects in the efficacy analysis.
[d] Common risk difference, Odds ratio and P-value are calculated based on luspatercept and epoetin alfa group from MDS-002. Based on CMH test stratified for average baseline RBC transfusion burden at baseline (<4, ≥4 units), RS 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 14.2.6, 1L TD ISE Table 14.2.1, Table 14.2.5

3.2.1.3 24 週間以上の赤血球輸血非依存性

MDS-002 試験で重要な副次評価項目とした、Week 1～Week 24 の期間で 24 週間にわたる 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 群で統計学的に有意に高く、臨床的に意義のある輸血依存性の改善が認められた［オッズ比: 2.3（95% CI: 1.4～3.8）、リスク差: 17.0%（95% CI: 6.7～27.2）、p = 0.0006、CMH 検定］（Table 3.2.1.3-1）。

Approved v2.0

Table 3.2.1.3-1: Red Blood Cell Transfusion Independence for 24 weeks (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)

Parameter	Luspatercept (N=147)[a]	Epoetin Alfa (N=154)[a]
Key Secondary Efficacy Endpoints		
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)	

CI = confidence interval; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; ITT = intent-to-treat; pRBC = packed red blood cell; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; RS = ring sideroblast; sEPO = serum erythropoietin; TD = transfusion dependent

[a] The analysis population is subjects who completed 169 days (24 weeks) of treatment or discontinued early.
[b] Based on CMH test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L). 1-sided p-value is presented.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.2.2

また、MDS-003 試験では、Week 24、Week 48、Week 72 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）の割合を評価した。いずれの時点でも 81.0%の被験者が RBC-TI を維持していた【MDS-003 Primary CSR Table 14.2.7.1, Table 14.2.7.3, Table 14.2.7.5】。

3.2.1.4 赤血球輸血非依存の持続期間及び到達までの時間

MDS-001 試験で、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。Week 1～Week 24 及び Week 1～Week 48 までに 8 週間以上の治療反応が認められた被験者で、luspatercept 群で最長の治療反応の持続期間の中央値は、30.6 週であった。一方、プラセボ群では 13.6 週又は 18.6 週であった（Table 3.2.1.4-1）。MDS-001 試験での RBC-TI までの期間は、初回投与日から 8 週間以上の RBC-TI を最初に達成した日（すなわち、赤血球輸血を受けていない 8 週間の期間の Day 1 までの期間）と定義した。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【MDS-001 Final CSR Table 14.2.2.1】。Week 1～Week 48 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 2.0 日、プラセボ群では 22.5 日であった【MDS-001 Final CSR Table 14.2.2.2】。また、MDS-001 試験では、初発の RBC-TI までの期間を 2 週ごとの期間別に集計し、治療反応例の多くが反応を達成するまでの期間を検討した。Week 1～Week 24 の期間の治療反応例の 91.4%（53/58 例）が、luspatercept 初回投与から 10 週間以内に治療反応（8 週間以上の RBC-TI の治療反応）を示した【モジュール 5.3.5.3.1 Integrated Summary of Efficacy (2L TD MDS) Supplemental Tables 14.2.6.1】。

Approved v2.0

Table 3.2.1.4-1: Duration of RBC-TI of 8 Weeks or More in Subjects Who Responded (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

Parameter	Luspatercept	Placebo
Other Secondary Efficacy Endpoint		
Subjects with RBC-TI ≥ 8 Weeks During Week 1 to Week 24, n	58	10
Kaplan-Meier Estimates		
Median Duration (Weeks) (95% CI)[a]	30.6 (20.6, 40.6)	13.6 (9.1, 54.9)
Subjects who Maintained Response (Censored), n (%)	6 (10.3)	2 (20.0)
Subjects who Lost Response, n (%)	52 (89.7)	8 (80.0)
Subjects with RBC-TI ≥ 8 Weeks During Week 1 to Week 48, n	69	12
Kaplan-Meier Estimates		
Median Duration (Weeks) (95% CI)[a]	30.6 (20.6, 50.9)	18.6 (10.9, NE)
Subjects who Maintained Response (Censored), n (%)	9 (13.0)	4 (33.3)
Subjects who Lost Response, n (%)	60 (87.0)	8 (66.7)

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

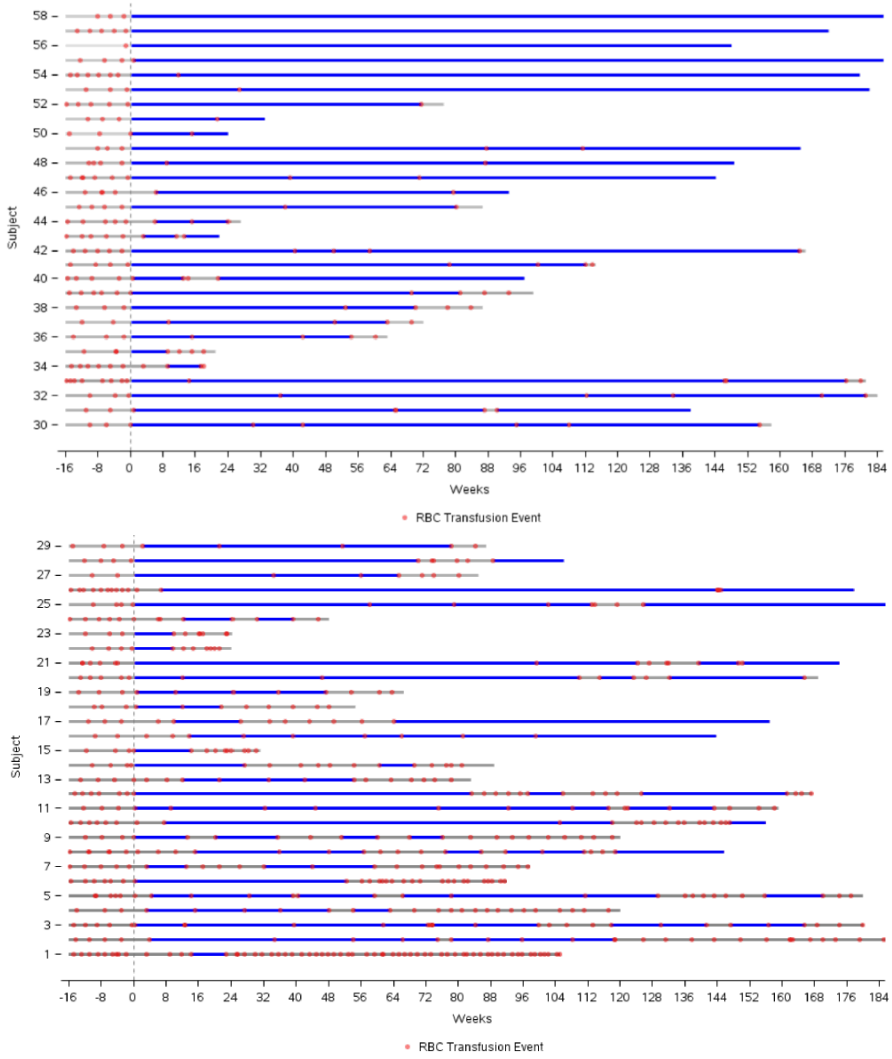
[a] Median was from the unstratified Kaplan-Meier method.
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.2.3.1.d, Table 14.2.3.2.d

さらに MDS-001 試験では、Table 3.2.1.4-1 に示した持続期間の中央値は、同一被験者内で最も長い RBC-TI の単一イベントに基づいて算出した値であるため、真の治療反応期間を検討するために、レスポンダーでの治療期間中の各 RBC-TI のイベントを集計し、各被験者での評価期間中の RBC-TI のイベント数及びそれぞれの治療反応期間を swimmer plot で評価した（Figure 3.2.1.4-1）。Week 1～Week 24 の期間で luspatercept の投与により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 回以上達成した。最終解析のデータカットオフ日までに、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%）。なお、プラセボ群の治療反応例 10 例中 4 例で 2 回以上の治療反応のエピソードが認められた。プラセボ群の治療反応例では、8 週間以上の RBC-TI エピソードを 3 回以上達成した被験者は 1 例のみであった【MDS-001 Final CSR Table 14.2.1.7.d】。

Approved v2.0

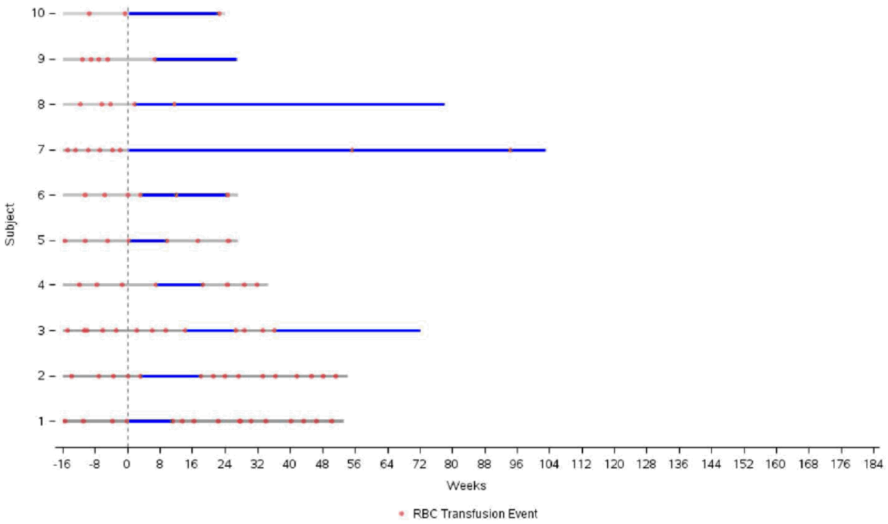
Figure 3.2.1.4-1: Swimmer Plot of Transfusions and RBC-TI of 8 Weeks or More Responses (Responders Week 1 Through Week 24) During the Entire Treatment Phase (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

A Luspatercept



Approved v2.0

B Placebo

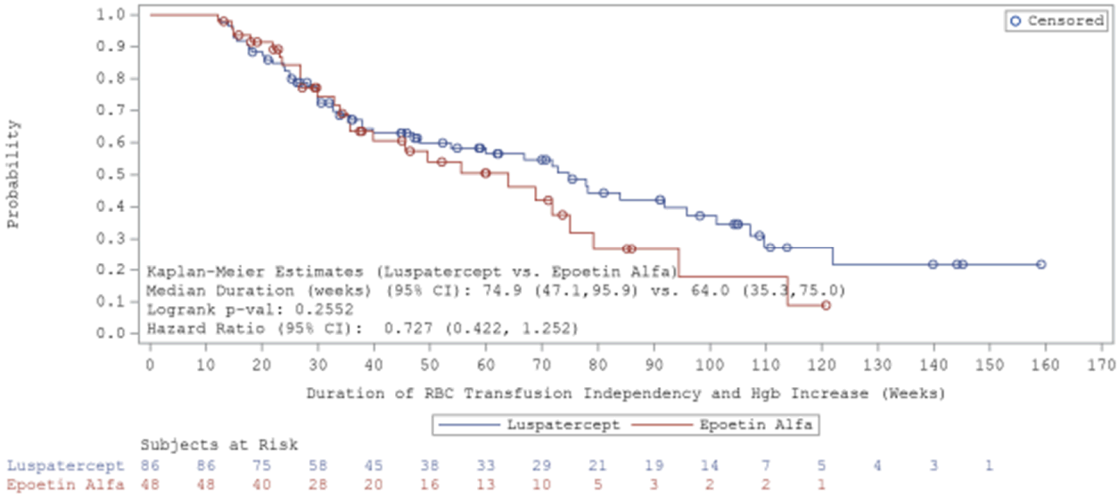


ITT = intent-to-treat; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; TD = transfusion dependent
Note: Blue line indicates an RBC-TI ≥ 8-week response, gray line indicates an RBC-TI < 8-week response.
Source: MDS-001 Final CSR Figure 14.2.16.d

MDS-002 試験でも同様に、luspatercept 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（Figure 3.2.1.4-2、Table 3.2.1.4-2）。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（Week 1～投与終了時）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（95% CI: 47.1～95.9）、エポエチンアルファ群: 64.0 週（95% CI: 35.3～75.0）］。同様に、12 週間以上の RBC-TI の持続期間もエポエチンアルファ群と比較して luspatercept 群で長かった。MDS-002 試験での、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。

Approved v2.0

Figure 3.2.1.4-2: Kaplan-Meier Curve of Duration of RBC-TI at Least 12 Weeks with Concurrent Mean Hemoglobin Increase at Least 1.5 g/dL (Week 1 to EOT) - Primary Endpoint Responders (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)



EOT = end of treatment; Hgb = hemoglobin; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; RS+ = ≥15% ring sideroblasts in the bone marrow; RS- = <15% ring sideroblasts in the bone marrow; sEPO = serum erythropoietin
Duration of RBC-TI ≥ 12 weeks with concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5g/dL is defined as the longest RBC-TI period with concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5g/dL from Week 1 - EOT for subjects who achieve RBC-TI ≥12 weeks from Week 1 - 24.
Median is from un-stratified Kaplan-Meier method.
P-value is from log-rank test with RBC transfusion burden at baseline (< 4, ≥ 4 units), ring sideroblast status at baseline (RS+, RS-) and sEPO level at baseline (≤ 200, > 200 to < 500 U/L) as covariates. Derived baseline stratifications are used.One-sided p-value is presented. Hazard ratio is calculated by Cox proportional hazard model stratified by RBC transfusion burden at baseline (< 4, ≥ 4 units), ring sideroblast status at baseline (RS+, RS-) and sEPO level at baseline (≤ 200, > 200 to < 500 U/L).
Only subjects who completed 169 days of treatment or discontinued early were included.
Source: MDS-002 Inteim CSR Figure 14.2.1.4

Table 3.2.1.4-2: Duration of RBC-TI and Time to RBC-TI in Subjects Who Responded (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)

Parameter	Luspatercept (N=147)[a]	Epoetin Alfa (N=154)[a]
Ad Hoc Analysis		
Duration (weeks) of RBC-TI for 12 weeks (84 days) with an associated concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL (Week 1 to 24)	N = 86	N = 48
Median[b] (95% CI) duration (wks) of RBC-TI ≥ 12 weeks with concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL (Week 1 to EOT)	74.9 (47.1, 95.9)	64.0 (35.3, 75.0)
Other Secondary Efficacy Endpoints		
Duration (weeks) of RBC-TI ≥ 12 weeks (84 days) (Week 1 to EOT)	N = 98	N = 71

Approved v2.0

Table 3.2.1.4-2: Duration of RBC-TI and Time to RBC-TI in Subjects Who Responded (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)

Median[b] (95% CI)	126.6 (108.3, Not estimable)	77.0 (39.0, Not estimable)
HR (95% CI)[c], p-value[d]	0.456 (0.260, 0.798); nominal p = 0.0050	
Time (days) to RBC-TI ≥ 12 weeks (Week 1 to 24)	N = 98	N = 71
Median (Min, Max)[e]	1.0 (1.0, 67.0)	1.0 (1.0, 85.0)

CI = confidence interval; EOT = end of treatment; Hgb = hemoglobin; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; pRBC = packed red blood cell; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; RS = ring sideroblast; sEPO = serum erythropoietin; TD = transfusion dependent

[a] The analysis population is subjects who completed 169 days (24 weeks) of treatment or discontinued early.
[b] Median is from unstratified Kaplan-Meier method.
[c] HR calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L).
[d] p-value (1-sided) from log-rank test with by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L) as covariates.
[e] Time to RBC-TI ≥ 12 weeks was summarized only for subjects who achieved RBC-TI ≥ 84 days from Week 1 through Week 24. It was defined as the time between Week 1 and the date of the onset of first TI.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.2.1.4, Table 14.2.7, Table 14.2.8

3.2.1.5 輸血量の推移

MDS-001 試験で、プラセボ群と比較し、luspatercept 群で大きく赤血球輸血量は減少した【MDS-001 Final CSR Table 14.2.5.1】。初回投与直前 16 週間あたりの赤血球輸血量の中央値は、luspatercept 群、プラセボ群ともに 10.0 単位であった。Week 9～Week 24 の 16 週間あたりの赤血球輸血量の中央値は、luspatercept 群は 6.0 単位（n = 128、ベースラインからの変化量の中央値: -4.0 単位）で、プラセボ群は 12.0 単位（n = 68、ベースラインからの変化量の中央値: 0 単位）であった。Week 33～Week 48 の期間の 16 週間あたりの赤血球輸血量の中央値は、luspatercept 群は 4.0 単位（n = 78、ベースラインからの変化量の中央値: -5.0 単位）で、プラセボ群は 7.5 単位（n = 12、ベースラインからの変化量の中央値: -2.5 単位）であった。MDS-001 試験では、Week 25 以降は被験者がベネフィットを得られなくなるまで二重盲検を継続することとし、プラセボ群では治験を中止する被験者数が多かった。そのため、Week 33～Week 48 の期間のプラセボ群の被験者は実薬を投与されなくても BSC で経過が良好な被験者が多かったことが考えられる。また、MDS-001 試験で、Week 1～Week 48 の期間でいずれか 16 週間あたりの輸血量の変化割合を被験者ごとにプロットした（Figure 3.2.1.5-1）。赤血球輸血量の 50%以上の減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して luspatercept 群で高かった。

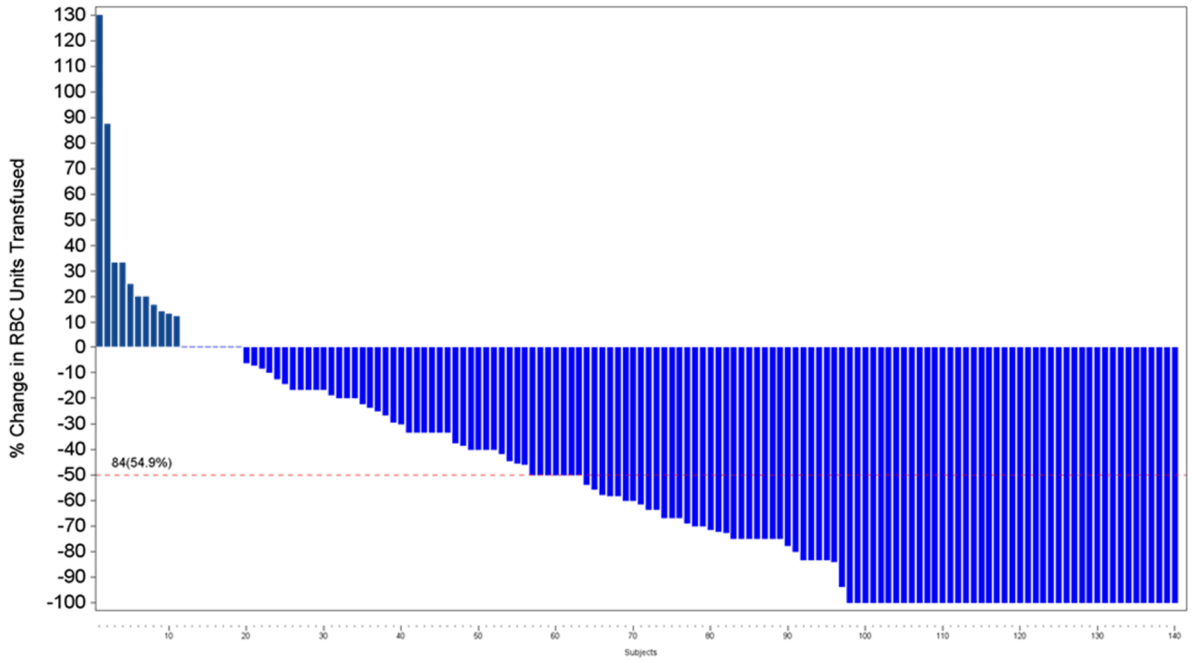
MDS-002 試験でもエポエチンアルファ群と比較して luspatercept 群で赤血球輸血量の減少が認められた（Table 3.2.1.5-1）。Week 1～Week 24 の期間の赤血球輸血量の中央値は、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも少なかった（lespatercept 群: 1.0 単位、エポエチンアルファ群: 3.5 単位）。最初の赤血球輸血までの期間の中央値は、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも長かった（lespatercept 群: 168.0 日、エポエチンアルファ群: 42.0 日）。また、エポエチンアルファ群と比較

Approved v2.0

して luspatercept 群では Week 1～投与終了までの期間に赤血球輸血量の 50%以上の減少を達成した被験者の割合が高かった。

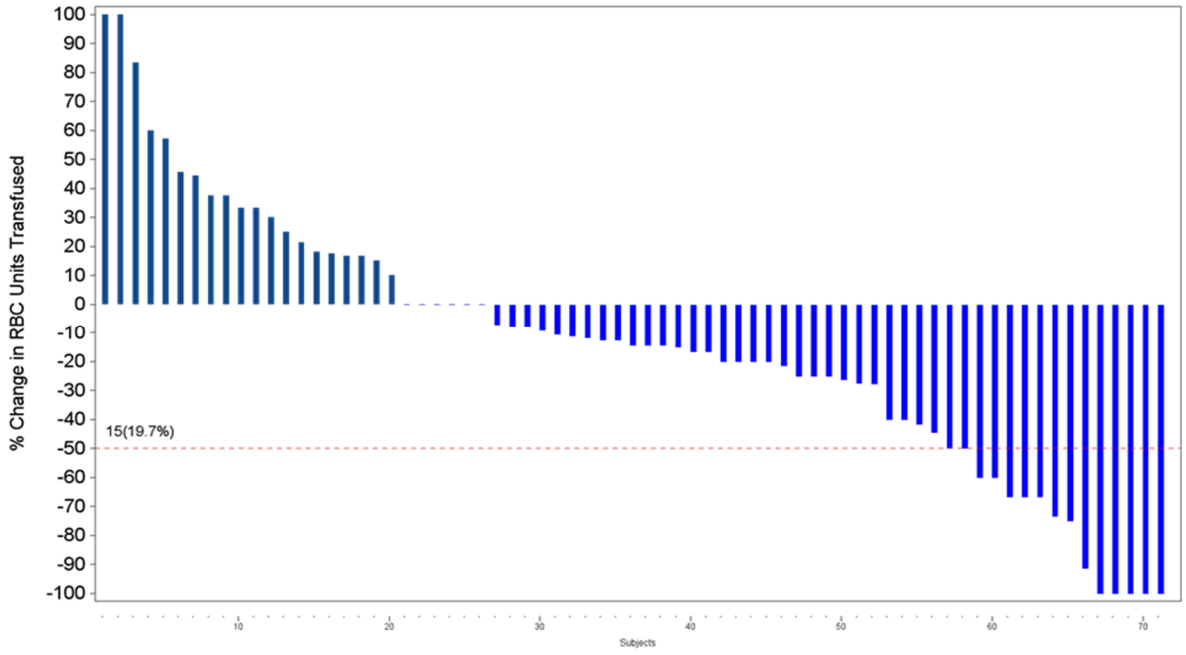
Figure 3.2.1.5-1: Maximum Average Percentage Reduction From Baseline in RBC Units Transfused Per Any 16 Weeks During Week 1 Through Week 48 (ITT Population) MDS-001 Study (2L TD)

A: Luspatercept



Approved v2.0

B: Placebo



ITT = intent-to-treat; RBC = red blood cell
Source: MDS-001 Final CSR Figure 14.2.3.2

Table 3.2.1.5-1: Summary of Transfusion Burden (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)

Parameter	Luspatercept (N=147)[a]	Epoetin Alfa (N=154)[a]
Other Secondary Efficacy Endpoints		
Time (days) to First RBC Transfusion (Week 1 to EOT)	n = 93	n = 116
Median (95% CI)[b]	168.0 (64.0, 323.0)	42.0 (22.0, 55.0)
HR (95% CI)[c], p-value[d]	0.557 (0.415, 0.747); nominal p < 0.0001	
RBC Transfusion Burden on Treatment (Week 1 to 24)	n = 147	n = 152
Mean Number of RBC Units (SD)	3.9 (6.04)	5.4 (6.52)
Median Number of RBC Units (Min, Max)	1.0 (0, 24.0)	3.5 (0, 37.0)
Key Exploratory Efficacy Endpoints		
Reduction in pRBC Units of at Least 50%		
At Least 12 Weeks		
Response Rate (95% CI)	81.6 (74.4, 87.5)	65.6 (57.5, 73.0)
Common Risk Difference (%) (95% CI), p-value[e]	14.5 (4.9, 24.2); nominal p = 0.0016	
Odds Ratio (95% CI) [e]	2.2 (1.3, 3.9)	
At Least 24 Weeks		

Approved v2.0

Table 3.2.1.5-1: Summary of Transfusion Burden (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)

Parameter	Luspatercept (N=147)[a]	Epoetin Alfa (N=154)[a]
Response Rate (95% CI)	74.1 (66.3, 81.0)	47.4 (39.3, 55.6)
Common Risk Difference (%) (95% CI), p-value[e]	25.4 (15.1, 35.8); nominal p < 0.0001	
Odds Ratio (95% CI) [e]	3.3 (1.9, 5.5)	

CI = confidence interval; EOT = end of treatment; Hgb = hemoglobin; HR = hazard ratio; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; ITT = intent-to-treat; mHI-E = modified hematologic improvement – erythroid response; max = maximum; min = minimum; NTD = non-transfusion dependent; pRBC = packed red blood cells; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; TD = transfusion dependent; W1D1 = Week 1 Day 1

[a] The analysis population is subjects who completed 169 days (24 weeks) of treatment or discontinued early.
[b] Median is from unstratified Kaplan-Meier method.
[c] HR calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L).
[d] p-value (1-sided) from log-rank test with by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L) as covariates.
[e] Based on CMH test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L). 1-sided p-value is presented.
Souece: MDS-002 Interim CSR Table 14.2.9, Table 14.2.10, Table 14.2.22, Table 14.2.23

3.2.2 血液学的改善

試験ごとの血液学的改善 - 赤血球反応の定義は 1.2.3.5 項に示した。

3.2.2.1 血液学的改善 - 赤血球反応

MDS-001 試験で副次評価項目とした mHI-E を達成した被験者の割合は、いずれの評価期間でもプラセボ群に比して luspatercept 群で高かった（Table 3.2.2.1-1）。

- Week 1～Week 24 の期間で mHI-E を達成した被験者の割合
  luspatercept 群: 52.9%、プラセボ群: 11.8%
- Week 1～Week 48 の期間で mHI-E を達成した被験者の割合
  luspatercept 群: 58.8%、プラセボ群: 17.1%

ベースライン時の輸血量が 8 週間あたり 4 単位以上であった被験者では、いずれの評価期間も、プラセボ群と比較して luspatercept 群で連続する 8 週間あたり 4 単位以上の赤血球輸血量の減少を達成した被験者の割合は高かった（Week 1～Week 24 luspaterept 群: 48.6% プラセボ群: 14.3%、Week 1～Week 48 luspaterept 群: 54.2% プラセボ群: 21.4%）。ベースライン時の輸血量が 8 週間あたり 4 単位未満であった被験者でも、いずれの評価期間も、プラセボ群と比較して luspatercept 群で Hgb 値の平均 1.5 g/dL の上昇を達成した被験者の割合は高かった（Week 1～Week 24 luspaterept 群: 63.0% プラセボ群: 5.0%、Week 1～Week 48 luspaterept 群: 69.6% プラセボ群: 5.0%）。

Approved v2.0

Table 3.2.2.1-1: Analysis of Subjects Who Achieved mHI-E (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Other Secondary Efficacy Endpoint		
Week 1 Through Week 24		
mHI-E, n (%)[a]	81 (52.9)	9 (11.8)
(95% CI)	(44.72, 61.05)	(5.56, 21.29)
p-value[b]	< 0.0001	
RBC Transfusion Reduction of 4 Units/8 Weeks, n (%)[c]	52/107 (48.6)	8/56 (14.3)
Mean Hemoglobin Increase of ≥ 1.5 g/dL for 8 Weeks, n (%)[d]	29/46 (63.0)	1/20 (5.0)
Week 1 Through Week 48		
mHI-E, n (%)[a]	90 (58.8)	13 (17.1)
(95% CI)	(50.59, 66.71)	(9.43, 27.47)
p-value[b]	< 0.0001	
RBC Transfusion Reduction of 4 Units/8 Weeks, n (%)[c]	58/107 (54.2)	12/56 (21.4)
Mean Hemoglobin Increase of ≥ 1.5 g/dL for 8 Weeks, n (%)[d]	32/46 (69.6)	1/20 (5.0)

CI = confidence interval; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; ITT = intent-to-treat; IWG = International Working Group; mHI-E = modified hematologic improvement – erythroid response; RBC = red blood cell; TD = transfusion dependent

[a] Defined as the proportion of subjects who met mHI-E criteria per the IWG (Cheson, 2006) sustained over any consecutive 56-day (8-week) period during the Treatment Period: for subjects with baseline RBC transfusion burden of ≥ 4 units/8 weeks, a reduction of at least 4 units RBC transfusion/8 weeks; for subjects with baseline RBC transfusion burden of < 4 units/8 weeks, mean increase of hemoglobin of at least 1.5 g/dL in the absence of transfusions for at least 8 weeks.

[b] The p-value was from CMH test to compare the luspatercept and placebo treatment groups.

[c] Percentage based on number of subjects with baseline RBC transfusion burden of ≥ 4 units/8 weeks.

[d] Percentage based on number of subjects with baseline RBC transfusion burden of < 4 units/8 weeks.

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.2.6.1

MDS-002 試験で重要な副次評価項目とした、Week 1～Week 24 の期間で HI-E を達成した被験者の割合は、エポエチンアルファ群に比して luspatercept 群で統計学的に有意に高かった［オッズ比: 2.8（95% CI: 1.7～4.6）、リスク差: 22.3%（95% CI: 11.8～32.8）、p < 0.0001、CMH 検定］（Table 3.2.2.1-2）。

Approved v2.0

Table 3.2.2.1-2: Hematologic Improvement - Erythroid Response (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)

Parameter	Luspatercept (N=147)[a]	Epoetin Alfa (N=154)[a]
Key Secondary Efficacy Endpoints		
HI-E per IWG for ≥ 56 days (Week 1 to 24)		
Response Rate (95% CI)	74.1 (66.3, 81.0)	51.3 (43.1, 59.4)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI), p-value[b]	22.3 (11.8, 32.8); p < 0.0001	
Odds Ratio (95% CI)[b]	2.8 (1.7, 4.6)	

CI = confidence interval; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; IWG = International Working Group; ITT = intent-to-treat; pRBC = packed red blood cell; RBC = red blood cell; RS = ring sideroblast; RS+ = ≥15% ring sideroblasts in the bone marrow; RS- = <15% ring sideroblasts in the bone marrow; sEPO = serum erythropoietin; TD = transfusion dependent

[a] The analysis population is subjects who completed 169 days (24 weeks) of treatment or discontinued early.
[b] Based on CMH test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L). 1-sided p-value is presented.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.2.4

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）。副次評価項目とした、Week 1～Week 48 の期間で HI-E を達成した被験者の割合は 57.1%であった。なお、1.2.4.2.3 項に示した、感度分析として実施した改訂前の主要評価項目の解析結果、すなわち luspatercept の作用によりヘモグロビン（Hgb）値が 12.0 g/dL 以上に上昇して休薬した場合を考慮しない、24 週間以内の HI-E を達成した被験者の割合は、42.9%（95%CI: 21.8～66.0）で主要評価項目の 47.6%と同程度であり、主要評価項目の頑健性が確認された（Table 3.2.2.1-4）。

Table 3.2.2.1-3: Hematologic Improvement - Erythroid Response per IWG 2006 (ITT population): MDS-003 Study (NTD)

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Primary Endpoint	
HI-E from W1D1 through Week 24	
Responders, n (%)[a]	10 (47.6)
Response rate (%)[b] (95% CI)	47.6 (25.7, 70.2)
p-value [c]	<0.0001
Secondary Efficacy Endpoint	
HI-E from W1D1 through Week 48	

Approved v2.0

Table 3.2.2.1-3: Hematologic Improvement - Erythroid Response per IWG 2006 (ITT population): MDS-003 Study (NTD)

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Responders, n (%)[a]	12 (57.1)
Response rate (%)[b] (95% CI)	57.1 (34.0, 78.2)

CI = confidence interval; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; IWG = International Working Group; ITT = intent-to-treat; NTD = non-transfusion dependent; RBC = red blood cell; W1D1 = Week 1 Day 1

[a] Defined as the proportion of subjects meeting HI-E criteria of ≥ 1.5 g/dL increase in Hgb sustained over any consecutive 56-day period in the absence of RBC transfusions from Week 1 Day 1 through Week 24 or Week 48. Subjects discontinued from the Treatment Period without achieving HI-E were counted as non-responders. The dose modification guidance in the protocol defined that, if predose Hgb was ≥ 12.0 g/dL at the day of dosing, dose was to be delayed until Hgb was < 11.0 g/dL. For subjects who met this criterion and then had their dose delayed, if their increases in Hgb levels were temporary, this period was included as the period of sustained Hgb increase of ≥ 1.5 g/dL.

[b] Response rate was calculated using the number of responders divided by number of subjects in the ITT population.

[c] P-value based on one sample binomial one sided exact test for null hypothesis H_0: $p <= 10\%$ was provided.

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.7

Table 3.2.2.1-4: HI-E Response per IWG 2006 Within 24 Weeks: Sensitivity Analysis 2 (ITT Population): MDS-003 Study (NTD)

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Sensitivity Analysis 2	
HI-E from W1D1 through Week 24	
Responders, n (%)[a]	9 (42.9)
Response Rate (%)[b] (95% CI)	42.9 (21.8, 66.0)

CI = confidence interval; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; ITT = intent-to-treat; IWG = International Working Group; RBC = red blood cell; W1D1 = Week 1 Day 1

[a] Defined as the proportion of subjects meeting HI-E criteria of ≥ 1.5 g/dL increase in Hgb sustained over any consecutive 56-day period in the absence of RBC transfusions from W1D1 through Week 24. Subjects discontinued from the Treatment Period without achieving HI-E were counted as non-responders.

[b] Response rate was calculated using the number of responders divided by number of subjects in the ITT population.

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.2.1.5

MDS-003 試験で副次評価項目とした mHI-E を達成した被験者の割合は、Week 1～Week 24 の期間で 57.1%、Week 1～Week 48 の期間で 66.7%であった。

Approved v2.0

Table 3.2.2.1-5: mHI-E Response per IWG 2006 Within 24 and 48 Weeks (ITT Population): MDS-003 Study (NTD)

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Secondary Efficacy Endpoint	
mHI-E from W1D1 through Week 24	
Responders, n (%)[a]	12 (57.1)
Response rate (%)[b] (95% CI)	57.1 (34.0, 78.2)
mHI-E from W1D1 through Week 48	
Responders, n (%)[a]	14 (66.7)
Response rate (%)[b] (95% CI)	66.7 (43.0, 85.4)

CI = confidence interval; Hgb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat; IWG = International Working Group; mHI-E = modified hematologic improvement – erythroid response; NTD = non-transfusion dependent; RBC = red blood cell; W1D1 = Week 1 Day 1

[a] Defined as the proportion of subjects meeting mHI-E criteria of ≥ 1.5 g/dL mean increase in Hgb compared to baseline sustained over any consecutive 56-day period in the absence of RBC transfusions from W1D1 through Week 24 or 48. Subjects discontinued from the Treatment Period without achieving mHI-E were counted as non-responders.

[b] Response rate was calculated using the number of responders divided by number of subjects in the ITT population.

Source: BCM-003 Primary CSR Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.3

3.2.2.2 HI-E 又は mHI-E 達成までの期間

MDS-001 試験で、Week 1～Week 24 の期間で mHI-E 達成までの期間の中央値は、luspatercept 群で 1.0 日（範囲: 1～106）、プラセボ群で 22.0 日（範囲: 1～112）であり、プラセボ群に比して luspatercept 群で短かった【MDS-001 Final CSR Table 14.2.6.2】。

MDS-002 試験で、Week 1～Week 24 の期間で HI-E 達成までの期間の中央値は、luspatercept 群で 1.0 日（範囲: 1.0～113.0）、エポエチンアルファ群で 8.0 日（範囲: 1.0～108.0）であり、エポエチンアルファ群に比して luspatercept 群で短かった【MDS-002 Interim CSR Table 14.2.5】。

MDS-003 試験で、Week 1～Week 24 の期間で HI-E 達成までの期間の中央値は、26.5 日（範囲: 14～85）であった。HI-E の持続期間の中央値は 35.4 週（95% CI: 21.1～61.0）であった（Table 3.2.2.2-1）。また、Week 1～Week 24 の期間で mHI-E 達成までの期間の中央値は、0 日（範囲: 0～8）であった。mHI-E の持続期間の中央値は 65.1 週（95% CI: 32.7～137.4）であった（Table 3.2.2.2-2）。なお、HI-E の持続期間の前後で、輸血をすることなく、複数回にわたる Hgb 値 1.5 g/dL 以上の上昇を示す被験者も存在し、長期的な Hgb 値の改善が認められた（Figure 3.2.2.2-1）。

MDS-003 試験の HI-E は MDS-001 試験の mHI-E 及び MDS-002 試験の HI-E と定義が異なる（Table 1.2.3.5-1）。MDS-003 試験の HI-E に到達するまでの期間は、投与開始から、赤血球輸血をすることなく連続する 56 日間で Hgb 値がいずれの測定時点でも 1.5 g/dL 以上上昇した期間で、初めて Hgb

Approved v2.0

値の上昇を確認した時間と定義した。一方、MDS-003 試験の mHI-E に到達するまでの期間は、投与開始から、赤血球輸血をすることなく連続する 56 日間で Hgb 値がベースラインと比較して平均 1.5 g/dL 以上上昇した期間で、初めて Hgb 値の上昇を確認した時間と定義した。そのため、MDS-003 試験の HI-E 達成までの期間は、MDS-001 試験の mHI-E、MDS-002 試験の HI-E 及び MDS-003 試験の mHI-E 達成までの期間と異なった。

Table 3.2.2.2-1: Time to HI-E and Duration of HI-E (ITT Population): MDS-003 Study (NTD)

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Secondary Efficacy Endpoints	
Time to HI-E (days)[a] from W1D1 through Week 24	
n	10
Mean (SD)	38.3 (25.62)
Median (Min, Max)	26.5 (14, 85)
Time to HI-E (days)[a] from W1D1 through Week 48	
n	12
Mean (SD)	77.6 (94.63)
Median (Min, Max)	36.5 (14, 275)
Duration of HI-E (weeks) [b]	
Kaplan-Meier Estimated Median (95% CI)[c]	35.4 (21.1, 61.0)
Mean (SD)[d]	40.90 (26.558)
Subjects who Maintained Response (Censored), n (%)	1 (7.7)
Subjects who Lost Response, n (%)	12 (92.3)

CI = confidence interval; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; NTD = non-transfusion dependent; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; W1D1 = Week 1 Day 1

[a] Time to HI-E was defined as the time from W1D1 to first onset of achieving ≥ 1.5 g/dL increase in Hgb over any consecutive 56-day period in the absence of RBC transfusions. Time to HI-E was summarized only for subjects who achieved HI-E.

[b] Duration of HI-E is defined as the maximum duration of achieving ≥ 1.5 g/dL increase in Hgb for subjects who achieve Hgb increase ≥ 56 days in the absence of RBC transfusions. Duration of HI-E will be summarized only for subjects who achieve HI-E.

[c] Median was from the unstratified Kaplan-Meier method.

[d] The univariate statistics without adjusting for censoring.

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.3, Table 14.2.4.1

Approved v2.0

Table 3.2.2.2-2: Time to mHI-E and Duration of mHI-E (ITT Population): MDS-003 Study (NTD)

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Secondary Efficacy Endpoints	
Time to mHI-E (days)[a] from W1D1 through Week 24	
n	12
Mean (SD)	2.9 (3.63)
Median (Min, Max)	0.0 (0, 8)
Time to mHI-E (days)a from W1D1 through Week 48	
n	14
Mean (SD)	28.4 (68.42)
Median (Min, Max)	0.0 (0, 210)
Duration of mHI-E (weeks)[b]	
Kaplan-Meier Estimated Median (95% CI)[c]	65.1 (32.7, 137.4)
Mean (SD)[d]	75.17 (43.871)
Subjects who Maintained Response (Censored), n (%)	2 (14.3)
Subjects who Lost Response, n (%)	12 (85.7)

CI = confidence interval; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; ITT = intent-to-treat; mHI-E = modified hematologic improvement – erythroid response; max = maximum; min = minimum; NTD = non-transfusion dependent; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; W1D1 = Week 1 Day 1

[a] Time to mHI-E was defined as the time from Week1 Day1 to first onset of achieving ≥ 1.5 g/dL mean increase in Hgb compared to baseline over any consecutive 56-day period in the absence of RBC transfusions. Time to mHI-E was summarized only for subjects who achieved mHI-E.

[b] Duration of mHI-E is defined as the maximum duration of achieving ≥ 1.5 g/dL mean increase in Hgb for subjects who achieve Hgb increase ≥ 56 days in the absence of RBC transfusions. Duration of mHI-E will be summarized only for subjects who achieve mHI-E.

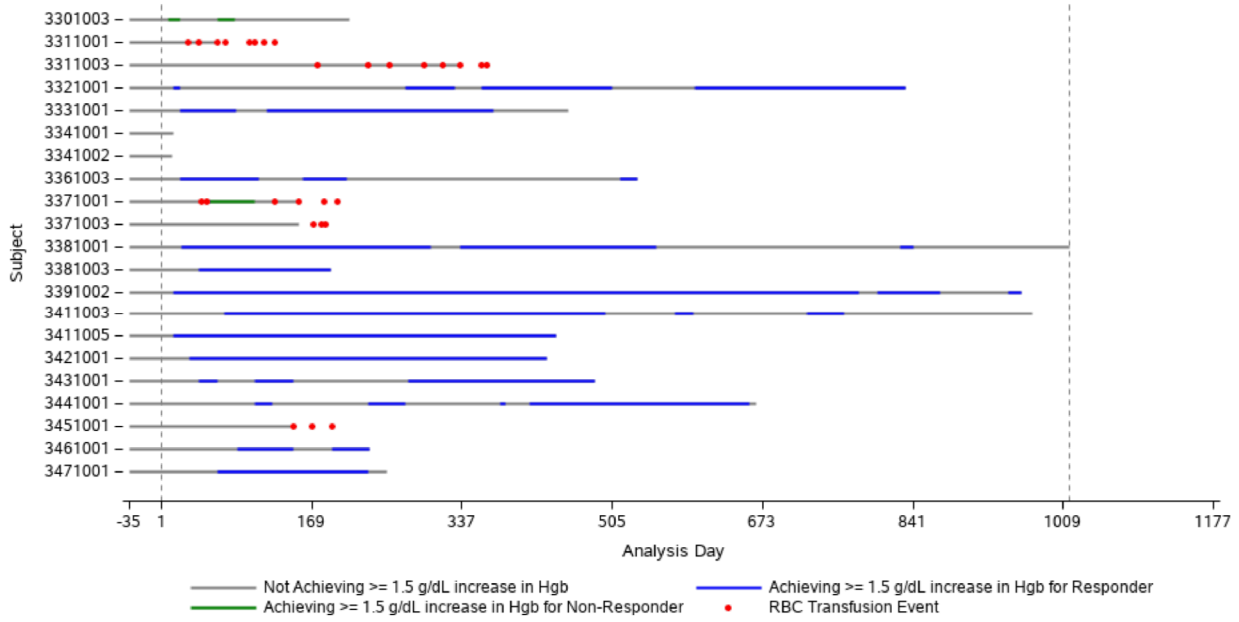
[c] Median was from the unstratified Kaplan-Meier method.

[d] The univariate statistics without adjusting for censoring.

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.3, Table 14.2.6.1

Approved v2.0

Figure 3.2.2.2-1: Swimmer Plot of Hematologic Improvement (>= 1.5 g/dL Increase from Baseline) and RBC Transfusions During Treatment (ITT Population): MDS-003 Study (NTD)



Source: MDS-003 Primary CSR Figure 14.2.4.5

3.2.2.3 ヘモグロビン値の上昇

MDS-001 試験で、赤血球輸血を受けることなく、ベースラインからの 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は、いずれの評価期間でもプラセボ群に比して luspatercept 群で高かった（Table 3.2.2.3-1）。Hgb 値の経時的な推移を評価した結果、luspatercept 群では、初回投与後 8 日以降に、Hgb 値はプラセボ群よりも大きくかつ持続的に上昇した（Figure 3.2.2.3-1）。

Table 3.2.2.3-1: Analysis of Mean Hemoglobin Increase of at Least 1.0 g/dL (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Other Secondary Efficacy Endpoints		
Week 1 Through Week 24		
Mean Hgb Increase ≥ 1.0 g/dL, n (%)[a]	54 (35.3)	6 (7.9)
95% CI	(27.75, 43.42)	(2.95, 16.40)
p-value[b]	< 0.0001	
Week 1 Through Week 48		
Mean Hgb Increase ≥ 1.0 g/dL, n (%)[a]	63 (41.2)	8 (10.5)

Approved v2.0

Table 3.2.2.3-1: Analysis of Mean Hemoglobin Increase of at Least 1.0 g/dL (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
95% CI	(33.29, 49.41)	(4.66, 19.69)
p-value[b]	< 0.0001	

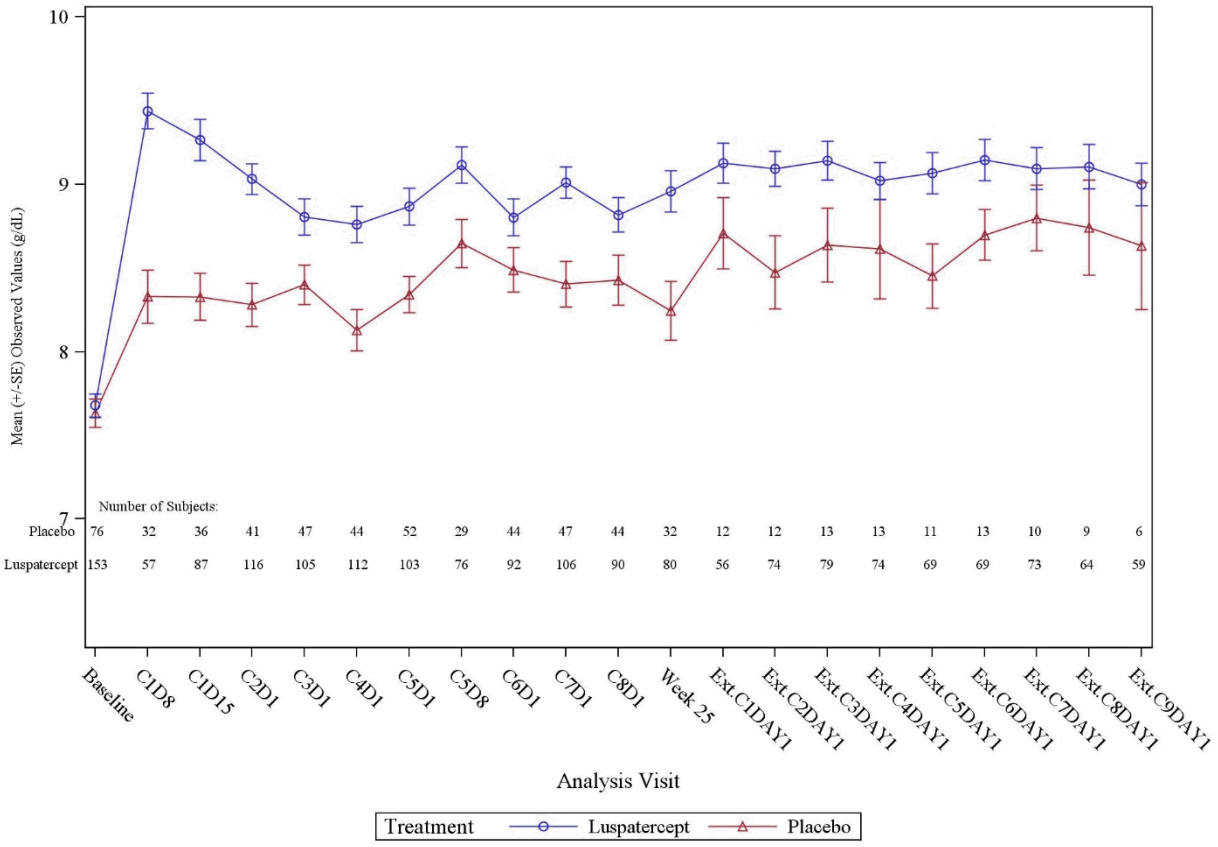
CI = confidence interval; Hgb = hemoglobin; ITT = intent-to-treat; RBC = red blood cell; TD = transfusion dependent

[a] Defined as proportion of subjects with ≥ 1 g/dL Hgb increase compared with baseline that was sustained over any consecutive 56-day (8-week) period in the absence of RBC transfusions.

[b] The p-value was from Fisher's exact test to compare the luspatercept and placebo treatment groups.

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.2.4.1

Figure 3.2.2.3-1: Mean (SE) Observed Values in Hemoglobin by Time Point From Baseline Through Week 48 (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)



C = cycle; D = day; Ext = extension; IP = investigational product; ITT = intent-to-treat; RBC = red blood cell; SE = standard error of the mean; TD = transfusion dependent

Note: Baseline is defined (after applying the 14/3-day rule) as the lowest of the pretreatment and/or baseline values from the central, local laboratory, or pre-transfusion hemoglobin from transfusion records that are within 35 days on

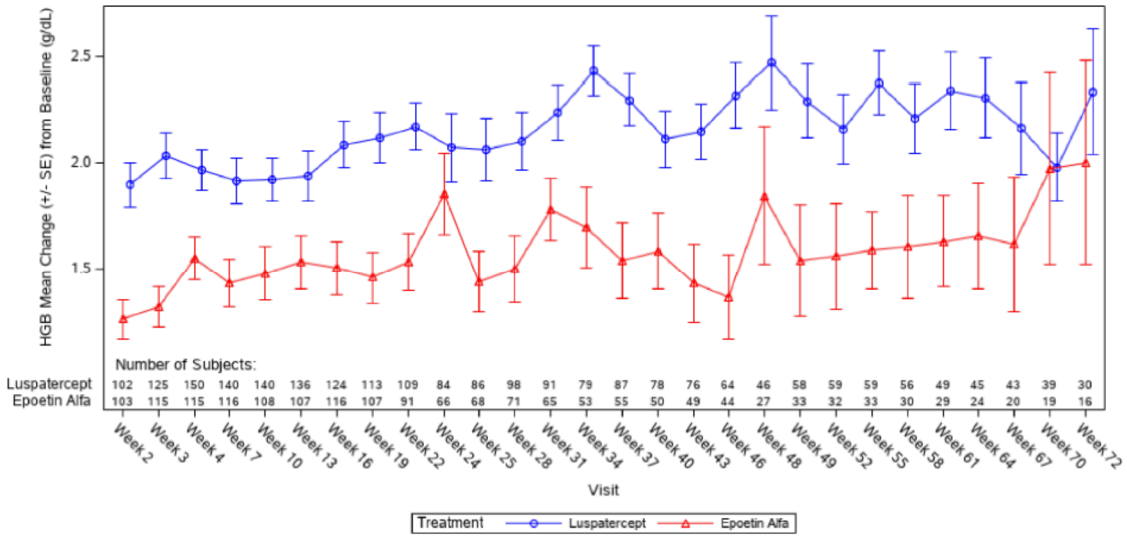
Approved v2.0

or prior to the first dose of IP. Hemoglobin values obtained within 14 days after an RBC transfusion unless within 3 days prior to another RBC transfusion are censored from the analysis.
Note: As per protocol, entry into the Extension Phase was restricted to subjects who did not progress and demonstrated evidence of clinical benefit at Week 25; thus, the few placebo-treated subjects who entered the Extension Phase (ie, beyond Week 25) represented a well-performing subset of subjects.
Source: MDS-001 Final CSR Figure 14.2.10

MDS-002 試験で、Week 1～Week 24 の期間のベースラインからの Hgb 値の平均変化量は、luspatercept 群では 2.0 g/dL、エポエチンアルファ群では 1.4 g/dL であり、エポエチンアルファ群に比して、luspatercept 群での増加量が多かった【MDS-002 Interim CSR Table 14.2.3】。Hgb 値の平均変化量の経時的な推移を評価した結果、被験者数が十分に存在する評価時点では試験期間を通じ、エポエチンアルファ群に比して luspatercept 群の Hgb 値の増加量は多かった（Figure 3.2.2.3-2）。Week 1～Week 24 の期間でベースラインと比較して 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は、luspatercept 群では 72.1%、エポエチンアルファ群では 48.7%であり、エポエチンアルファ群に比して、luspatercept 群でその割合は高かった【MDS-002 Interim CSR Table 14.2.20】。

MDS-003 試験で、luspatercept 投与による Hgb 値の上昇が認められた。ベースラインからの平均変化量は、Week 4 で 1.06 g/dL、Week 13 で 1.42 g/dL、Week 25 で 1.27 g/dL、Week 37 で 1.42 g/dL、Week 49 で 1.73 g/dL であった【MDS-003 Primary CSR Table 14.3.3.1.1】。

Figure 3.2.2.3-2: Mean Change (± SE) from Baseline for Hemoglobin (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)



ITT = intent-to-treat; RBC = red blood cell; SE = Standard error; TD = transfusion dependent
Excludes hemoglobin measurement within 14 days after a RBC transfusion unless within 3 days prior to another transfusion. Only central laboratory results were included.
Source: MDS-002 Interim CSR Figure 14.2.3.1

Approved v2.0

3.2.2.4 血清フェリチン値

MDS-001 試験で、血清フェリチン値のベースラインからの変化量は、Week 9～Week 24 及び Week 33～Week 48 のいずれの評価期間でも、プラセボ群と比較して luspatercept 群で大きかった（Table 3.2.2.4-1）。変化量の群間差は、Week 9～Week 24 の期間で-229.1 µg/L、Week 33～Week 48 の期間で-319.5 µg/L であった。

Table 3.2.2.4-1: Change From Baseline in Serum Ferritin (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

Parameter	Luspatercept (N=153)	Placebo (N = 76)
Other Secondary Efficacy Endpoints		
Mean Change From Baseline in Mean Serum Ferritin Averaged Over Weeks 9 Through 24 (µg/L)		
n	148	74
LS Mean (SE)	-2.7 (54.05)	226.5 (68.02)
Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)		
LS Mean Difference (SE)	-229.1 (74.43)	
95% CI for LS Mean Difference	(-375.8, -82.4)	
p-value[a]	0.0024	
Mean Change From Baseline in Mean Serum Ferritin Averaged Over Weeks 33 Through 48 (µg/L)		
n	89	16
LS Mean (SE)	-72.0 (74.76)	247.4 (140.96)
Treatment Comparison (Luspatercept vs Placebo)		
LS Mean Difference (SE)	-319.5 (144.57)	
95% CI for LS Mean Difference	(-606.3, -32.7)	
p-value[a]	0.0294	

CI = confidence interval; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; RBC = red blood cell; SE = standard error; TD = transfusion dependent; vs = versus

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

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.2.10.1

3.2.3 急性骨髄性白血病への移行

MDS-001 試験の LSLV の時点で、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%）であった【MDS-001 Final CSR Table 14.2.11.1.d】。追跡期間の中央値は、luspatercept 群とプラセボ群でそれぞれ 34.1 ヵ月及び 34.3 ヵ月であり、AML へ移行する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-001 Final CSR Figure 14.2.6.d】。

Approved v2.0

MDS-002 試験のデータカットオフ日時点で、AML に移行した被験者は luspatercept 群で 4/178 例（2.2%）、エポエチンアルファ群で 5/178 例（2.8%）であった【MDS-002 Interim CSR Table 14.2.13】。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低かった（luspatercept 群: 1.76、エポエチンアルファ群: 2.31）。AML へ移行する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。

AML への移行の詳細は【モジュール 2.7.4.2.1.6.3】に示した。

3.2.4 全生存期間

MDS-001 試験の LSLV の時点で死亡した被験者の割合は、luspatercept 群とプラセボ群で大きな違いはなかった［luspatercept 群: 45/153 例（29.4%）、プラセボ群: 24/76 例（31.6%）］。luspatercept 群の 108/153 例（70.6%）、プラセボ群の 52/76 例（68.4%）が打ち切りとなった（Table 3.2.4-1）。OS の追跡期間の中央値は、両投与群で約 34 ヵ月であった。ハザード比は 0.986（95% CI: 0.595～1.636）であった。OS の中央値は、luspatercept 群では 46.0 ヵ月であり、プラセボ群では推定できなかった（Figure 3.2.4-1）。

Table 3.2.4-1: Overall Survival (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)

Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Other Secondary Efficacy Endpoints		
Subjects Alive (Censored), n (%)	108 (70.6)	52 (68.4)
Subjects Died, n (%)	45 (29.4)	24 (31.6)
Kaplan-Meier Estimates		
Median (Months) (95% CI)[a]	46.0 (42.0, NE)	NE (43.1, NE)
p-value[b]	0.9580	
HR (95% CI)[c]	0.986 (0.595, 1.636)	
Summary of Follow-up Time (Months)		
n	153	76
Mean (SD)	29.7 (13.32)	29.3 (13.98)
Median (Min, Max)	34.1 (2.8, 47.7)	34.3 (1.7, 48.4)

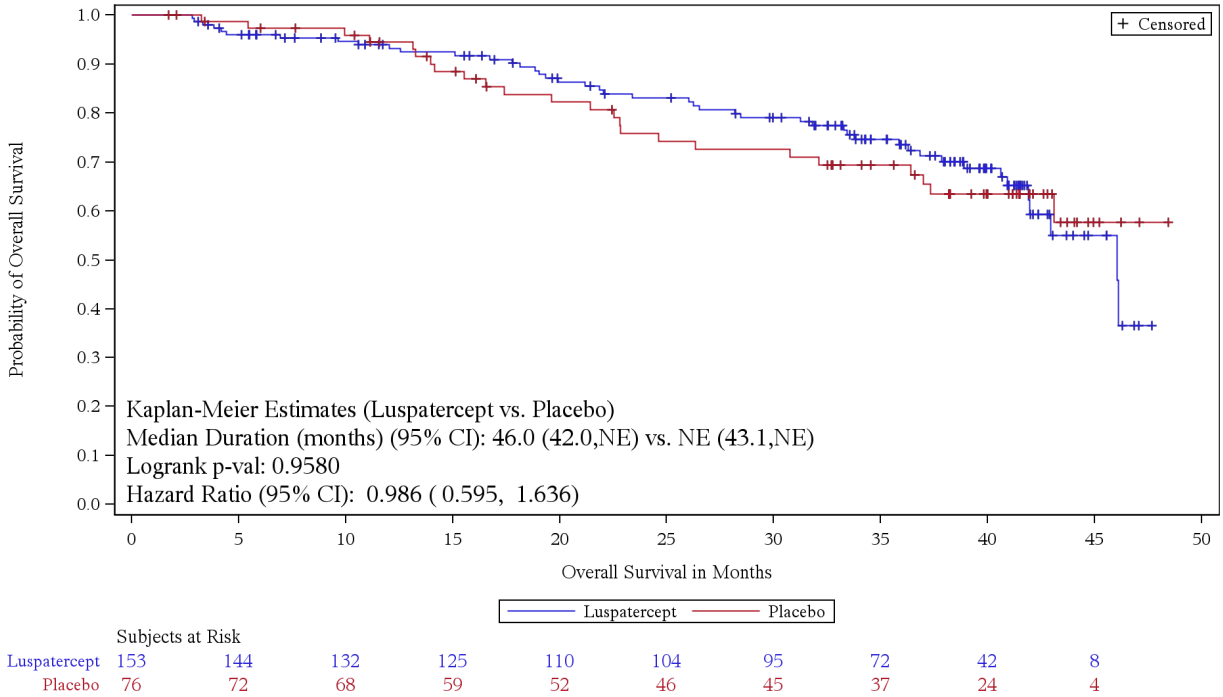
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; NE = not evaluable; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; TD = transfusion dependent

[a] Median was from the Kaplan-Meier method stratified by 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).
[b] The p-value was from log-rank test to compare the luspatercept and placebo treatment groups.
[c] The hazard ratio was from the Cox proportional hazards model with RBC transfusion requirement (≥ 6 units versus < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R score (very low or low versus intermediate) as covariates.

Approved v2.0

Note: Overall survival was calculated as the time from randomization date to death of any cause. Overall survival was censored at the last date that the subject was known to be alive for subjects who were alive at the time of analysis and for subjects who discontinued from the study or were lost to follow-up.
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.2.12.1.d

Figure 3.2.4-1: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (ITT Population): MDS-001 Study (2L TD)



CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; NE = not evaluable; vs = versus
Note: Overall survival was calculated as the time from randomization to death of any cause. Overall survival was censored at the last date that the subject was known to be alive for subjects who were alive at the time of analysis and for subjects who discontinued from the study or were lost to follow-up. Log-rank test was used to compare the luspatercept and placebo treatment groups.
Source: MDS-001 Final CSR Figure 14.2.7.d

MDS-002 試験のデータカットオフ日時点で、死亡した被験者の割合は luspatercept 群とエポエチンアルファ群で違いはなく、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（Table 3.2.4-2）。

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。

Approved v2.0

Table 3.2.4-2: Overall Survival (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)

Parameter	Luspatercept (N = 178)	Epoetin Alfa (N = 178)
Other Secondary Efficacy Endpoints		
Overall Survival[a]		
Number (%) of Subjects Alive (censored)	146 (82.0)	146 (82.0)
Number (%) of Subjects who Died	32 (18.0)	32 (18.0)
Median (months) (95% CI)[b]	37.2 (33.9, NE)	NE (32.8, NE)
HR (95% CI)[c]	0.983 (0.592, 1.632)	

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; HR = hazard ratio; NE = not evaluable; pRBC = packed red blood cell; RBC = red blood cell; RS = ring sideroblast; sEPO = serum erythropoietin; TD = transfusion dependent

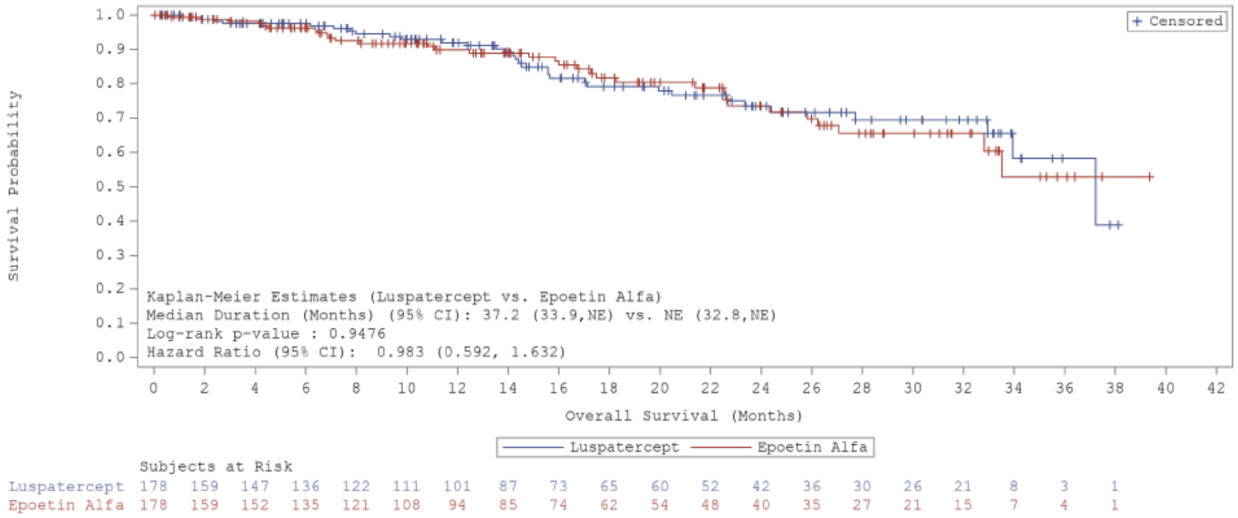
[a] Randomization through 5 years from first dose or 3 years from last dose, whichever occurred later. The analysis population was ITT up to the clinical data cutoff date (with any treatment duration).

[b] Median is from unstratified Kaplan-Meier method.

[c] HR calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L).

Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.2.14

Figure 3.2.4-2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT Population): MDS-002 Study (1L TD)



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NE = not evaluable; vs = versus; pRBC = packed red blood cell; RBC = red blood cell; RS = ring sideroblast; sEPO = serum erythropoietin; TD = transfusion dependent

Median is from un-stratified Kaplan-Meier method.

p-value is from log-rank test with by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L) as covariates. Derived baseline stratifications are used. 1-sided p-value is presented.

HR is calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L). Derived baseline stratifications are used.

Approved v2.0

Source: MDS-002 Interim CSR Figure 14.2.14

3.2.5 健康関連生活の質の評価

3.2.5.1 MDS-001 試験

MDS-001 試験では、EORTC QLQ-C30 を用いて QOL を評価した。EORTC QLQ-C30 は 15 個のスケール又は単項目からなり、30 の質問項目で構成される[8]。全般的健康状態、5 つの機能スケール（身体機能、役割機能、情緒機能、認知機能、社会的機能）、3 つの症状スケール（疲労感、悪心／嘔吐、疼痛）、及び 6 つの単項目（呼吸困難、睡眠障害、食欲減退、便秘、下痢、経済的困難）を含む。全般的健康状態又は機能スケールのスコアが高いことは、健康である又は機能レベルが高いことを示し、症状スケール又は単項目のスコアが高いことは、症状や問題のレベルが高いことを示す[9]。本試験では、5 つの領域、すなわち疲労感、呼吸困難、全般的健康状態、身体機能及び情緒機能を主に評価した。

EORTC QLQ-C30 の結果から、ベースライン時のスコアは一般的な集団と比較して悪く[10]、本試験で対象とした集団では HRQoL が低下していることが示された【MDS-001 Final CSR Table 33】。投与期間中の HRQoL は維持されることが示され、luspatercept 群とプラセボ群の投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった【MDS-001 Final CSR Section 11.4.1.4.1.4】。

3.2.5.2 MDS-002 試験

MDS-002 試験では、EORTC QLQ-C30 及び FACT-An を用いて、HRQoL の変化を評価した。EORTC QLQ-C30 又は FACT-An の質問票への回答遵守割合は、両投与群ともベースライン時で 94%以上、Week 25 で 75%以上であった【MDS-002 Interim CSR Table 14.2.16.1.2, Table 14.2.17.1.2】。HRQoL はいずれの評価法でも luspatercept 群とエポエチンアルファ群で同程度であり、この 2 種類の評価法で測定した HRQoL は、ベースライン時から Week 25 まで概ね維持された【MDS-002 Interim CSR Section 11.2.2、Section 11.2.3】。以下に EORTC QLQ-C30 及び FACT-An の主な結果を述べる。

3.2.5.2.1 EORTC QLQ-C30

<u>全般的健康状態</u>

luspatercept 群及びエポエチンアルファ群の両投与群ともに、Week 25 までの投与期間中に、全般的健康状態の平均スコアにベースラインからわずかな増加（改善を示す）が認められた。エポエチンアルファ群では Week 7 に最初の改善が認められたが、ベースラインからの平均変化量は経時的に安定していた。いずれの投与群でも改善の最小重要差（MID）が 5 に達した変化はなかった。Week 25 時点でのベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で 2.6、エポエチンアルファ群で 2.7 であった。

<u>機能スケール（身体、役割、情緒、認知、社会）</u>

<u>身体機能</u>

Approved v2.0

luspatercept 群では、身体機能スコアの平均値は投与期間中、Week 25 までベースライン値付近で推移し、その変化量は改善又は悪化の MID 閾値に達しなかった。Week 25 時点でのベースラインからの平均変化量は 1.1 であった。エポエチンアルファ群では、身体機能スコアの平均値がベースラインから Week 25 までの投与期間中に増加した（改善を示す）。これらの変化は Week 25 までの投与期間中のすべての時点で MID は 2 に達した。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は 3.8 であった。

役割機能

luspatercept 及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、役割機能スコアの平均値はベースライン値付近で推移し、その変化量は改善又は悪化の MID 閾値に達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で 0、エポエチンアルファ群で-1.7 であった。

情緒機能

luspatercept 及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、情緒機能スコアの平均値がベースラインからわずかに増加した（改善を示す）。しかし、これらの変化はいずれの時点でも改善の MID 閾値 6 に達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で 3.7、エポエチンアルファ群で 5.0 であった。

認知機能

luspatercept 及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、認知機能スコアの平均値がベースラインから増加した（改善を示す）。luspatercept 群ではエポエチンアルファ群よりも改善が大きかった。luspatercept 群では、ベースラインからの平均変化量が Week 25 までの投与期間中のすべての時点で MID 閾値の 3 を上回った。エポエチンアルファ群では、ベースラインからの平均変化量は Week 25 までのいずれの時点でも MID 閾値 3 に達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で 3.1、エポエチンアルファ群で-0.4 であった。

社会的機能

luspatercept 群では、Week 25 までの投与期間中、社会的機能スコアの平均値はベースライン値付近で推移し、その変化量は改善又は悪化の MID 閾値に達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は-2.0 であった。エポエチンアルファ群では、社会的機能スコアの平均値はベースラインから投与期間中の Week 19 まで増加し、平均変化量は Week 7 及び Week 19 に MID の閾値である 3 を上回った（改善を示す）。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は-0.6 であった。

症状スケール（疲労感、悪心及び嘔吐、疼痛）

疲労感

luspatercept 及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、疲労スコアの平均値は減少した（改善を示す）。しかし、luspatercept 群では、これらの改善は MID 閾値である-4 に達しなかった。一方、エポエチンアルファ群の改善は、Week 25 までのすべての評価時点で MID の

Approved v2.0

閾値に達した。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で-3.6、エポエチンアルファ群で-9.7 であった。

悪心及び嘔吐

luspatercept 群では、Week 25 までの投与期間中、悪心及び嘔吐の平均スコアはベースライン値付近で推移し、わずかなスコアの増加が認められた（悪化を示す）。しかし、これらの変化量は悪化の MID 閾値 5 には達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は 1.0 であった。エポエチンアルファ群では、Week 13 及び Week 25 に MID 閾値-3 を満たすベースラインからの減少が認められた（改善を示す）。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は-3.2 であった。

疼痛

luspatercept 及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中のほとんどで、疼痛スコアの平均値は減少した（改善を示す）。Week 25（luspatercept 群）及び Week 7（エポエチンアルファ群）にこれらの平均変化量は改善の MID 閾値-5 に達した。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で-5.9、エポエチンアルファ群で-2.8 であった。

単項目（呼吸困難、睡眠障害、食欲減退、便秘、下痢、経済的困難）

呼吸困難

luspatercept 群及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、呼吸困難スコアの平均値は減少した（改善を示す、luspatercept 群の Week 19 を除く）。エポエチンアルファ群でのスコアの減少は、luspatercept 群よりも大きかった。平均変化量は、luspatercept 群では Week 13 及び Week 25 に、エポエチンアルファ群では Week 25 までに測定したすべての時点で改善の MID 閾値-2 に達した。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で-2.0、エポエチンアルファ群で-8.7 であった。

睡眠障害

luspatercept 群とエポエチンアルファ群の睡眠障害の平均スコアは同程度であり、ベースラインから Week 25 までの投与期間中に減少した（改善を示す）。平均変化量は両投与群で Week 25 にのみ改善の MID 閾値-5 に達し、luspatercept 群で-5.9、エポエチンアルファ群で-7.8 であった。

食欲減退

luspatercept 群及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、食欲減退のスコアの平均値は減少した（改善を示す、エポエチンアルファ群の Week 19 を除く）。しかし、変化量はいずれも MID 閾値-7 に達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で-1.7、エポエチンアルファ群で-4.3 であった。

便秘

luspatercept 群及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、便秘のスコアの平均値はベースラインから減少した（改善を示す、エポエチンアルファ群の Week 25 を除く）。

Approved v2.0

しかし、変化量はいずれも MID 閾値-4 に達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で-3.3、エポエチンアルファ群で 1.3 であった。

下痢

luspatercept 群及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、下痢のスコアの平均値はベースライン値付近で推移した。luspatercept 群ではベースラインからのわずかな増加（悪化を示す）が認められ、エポエチンアルファ群では Week 19 及び Week 25 にわずかな減少（改善を示す）が認められた。これらの変化量は改善又は悪化の MID 閾値に達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で 1.0、エポエチンアルファ群で-0.4 であった。

経済的困難

luspatercept 群では、Week 25 までの投与期間中、経済的困難のスコアの平均値はベースラインから減少し（改善を示す）、Week 19 に MID 閾値である-3 に達した。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は-2.3 であった。luspatercept 群ではエポエチンアルファ群よりも改善が大きかった。エポエチンアルファ群では、Week 25 までの投与期間中、経済的困難のスコアの平均値は、ベースライン値付近で推移した。変化量は改善又は悪化の MID 閾値に達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は 0.4 であった。

3.2.5.2.2 FACT-An

FACT-An は、貧血に関連した HRQoL の評価に特化した評価法である[11]。FACT-General Scale（FACT-G）は 4 つのドメイン（身体性、社会／家族性、精神性、機能性）から構成される。FACT-An はそれらに貧血サブスケール（疲労サブスケールを含む）を含め、FACT-An 総合スコアとして、FACT-G の 4 つのドメイン及び貧血サブスケールを合計してスコア化する。

すべての FACT スケール及び症状指数は、スコアが高いほど QOL が良好であることを示す。FACT-An 総合スコア（7 点）及び疲労サブスケールスコア（3 点）を意義がある変化と定義した。FACT-An 総合スコア、疲労サブスケール及び貧血サブスケールを FACT-An の主要な解析とし、FACT-G 総スコア及び各サブスケールのスコアは副次的な解析とした。以下に、主要な解析とした FACT-An 総合スコア、疲労サブスケール及び貧血サブスケールの結果を述べる。

FACT-An 総合スコア

luspatercept 群及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、総合スコアの平均値はベースラインからわずかに増加した（改善を示す）。いずれの投与群でも、これらの平均増加量は、Week 25 までのいずれの時点でも改善の MID 閾値である 7 に達しなかった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で 2.9、エポエチンアルファ群で 2.5 であった。

FACT-An 疲労サブスケール

luspatercept 群及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、疲労サブスケールスコアの平均値は増加した（改善を示す）。エポエチンアルファ群では、luspatercept 群と比較してより大きな改善が認められた。luspatercept 群では、これらの増加は Week 25 までのいずれの時

Approved v2.0

点でも MID の閾値である 3 に達しなかった。エポエチンアルファ群では、これらの増加が MID の閾値に達したのは Week 4 のみであった。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で 2.0、エポエチンアルファ群で 2.4 であった。

FACT-An 貧血サブスケール

luspatercept 群及びエポエチンアルファ群の両投与群で、Week 25 までの投与期間中、貧血サブスケールスコアの平均値は増加した（貧血関連症状の改善を示す）。エポエチンアルファ群では、luspatercept 群と比較してより大きな改善が認められた。Week 25 時点のベースラインからの平均変化量は、luspatercept 群で 2.4、エポエチンアルファ群で 3.2 であった。なお、このサブスケールには MID 閾値は設定されなかった。

3.2.5.3 MDS-003 試験

MDS-003 試験では、EORTC QLQ-C30 及び FACT-An を用いて、HRQoL の変化を評価した。EORTC QLQ-C30 又は FACT-An の質問票への回答遵守割合は、80%以上であった【MDS-003 Primary CSR Table 14.2.12.1, Table 14.2.13.1】。

EORTC QLQ-C30 及び FACT-An により評価した結果、luspatercept を投与した被験者は全般的に 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-003 Primary CSR Section 11.1】。

3.2.6 有効性評価をサポートするバイオマーカー及び薬力学の解析: MDS-002 試験

3.2.6.1 ベースライン時の遺伝子変異別の有効性

スプライシング因子の遺伝子変異とスプライソソーム機能の調節異常は MDS の病態生理で重要な因子であり、SF3B1、SRSF2、U2AF1 及び ZRSR2 は最も高頻度に MDS に関連することが知られている[12,13]。MDS-002 試験で、ベースライン時の遺伝子変異別に、luspatercept 群とエポエチンアルファ群の臨床効果のリスク差を推定した（Figure 3.2.6.1-1）。ASXL1、TET2、SF3B1 及び SF3B1α の変異を有する被験者集団での臨床効果のリスク差の推定値（95% CI）は以下の通りであり、エポエチンアルファ群と比較して luspatercept 投与による有効性が高いことが示された。

- ASXL1 0.38（95% CI: 0.17～0.59）
- TET2 0.32（95% CI: 0.14～0.51）
- SF3B1 0.40（95% CI: 0.26～0.53）
- SF3B1α 0.45（95% CI: 0.29～0.62）

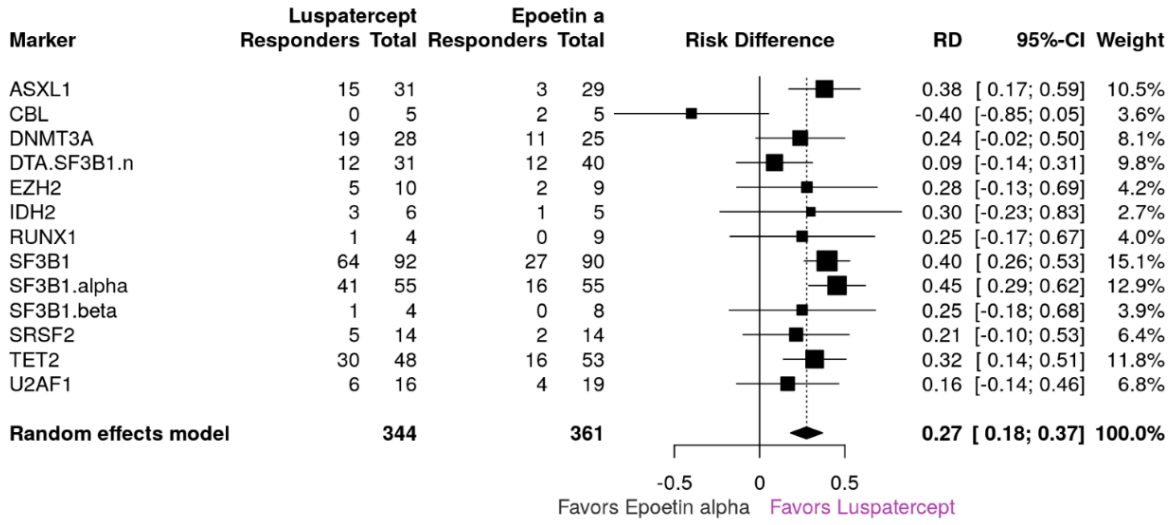
さらに、luspatercept による治療では、複数の変異で良好な臨床的ベネフィットが示され、全体効果のリスク差の推定値（95% CI）は 0.27（95% CI: 0.18～0.37）であった。EZH2、IDH2、SRSF2、U2AF1 などの他の遺伝子座に変異を有する被験者でも luspatercept 投与により良好な有効性が示され、複数の遺伝子変異を有する患者に対する luspatercept の臨床的ベネフィットが示唆された。

SF3B1 及び SF3B1α 遺伝子変異を有する被験者では、エポエチンアルファ群と比較して luspatercept 群で統計学的に有意に投与期間が長かった（Figure 3.2.6.1-2）。luspatercept 群の SF3B1 変異を有す

Approved v2.0

る被験者と有しない被験者を比較すると（左上）、SF3B1 変異を有する被験者集団での投与期間が長く、統計学的有意差が認められた（$p < 0.0001$、log-rank 検定）。luspatercept 群の SF3B1α 変異の有無（左下）でも、同様に統計学的に有意な傾向が認められた（$p = 0.011$、log-rank 検定）。エポエチンアルファ群の SF3B1 及び SF3B1α 変異の有無による同様の解析（それぞれ右上及び右下）では、投与期間に差は認められなかった。

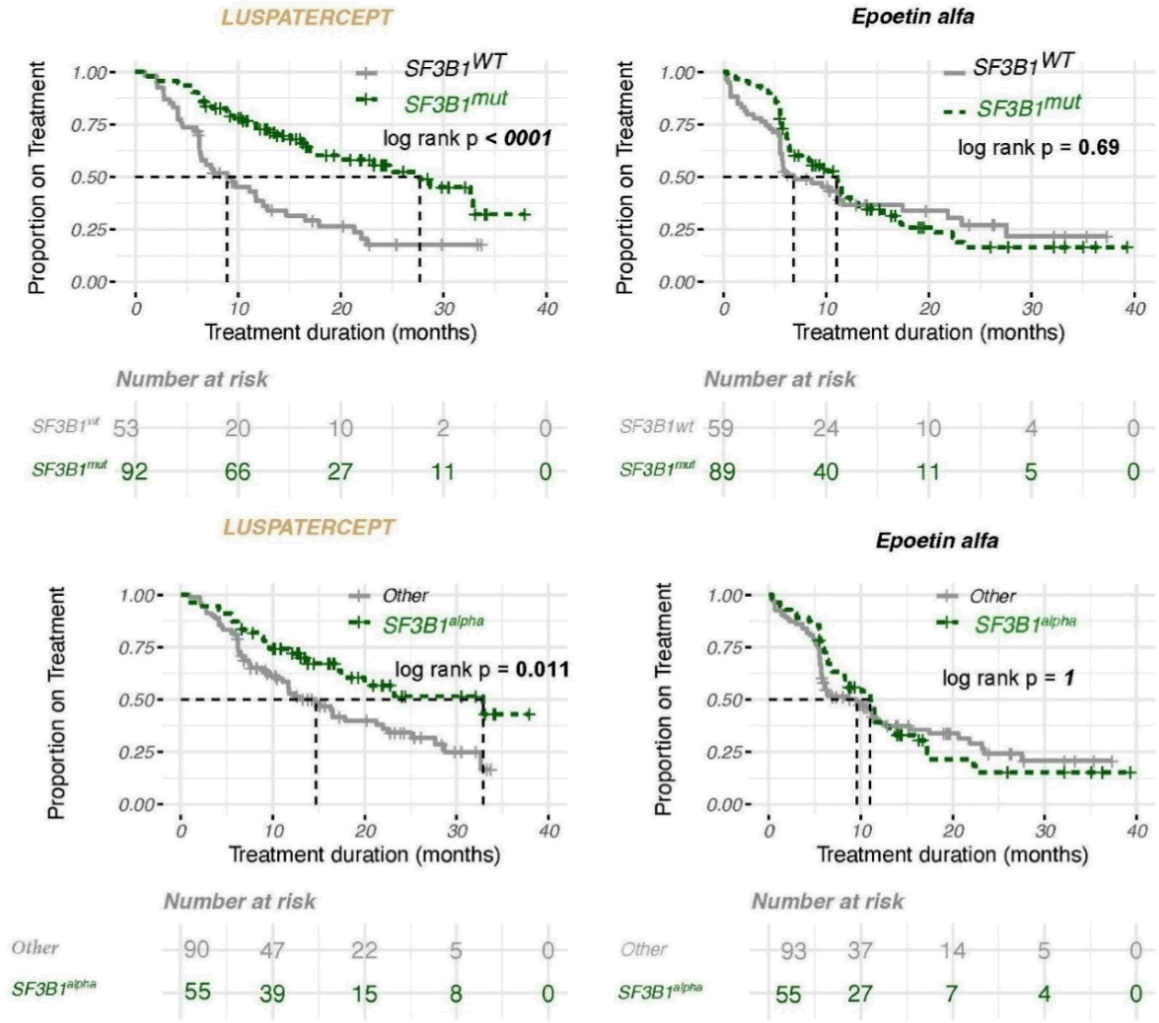
Figure 3.2.6.1-1: Comparison of Primary Clinical Benefit in Mutated Populations of the Luspatercept and Epoetin Alfa Arms



Forest plot of risk difference (RD) for clinical benefit and mutation. Vertical line at zero represents no-effect line. The dashed line shows the overall summary effect. RD > 0 favors Luspatercept. DTA.SF3B1.n = SF3B1WT + (ASXL1 or/and TET2, or DNMT3A); SF3B1α: SF3B1MUT + (DNMT3A, or ASXL1, and/or TET2); SF3B1β: SF3B1MUT and any gene from BCOR, BCORL1, NRAS, RUNX1, SRSF2, or STAG2.
Source: TM-Heme Report (Module 5.3.5.4.1) Figure 6

Approved v2.0

Figure 3.2.6.1-2: Kaplan-Meier Curve of Treatment Duration in Subjects with SF3B1 and SF3B1α Mutations in the Luspatercept and Epoetin Alfa Arms: MDS-002 Study



Top: SF3B1 mutated (in green) vs. SF3B1 wild type (in grey); Bottom: SF3B1α group (in green) vs other (in grey).
P value refers to log-rank test
Source: TM-Heme Report (Module 5.3.5.4.1) Figure 9

3.2.6.2 赤血球前駆細胞、網状赤血球数の推移

MDS-002 試験で、スクリーニング時、Week 24 及び Week 48 の時点で骨髄中の赤血球前駆細胞数（EP）及び網状赤血球数を測定した（Figure 3.2.6.2-1、Figure 3.2.6.2-2）。

EP

エポエチンアルファ群では、ベースラインと比較して Week 24 に EP の増加が認められたが（中央値の差: 7%、p = 0.0015）、Week 48 でさらなる増加は認められなかった（%EP:それぞれ 25.5%、32.5%、31.2%）。luspatercept 群では Week 24 に EP が増加し（中央値の差: 4%、p = 0.031）、Week 48 でさらに有意な増加が認められ（中央値の Week 24 からの差: 6%、p = 0.02）（%EP: それぞれ

Approved v2.0

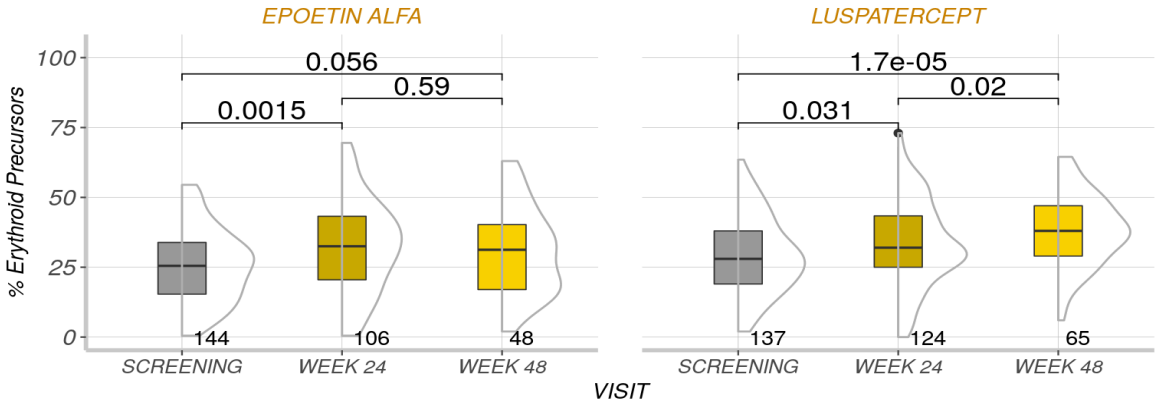
28.0%、32.0%、38.0%）、これらの推移は、luspatercept 群の臨床的ベネフィットがエポエチンアルファ群よりも優れていることと一貫していた。

網状赤血球数

エポエチンアルファ群では、ベースラインと比較して Week 24 及び Week 48 で網状赤血球数に統計学的に有意な増加は認められなかった（それぞれ 42.0、46.0、46.0×10^9/L、ベースラインと Week 24 の中央値の差: 4×10^9/L、p = 0.56）。一方、luspatercept 群では Week 24 に網状赤血球数は有意に増加し、Week 48 でもさらなる増加傾向が認められた（それぞれ、40.5、61.5、63×10^9/L、ベースラインと Week 24 の中央値の差: 21×10^9/L、p＜0.0001、Week 24 から Week 48 の中央値の差: 1.5×10^9/L）。ベースライン時と比較して Week 48 の網状赤血球数の増加量は統計学的に有意であった。

網状赤血球数の増加は、エポエチンアルファ群と比較した luspatercept 群の Hgb の増加及び輸血量の減少と相関する。また、上述の網状赤血球数の推移のエポエチンアルファ群と luspatercept の差異は、Week 1～Week 48 の期間に 24 週間以上の RBC-TI を達成した被験者数がエポエチンアルファ群と比較して luspatercept 群で多かったことと一貫している。

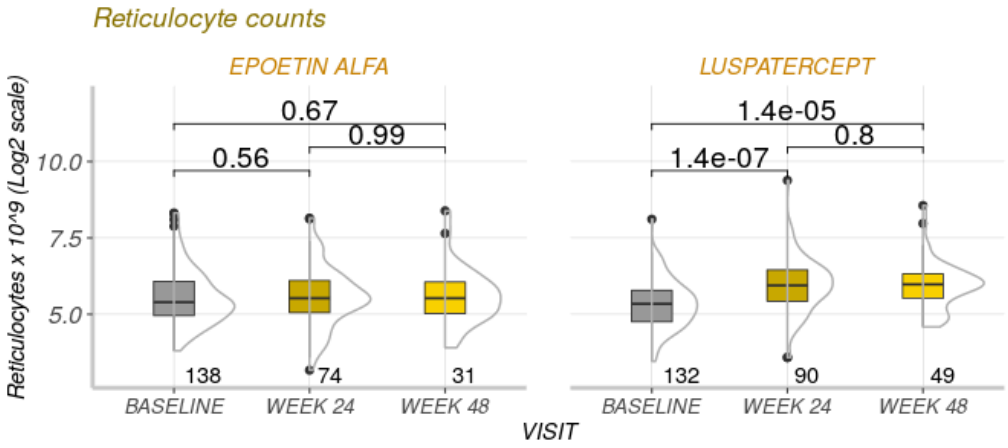
Figure 3.2.6.2-1: Comparison of Erythroid Precursors at Screening, Week 24, and Week 48 in Luspatercept and Epoetin alfa Arms: MDS-002 Study



Numbers refer to Wilcoxon rank sum p-value.
Source: TM-Heme Report (Module 5.3.5.4.1) Figure 11

Approved v2.0

Figure 3.2.6.2-2: Comparison of Reticulocyte Counts at Baseline, Week 24, and Week 48 in Epoetin alfa and Luspatercept Arms: MDS-002 Study



P value refers to Wilcoxon rank sum test.
Source: TM-Heme Report (Module 5.3.5.4.1) Figure 15

3.3 部分集団での結果の比較

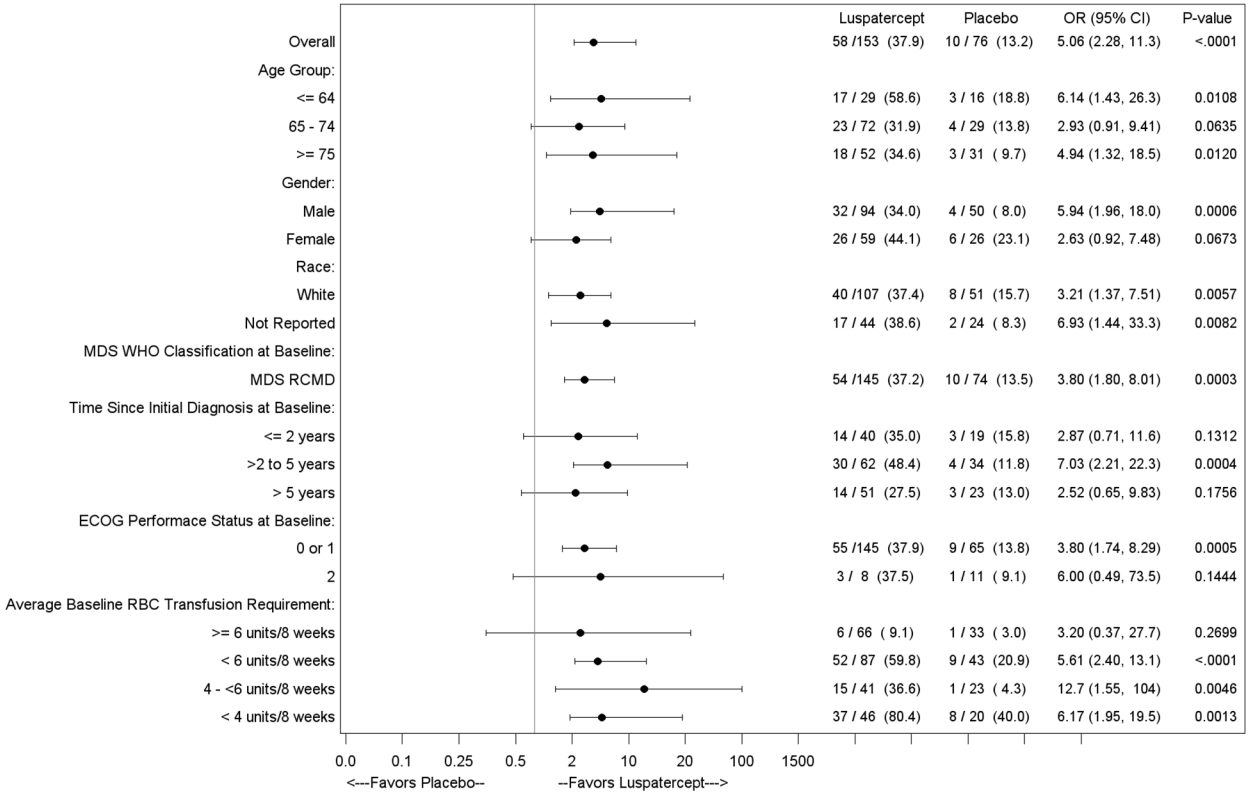
3.3.1 赤血球輸血非依存性

MDS-001 試験の主要評価項目の部分集団解析の結果、ベースラインの sEPO 値が高値（200 U/L 以上）、赤血球輸血量が高値（4 単位以上／8 週間）、ESA による治療歴が短い（6 ヵ月未満）、IPSS-R のリスク分類が Very Low 又は Low、及び Intermediate であった被験者を含め、すべての人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団でプラセボよりも luspatercept の方が一貫して高い RBC-TI の達成割合を示した（Figure 3.3.1-1）。また、解釈可能な被験者数を有している部分集団で、全体集団の成績より著しく RBC-TI の達成割合が低い集団はなかった。

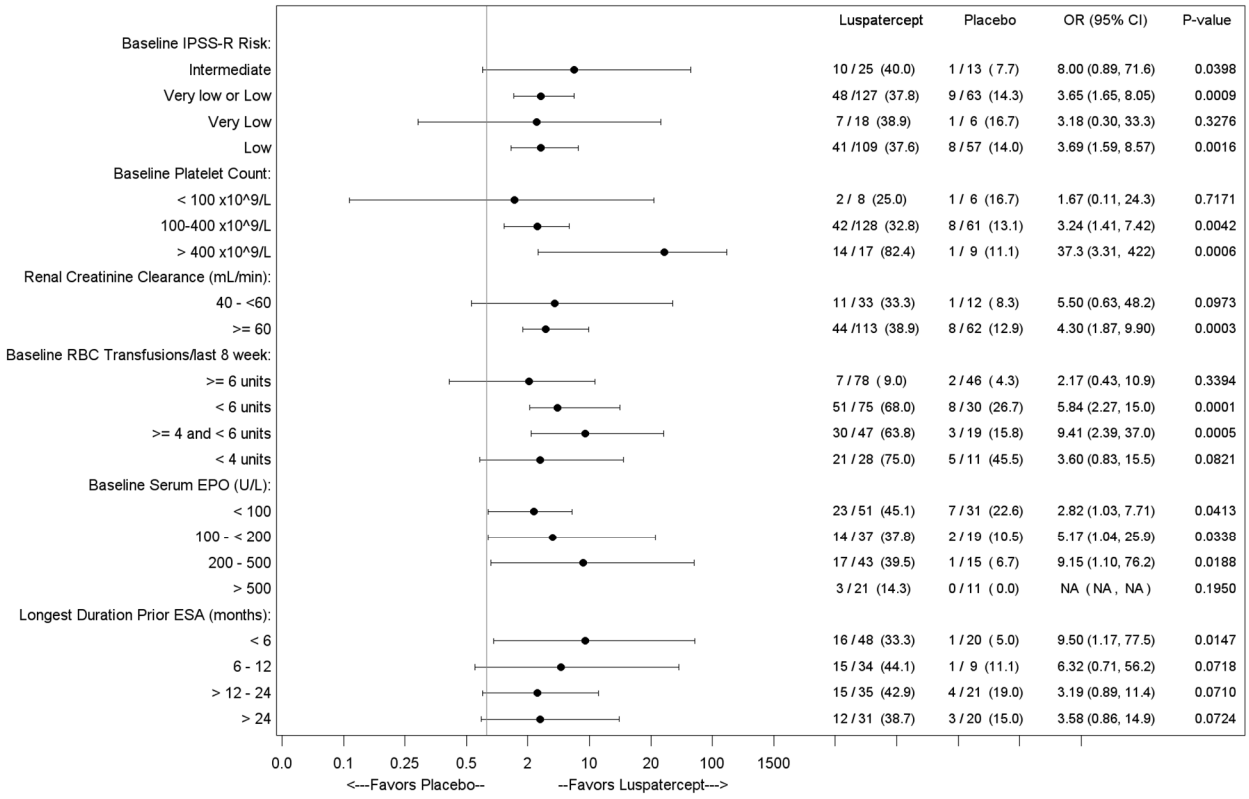
同様に、MDS-001 試験で重要な副次評価項目とした Week 1～Week 24 又は Week 1～Week 48 で 12 週間以上の RBC-TI の部分集団解析の結果、解釈可能な被験者数を有しているいずれの部分集団でも、プラセボよりも luspatercept の方が一貫して高い RBC-TI の達成割合を示した【MDS-001 Final CSR Section 11.4.1.3.2】。

Approved v2.0

Figure 3.3.1-1: Forest Plot of Subgroup Analysis for RBC-TI of 8 Weeks or More From Week 1 Through Week 24 (ITT Population): MDS-001 Study



Approved v2.0



CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EPO = erythropoietin; ESA = erythropoiesis stimulating agent; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent to-treat; MDS = myelodysplastic syndromes; NA = not available; OR = odds ratio; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; WHO = World Health Organization
Source: MDS-001 Final CSR Figure 14.2.1.1

MDS-002 試験の主要評価項目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よりも luspatercept 群の方が主要評価項目を達成した割合が高いか同程度であり、主要評価項目の頑健性が確認された（Figure 3.3.1-2）。MDS-002 試験で重要な副次評価項目とした 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は、解釈可能な十分な被験者数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 の群の方が高かったか、同程度であった【MDS-002 Interim CSR Section 7.3.1.4】。

RS を有さない被験者集団での有効性

RS-の被験者集団で、多くの有効性の主な評価項目での治療反応の割合は、luspatercept 群とエポエチンアルファ群で同程度であった（Table 3.3.1-1）。

主要評価項目を達成した被験者の割合は luspaterept 群とエポエチンアルファ群でそれぞれ 41.0%及び 46.3%であった（以下、同順）。その持続期間はそれぞれ 60.0 週間及び 64.0 週間で、両投与群で同程度であった。1.2.4.2.2 項に示した多重性の考慮として階層的に検定した重要な副次評価項目の治療反応の割合は、RS-の被験者集団では luspatercept 群とエポエチンアルファ群で同程度であった。

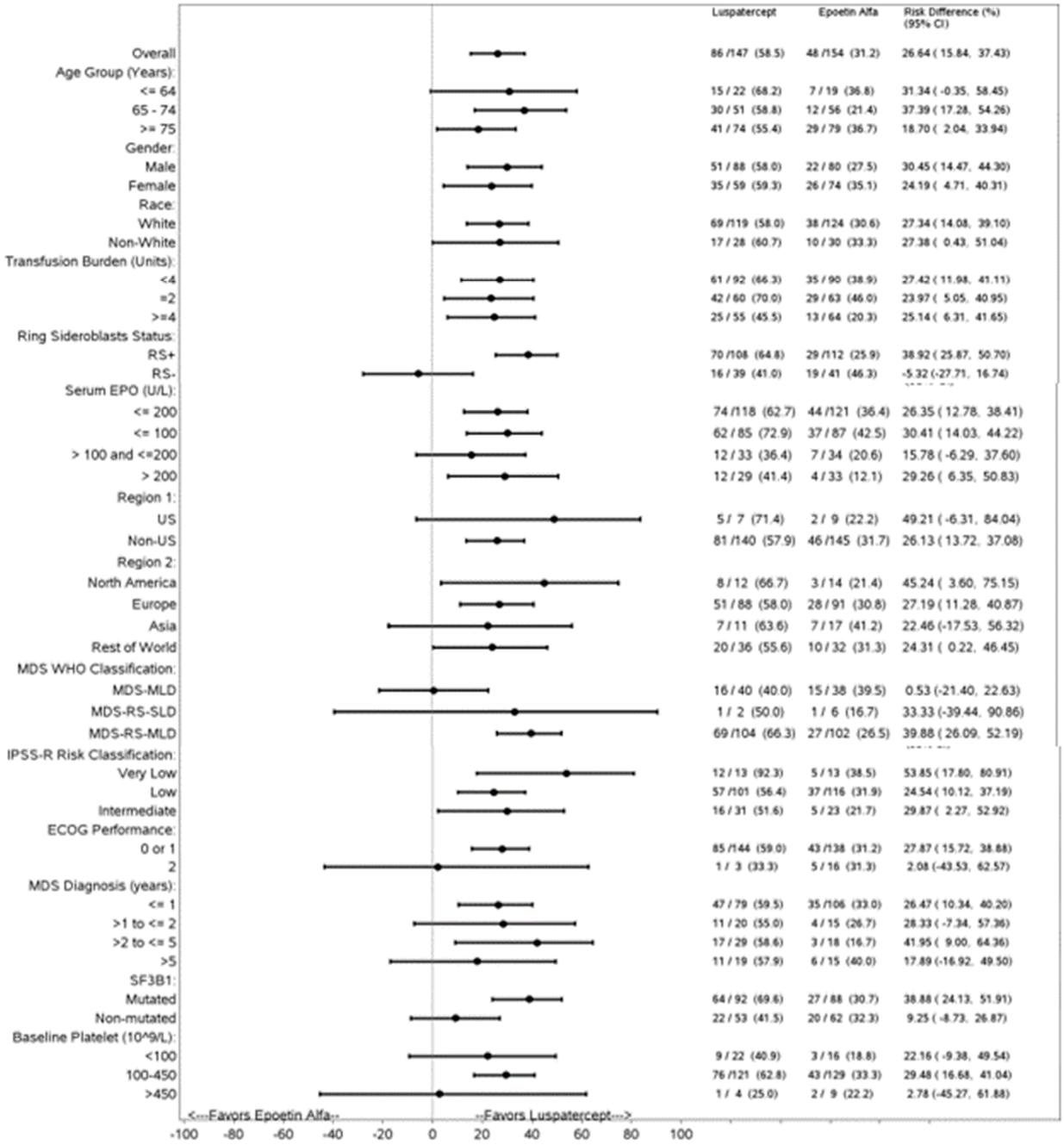
Approved v2.0

RBC-TI の達成割合は、luspatercept 群の RS+の集団では早期（24 週時点）にエポエチンアルファ群を上回り、その効果は大きかった（Week 1～Week 24 までの期間の 24 週間の RBC-TI: luspatercept 群 50.9%、エポエチンアルファ群 25.9%、以下同順）。luspatercept 群の RS-の集団でも、RS+の集団より反応は遅れたが、エポエチンアルファ群と比較して継続的な効果が示唆された（Week 1～Week 24 までの期間の 24 週間の RBC-TI: 38.5%及び 39.0%、Week 1～48 までの期間の 24 週間以上の RBC-TI: 44.1%及び 37.1%）。RS-の集団では、主要評価項目の持続期間の中央値は、luspatercept 群とエポエチンアルファ群で同程度であった（60.0 週及び 64.0 週）が、副次評価項目（Week 1～Week 24 までの期間の 12 週間以上の RBC-TI）の持続期間の中央値は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群より長かった［未到達（NE）及び 95.1 週; HR = 0.492］。さらに、RS-の集団では、赤血球輸血量単位の 50%以上の減少（12 週間以上又は 24 週間以上）を達成した被験者の割合は、luspatercept 群とエポエチンアルファ群の間で同程度であったが（12 週間以上: 69.2%及び 73.2%、24 週間以上: 56.4%及び 58.5%）、これらの持続期間の中央値も luspatercept 群では未到達であった（12 週間以上: NE 及び 116.3 週; HR = 0.835、24 週間以上: NE 及び 117.4 週; HR = 0.370）。すなわち、RS-の集団では、治療反応は同程度あったものの、データカットオフ日時点でエポエチンアルファ群と比較して luspatercept 群でより多くの被験者が輸血量の減少を維持していた。

RS-の被験者での反応が遅延型であるという臨床所見と網状赤血球数の推移は一致している。luspatercept 群で、Week 24 と比較し Week 48 で網状赤血球数の増加量は大きかった（Figure 3.3.1-3）。一方、エポエチンアルファ群の RS-の被験者では、Week 48 の網状赤血球数が Week 24 と比較して増加することはなかった。

Approved v2.0

Figure 3.3.1-2: Forest Plot of RBC-TI ≥ 12 Weeks with Concurrent Mean Hemoglobin Increase ≥ 1.5 g/dL (Week 1 to 24) (ITT Population): MDS-002 Study



CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EPO = erythropoietin; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; MDS = myelodysplastic syndromes; MDS-MLD = myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasias; MDS-RS-MLD = myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasias; MDS-RS-SLD = myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; US = United States; WHO = World Health Organization

Only subjects who completed 169 days (24 weeks) of treatment or discontinued early were included in efficacy analysis.

Stratified CMH test is used for the overall analysis. Unstratified CMH test is used for subgroup analysis.

Approved v2.0

Note that subgroups with less than 5 subjects in both arms are not included in the forest plots.
Source: MDS-002 Interim CSR Figure 14.2.1.1

Table 3.3.1-1: Summary of Efficacy Results in RS negative subgroup: MDS-002 Study

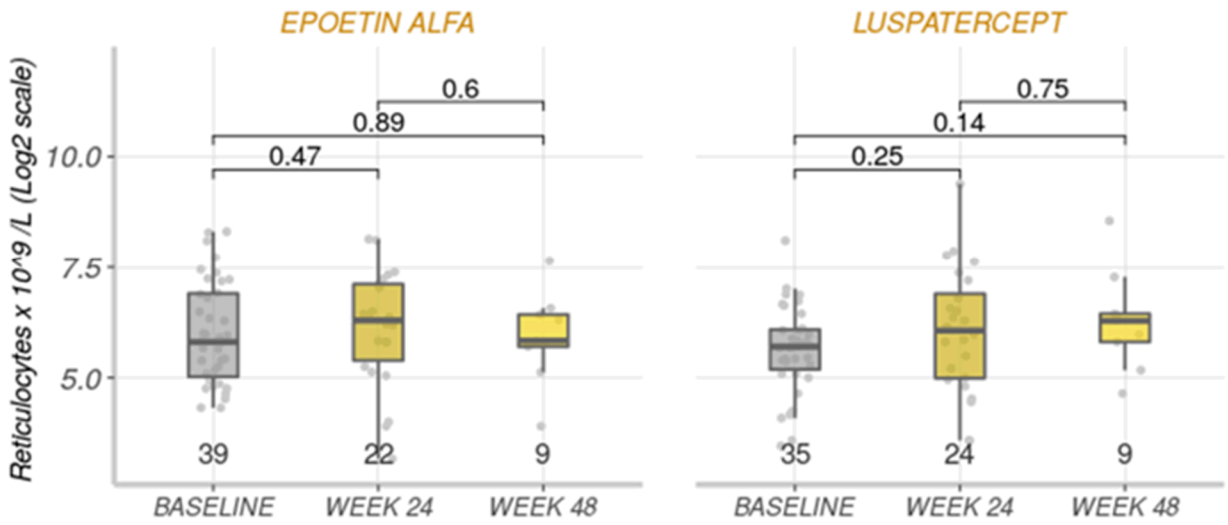
	Luspatercept N = 39	**Epoetin Alfa N = 41**
RBC-TI ≥ 12 weeks + Hgb increase of ≥ 1.5 g/dL, % (n/N)	41.0% (16/39)	46.3% (19/41)
Duration of Response (RBC-TI ≥ 12 weeks + Hgb increase of ≥ 1.5 g/dL), weeks (95% CI)	60.0 (35.9, NE)	64.0 (29.9, NE)
RBC-TI ≥ 12 weeks, % (n/N)	53.8% (21/39)	56.1% (23/41)
Duration of Response (RBC-TI ≥ 12 weeks), weeks (95% CI)	NE (46.0, NE)	95.1 (35.3, NE)
RBC-TI for 24 weeks, % (n/N) (Week 1 - Week 24)	38.5% (15/39)	39.0% (16/41)
RBC-TI for ≥ 24 weeks, % (n/N) (Week 1 - Week 48) [a]	44.1% (15/34)	37.1% (13/35)
Erythroid Response (HI-E) of ≥ 8 weeks, % (n/N)	64.1% (25/39)	65.9% (27/41)
Reduction in pRBC Units of at Least 50% for ≥ 12 weeks, % (n/N)	69.2% (27/39)	73.2% (30/41)
Reduction in pRBC Units of at Least 50% for ≥ 24 weeks, % (n/N)	56.4% (22/39)	58.5% (24/41)
Duration of at least a 50% Reduction in pRBC Units for ≥ 12 weeks, weeks (95% CI)	NE (46.9, NE)	116.3 (77.0, NE)
Duration of at least a 50% Reduction in pRBC Units for ≥ 24 weeks, weeks (95% CI)	NE (NE, NE)	117.4 (94.9, NE)

[a] Only subjects whose first dose date is at least 337 days from the cutoff date or who discontinued early were included in this efficacy analysis.

CI = confidence interval; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; NE = not evaluable; pRBC = packed red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.6.1, Table 14.2.7.2, Table 14.2.2.1, Table 14.2.23.1, Table 14.2.22.1, Table 14.2.24.1, Table 14.2.25.1, Table 14.2.28.1, 1L TD ISE Table 14.2.13.2

Approved v2.0

Figure 3.3.1-3: Comparison of Reticulocyte Counts at Baseline, Week 24, and Week 48 in Epoetin alfa and Luspatercept Arms - RS- subgroup: MDS-002 Study



Reticulocyte modulation with treatment. Comparison of reticulocyte counts before and after treatment in RS- (left: Epoetin alfa, right: Luspatercept) subgroups.
Source: TM-Heme Report (Module 5.3.5.4.1) Figure 16a

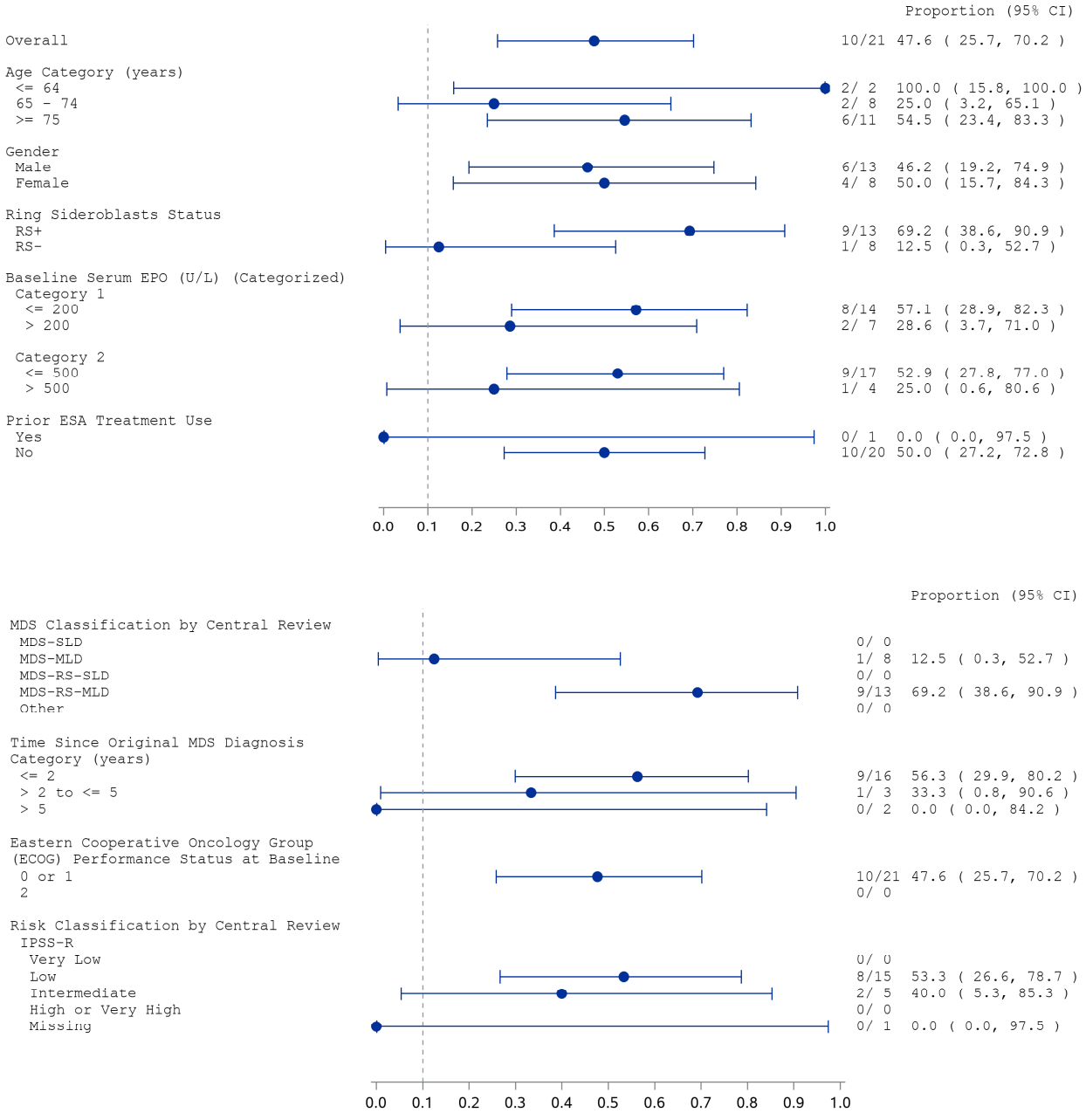
3.3.2 血液学的改善 - 赤血球反応

MDS-002 試験で重要な副次評価項目とした、Week 1～Week 24 の期間で HI-E を達成した被験者の割合は、解釈可能な十分な被験者数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 群の方が高かったか、同程度であった【MDS-002 Interim CSR Section 7.3.2.2】。

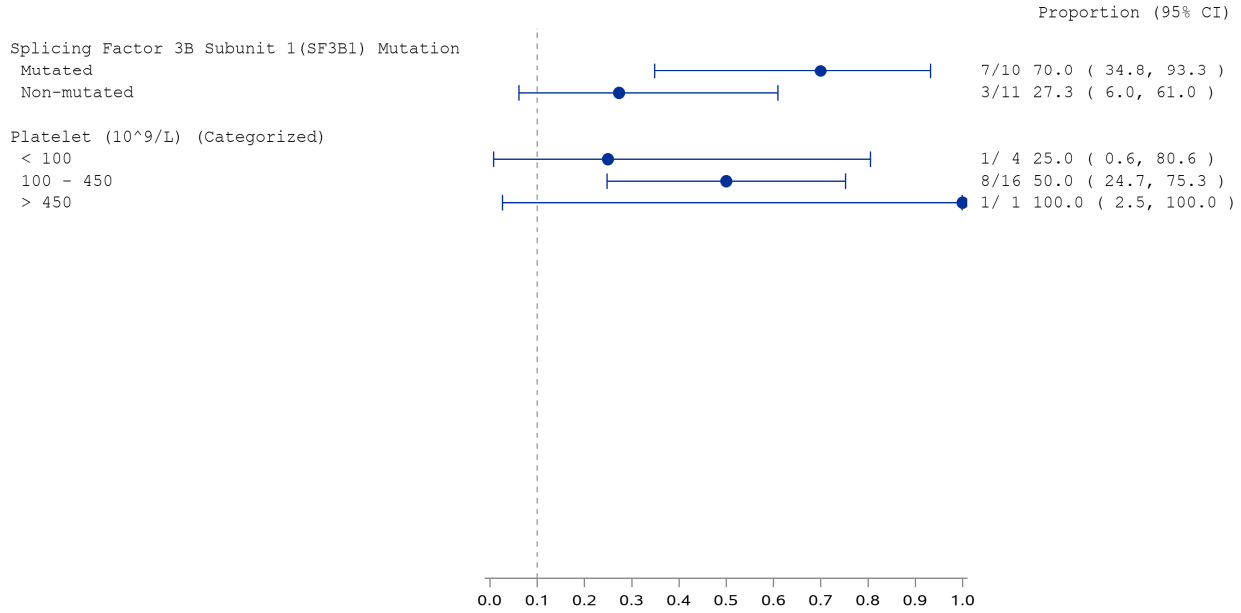
MDS-003 試験の主要評価項目である HI-E の部分集団解析の結果、被験者数が少なく部分集団解析の結果の解釈は限定的であるが、著しく被験者数が少ない部分集団を除き、概ね全体集団での治療反応割合と一貫していた（Figure 3.3.2-1）。

Approved v2.0

Figure 3.3.2-1: Forest Plot of Subgroup Analysis for HI-E Response per IWG 2006 within 24 weeks (ITT Population): MDS-003 Study



Approved v2.0



CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EPO = erythropoietin; ESA = erythropoiesis stimulating agent; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; ITT = intent to-treat; IWG = International Working Group; MDS = myelodysplastic syndromes; MDS-MLD = myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasias; MDS-RS-MLD = myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasias; MDS-RS-SLD = myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and single lineage dysplasia; MDS-SLD = myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia; SF3B1 = splicing factor 3B subunit 1
Source: MDS-003 Primary CSR Figure 14.2.1.13

3.3.3 環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍

1.2.1 項に示したように、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[14]。

その結果、WHO 2016 年基準で MDS/MPN-RS-T に分類される被験者は、MDS-001 試験に 23/229 例（luspatercept 群: 14 例、プラセボ群: 9 例）が組み入れられていた。luspatercept 群では、MDS/MPN-RS-T の 9/14 例（64.3%）が主要評価項目である RBC-TI を達成したのに対し、プラセボ群で RBC-TI を達成した被験者は 2/9 例（22.2%）であり（オッズ比 11.3、95% CI: 1.19～106.12、P = 0.028）、その他の有効性の評価項目の部分集団解析の結果も踏まえ、MDS/MPN-RS-T に対する luspatercept の臨床的有効性が示された。

MDS-002 試験では、MDS/MPN-RS-T と診断された被験者は 5 例（luspatercept 群: 1 例、エポエチンアルファ群: 4 例）組み入れられた。luspatercept 群に割り付けられた 1 例（被験者番号: [redacted]）はデータカットオフ日時点でサイクル 2（Week 4）の投与を終え、主要評価項目の中間解析の対象（24 週間の投与を完了又は早期中止した被験者）には含まれなかった。

MDS-003 試験では、MDS/MPN-RS-T と診断された被験者は組み入れられなかった。

Approved v2.0

3.3.4 日本人被験者での有効性（MDS-002 試験）

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、日本人集団の成績と全体集団の成績で一貫した傾向が認められた（Table 3.3.4-1）。

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、luspatercep 群の日本人集団と全体集団を比較し、同程度であった（luspatercept 群、日本人集団: 60.0%、全体集団 58.5%）。また、日本人集団の luspatercept 群とエポエチンアルファ群を比較しても、エポエチンアルファ群よりも luspatercept 群で高かった［治療反応の割合 luspatercept 群: 60.0%、エポエチンアルファ群: 54.5%、オッズ比 0.9（95% CI: 0.1～8.0）］。日本人集団での主要評価項目の共通オッズ比は、全体集団の主要評価項目の解析と同様に、3 つの層別因子（ベースライン時の輸血量、ベースライン時の RS の有無及びベースライン時の sEPO 値）を用いた CMH 検定を適用して算出したものである。オッズ比の点推定値（0.9）は数値的に 1 を下回ったものの、主要評価項目の解析対象の日本人被験者数（luspatercept 群 5 例、エポエチンアルファ群 11 例）は、全体集団の被験者数と異なり少数であったため、全体集団と同じ 3 つの層別因子を用いた CMH 検定に基づく共通オッズ比の解釈は困難である。他の部分集団解析では、層別因子を用いないオッズ比を算出しており、同様に、日本人集団の主要評価項目のオッズ比について、層別因子を用いないオッズ比を事後的に算出した。層別因子を用いないオッズ比は 1.25（95% 信頼区間：0.15, 10.70）であり、数値的に 1 を上回った。

重要な副次評価項目では、luspatercept 群の日本人集団の治療反応の割合は、全体集団を下回ることはなく、luspatercept 群の治療反応の割合はエポエチンアルファ群よりも高かった。その他の副次評価項目では、多くの評価項目では lusaptercept 群の日本人集団の成績は全体集団と同様であった。一部の評価項目（12 週間以上の RBC-TI の持続期間の中央値、OS）で luspatercept 群の日本人集団と全体集団に数値的な差異が認められた。Week 1～データカットオフ日までの 12 週間以上の RBC-TI の持続期間の中央値は、luspatercept 群の全体集団よりも日本人集団で短く（luspatercept 群、日本人集団: 37.9 週、全体集団: 126.6 週）、エポエチンアルファ群でも（エポエチンアルファ群、日本人集団: 46.9 週、全体集団: 77.0 週）全体集団よりも日本人集団で短かった。日本人集団の luspatercept 群とエポエチンアルファ群を比較すると、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも持続期間の中央値はやや短かった（日本人集団、luspatercept 群: 37.9 週、エポエチンアルファ群: 46.9 週）。日本人集団では、12 週間以上の RBC-TI を達成した被験数の割合は、luspatercept 群で 80%（5 例中 4 例）でエポエチンアルファ群では 72.7%（11 例中 8 例）で、レスポンダーのうち治療反応を失った被験者の割合は、いずれの投与群でも 50%であり（luspatercept 群: 4 例中 2 例、エポエチンアルファ群: 8 例中 4 例）、個々の被験者の Swimmer plot 及び Kaplan-Meier 曲線からも 2 群間に大きな違いは認められなかった（Figure 3.3.4-1、Figure 3.3.4-2）。

また、死亡した被験者の割合は、luspatercept 群の全体集団よりも日本人集団で数値的にやや高く（luspatercept 群、日本人集団: 2 例 28.6%、全体集団: 32 例 18.0%）、日本人集団の luspatercept 群と

Approved v2.0

エポエチンアルファ群を比較すると、luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも数値的に高かった（日本人集団、luspatercept 群: 2 例 28.6%、エポエチンアルファ群: 2 例 15.4%）。日本人集団の luspatercept 群で死亡した 2 例は投与終了後の追跡期間中に死亡し、死因は、誤嚥性肺炎及び急性胆嚢炎であり、疾患進行によるものではなかった。これら 2 つの評価項目での日本人集団と全体集団の差異は、一貫した結果を得られる十分な被験者数を収集できなかったためと考えられる。

Table 3.3.4-1: Results of Primary and Secondary Endpoint Analyses (ITT Population) (Japanese Subjects and Overall): MDS-002 Study

	Japanese subgroup		Overall	
Parameter	**Luspatercept (N = 5)[a]**	**Epoetin Alfa (N = 11) [a]**	**Luspatercept (N = 147) [a]**	**Epoetin Alfa (N = 154) [a]**
Primary Endpoint				
RBC-TI for ≥ 12 weeks (84 days) with an associated concurrent mean Hgb increase ≥ 1.5 g/dL (Week 1 to 24)				
Number of Subjects				
Responders - n (%)	3 (60.0)	6 (54.5)	86 (58.5)	48 (31.2)
Non- Responders - n (%)	2 (40.0)	5 (45.5)	61 (41.5)	106 (68.8)
Response Rate (%) (95% CI)	60.0 (14.7, 94.7)	54.5 (23.4, 83.3)	58.5 (50.1, 66.6)	31.2 (24.0, 39.1)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI)[b]	-3.2 (-58.6, 52.2)		26.6 (15.8, 37.4)	
Odds Ratio (95% CI)[b]	0.9 (0.1, 8.0)		3.1 (1.9, 5.0)	
Key Secondary Efficacy Endpoints				
HI-E per IWG for ≥ 56 days (Week 1 to 24)				
Number of Subjects				
Responders - n (%)	4 (80.0)	7 (63.6)	109 (74.1)	79 (51.3)
Non- Responders - n (%)	1 (20.0)	4 (36.4)	38 (25.9)	75 (48.7)
Response Rate (%) (95% CI)	80.0 (28.4, 99.5)	63.6 (30.8, 89.1)	74.1 (66.3, 81.0)	51.3 (43.1, 59.4)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI)[b]	2.1 (-43.4, 47.6)		22.3 (11.8, 32.8)	
Odds Ratio (95% CI)[b]	1.1 (0.1, 16.9)		2.8 (1.7, 4.6)	
RBC-TI for 24 weeks (Week 1 to 24)				
Number of Subjects				
Responders - n (%)	3 (60.0)	6 (54.5)	70 (47.6)	45 (29.2)
Non- Responders - n (%)	2 (40.0)	5 (45.5)	77 (52.4)	109 (70.8)

Approved v2.0

Table 3.3.4-1: Results of Primary and Secondary Endpoint Analyses (ITT Population) (Japanese Subjects and Overall): MDS-002 Study

Response Rate (%) (95% CI)	60.0 (14.7, 94.7)	54.5 (23.4, 83.3)	47.6 (39.3, 56.0)	29.2 (22.2, 37.1)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI)[b]	2.1 (-53.1, 57.3)		17.0 (6.7, 27.2)	
Odds Ratio (95% CI)[b]	1.1 (0.1, 10.0)		2.3 (1.4, 3.8)	
RBC-TI for ≥ 12 weeks (84 days) (Week 1 to 24)				
Number of Subjects				
Responders - n (%)	4 (80.0)	8 (72.7)	98 (66.7)	71 (46.1)
Non- Responders - n (%)	1 (20.0)	3 (27.3)	49 (33.3)	83 (53.9)
Response Rate (%) (95% CI)	80.0 (28.4, 99.5)	72.7 (39.0, 94.0)	66.7 (58.4, 74.2)	46.1 (38.1, 54.3)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI)[b]	1.1 (-43.7, 45.9)		19.1 (8.6, 29.6)	
Odds Ratio (95% CI)[b]	1.1 (0.1, 16.5)		2.4 (1.5, 4.0)	
Other Secondary Efficacy Endpoints				
RBC Transfusion-Related Secondary Endpoints				
Duration (weeks) of RBC-TI for ≥ 12 weeks (84 days) (Week 1 to EOT)	N = 4	N = 8	N = 98	N = 71
Maintained Response (Censored) - n (%)	2 (50.0)	4 (50.0)	65 (66.3)	40 (56.3)
Lost Response - n (%)	2 (50.0)	4 (50.0)	33 (33.7)	31 (43.7)
Median (95% CI)[c]	37.9 (18.9, NE)	46.9 (14.6, NE)	126.6 (108.3, NE)	77.0 (39.0, NE)
HR (95% CI)[d]	0.348 (0.038, 3.163)		0.456 (0.260, 0.798)	
Time (days) to RBC-TI for ≥ 12 weeks (Week 1 to 24)	N = 4	N = 8	N = 98	N = 71
Median (Min, Max)[e]	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 41.0)	1.0 (1.0, 67.0)	1.0 (1.0, 85.0)
RBC-TI for ≥ 8 weeks (56 days) (Week 1 to 24)				
Response Rate (%) (95% CI)	5 subjects, 100.0% (47.8, 100.0)	9 subjects, 81.8% (48.2, 97.7)	78.2% (70.7, 84.6)	63.0% (54.8, 70.6)
Common Risk Difference on Response Rate (%) (95% CI)[b]	10.6 (-9.7, 31.0)		13.6 (4.0, 23.2)	

Approved v2.0

Table 3.3.4-1: Results of Primary and Secondary Endpoint Analyses (ITT Population) (Japanese Subjects and Overall): MDS-002 Study

Odds Ratio (95% CI)[b]	NE (NE, NE)		2.1 (1.2, 3.7)	
RBC Transfusion Burden on Treatment (Week 1 to 24)	N = 5	N = 11	n = 147	n = 152
Mean Number of RBC Units (SD)	1.6 (2.19)	1.6 (2.94)	3.9 (6.04)	5.4 (6.52)
Median Number of RBC Units (Min, Max)	0.0 (0.0, 4.0)	0.0 (0.0, 8.0)	1.0 (0.0, 24.0)	3.5 (0.0, 37.0)
Time (days) to First RBC Transfusion (Week 1 to EOT)	n = 3	n = 6	n = 93	n = 116
Median (95% CI)[c]	266.0 (29.0, NE)	238.0 (35.0, NE)	168.0 (64.0, 323.0)	42.0 (22.0, 55.0)
HR (95% CI)[d]	0.478 (0.088, 2.597)		0.557 (0.415, 0.747)	
Hematologic Improvement-Related Secondary Endpoints				
Mean Hgb Change (g/dL) over 24 weeks (Week 1 to 24)	N = 5	N = 11	n = 146	n = 149
Mean (SD)	1.8 (1.35)	1.9 (1.62)	2.0 (1.10)	1.4 (1.15)
Median (Min, Max)	2.1 (-0.3, 3.3)	1.5 (0.4, 5.0)	1.9 (-1.2, 5.6)	1.2 (-0.7, 6.7)
Time (days) to HI-E (Week 1 to 24)	n = 4	n = 7	n = 109	n = 79
Median (Min, Max)	1.0 (1.0, 30.0)	6.0 (1.0, 63.0)	1.0 (1.0, 113.0)	8.0 (1.0, 108.0)
Parameter	**Luspatercept (N = 7)[f]**	**Epoetin Alfa (N = 13)[f]**	**Luspatercept (N = 178)[f]**	**Epoetin Alfa (N = 178)[f]**
Additional Secondary Endpoints				
Progression to AML[g]				
Number (%) of Subjects with AML Progression	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	5 (2.8)
Median Time (months) from Randomization[c]	NE	NE	NE	NE
Incidence Rate per 100 PY (95% CI)	NE	NE	1.76 (0.66, 4.70)	2.31 (0.96, 5.55)
HR (95% CI)[d]	1.000 (1.000, 1.000)		0.821 (0.214, 3.147)	
Overall Survival[g]				
Number (%) of Subjects Alive (censored)	5 (71.4)	11 (84.6)	146 (82.0)	146 (82.0)
Number (%) of Subjects who Died	2 (28.6)	2 (15.4)	32 (18.0)	32 (18.0)

Approved v2.0

Table 3.3.4-1: Results of Primary and Secondary Endpoint Analyses (ITT Population) (Japanese Subjects and Overall): MDS-002 Study

Median (months) (95% CI)[c]	14.7 (7.8, NE)	NE (24.3, NE)	37.2 (33.9, NE)	NE (32.8, NE)
HR (95% CI)[d]	2.828 (0.170, 47.146)		0.983 (0.592, 1.632)	

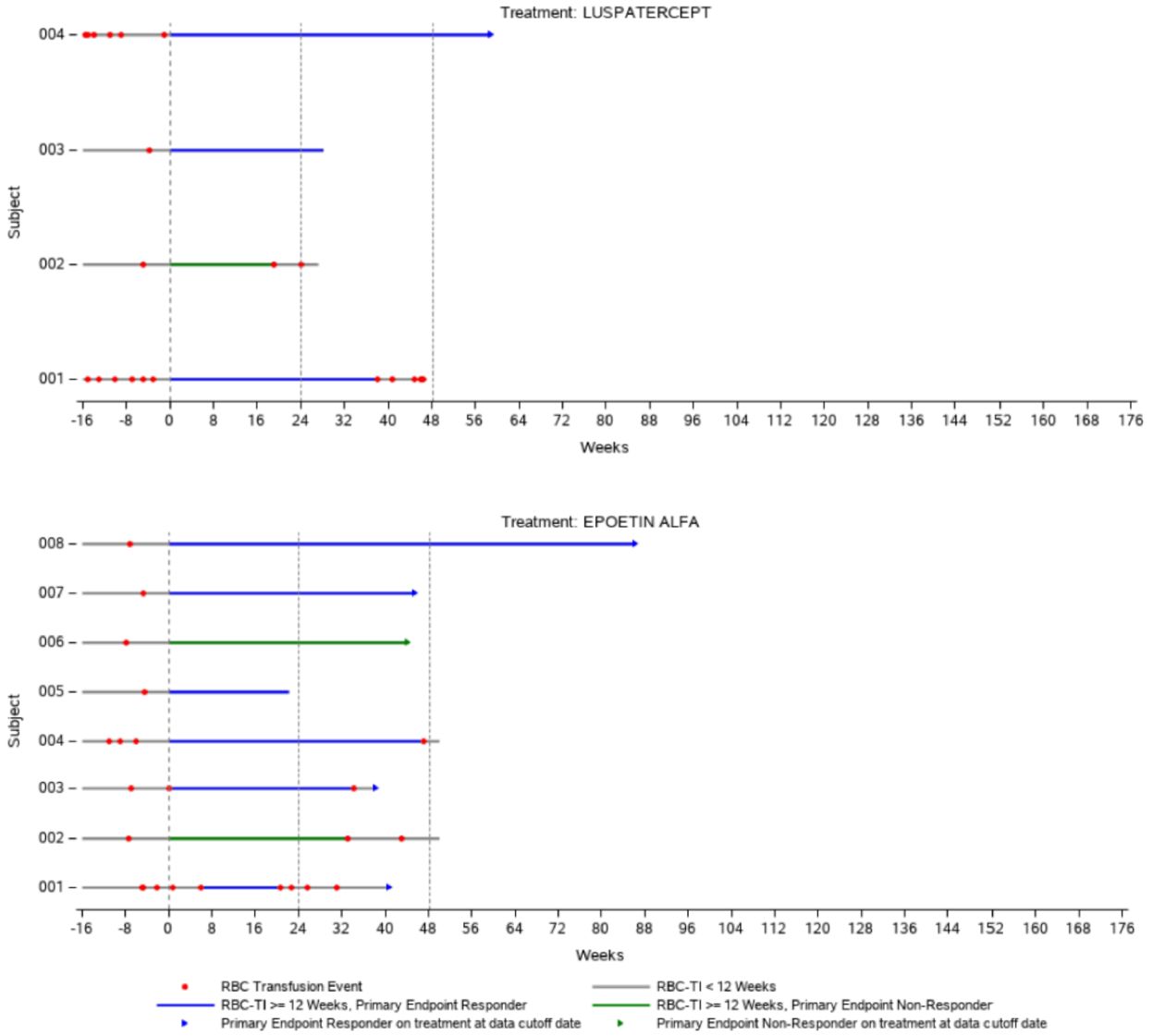
AML = acute myeloid leukemia; CI = confidence interval; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; EOT = end of treatment; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement – erythroid response; HR = hazard ratio; ITT = intent to-treat; IWG = International Working Group; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects overall; NE = not estimated; pRBC = packed red blood cell; PY = patient year; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; RS = ring sideroblast; sEPO = serum erythropoietin; SD = standard deviation; TI = transfusion independence

[a] The analysis population is subjects who completed 169 days (24 weeks) of treatment or discontinued early.
[b] Based on CMH test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L).
[c] Median is from unstratified Kaplan-Meier method.
[d] HR calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200, > 200 to < 500 U/L).
[e] Time to RBC-TI for ≥ 12 weeks was summarized only for subjects who achieved RBC-TI ≥ 84 days from Week 1 through Week 24. It was defined as the time between Week 1 and the date of the onset of first TI.
[f] ITT Population
[g] Randomization through 5 years from first dose or 3 years from last dose, whichever occurred later. The analysis population was ITT up to the clinical data cutoff date (with any treatment duration).

Clinical data cutoff: 31-Aug-2022.
Source: MDS-002 Interim-JP Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.2.3, Table 14.2.4, Table 14.2.5, Table 14.2.6, Table 14.2.7, Table 14.2.8, Table 14.2.9, Table 14.2.10, Table 14.2.11, Table 14.2.13, Table 14.2.14, MDS-002 Interim CSR Table 14.2.1, Table 14.2.2, Table 14.2.3, Table 14.2.4, Table 14.2.5, Table 14.2.6, Table 14.2.7, Table 14.2.8, Table 14.2.9, Table 14.2.10, Table 14.2.11, Table 14.2.13, Table 14.2.14

Approved v2.0

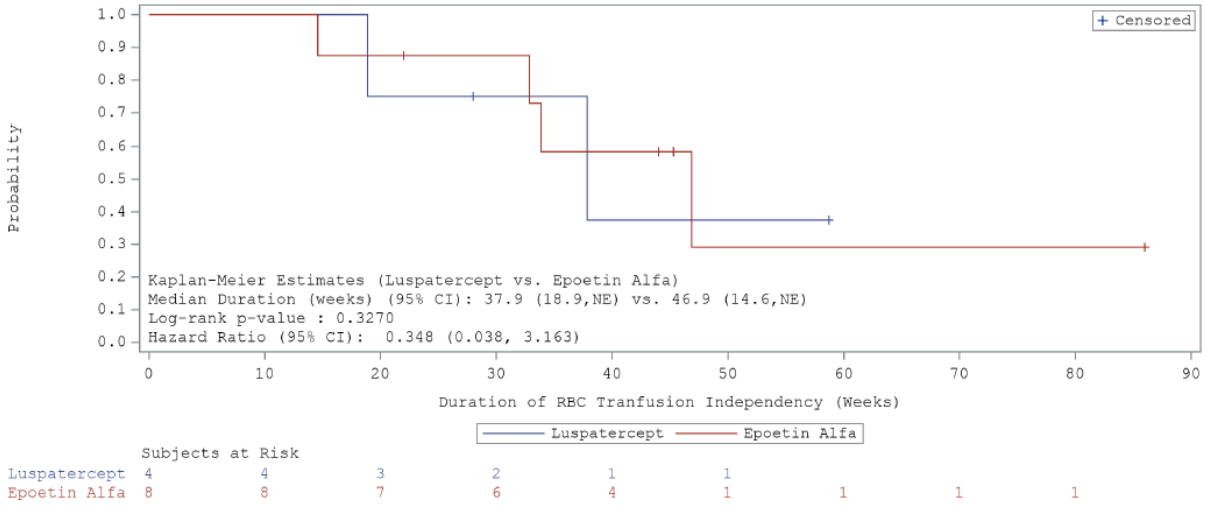
Figure 3.3.4-1: Swimmer Plot of RBC Transfusion Events and RBC-TI ≥ 12 Weeks Responses (Responders Week 1 through Week 24) During Treatment Period - Japanese Subjects (ITT Population): MDS-002 Study



Only subjects whose first dose date is at least 169 days from the cutoff date or discontinued early are included in efficacy analysis.
Primary endpoint response is defined as at least any consecutive 84 days of RBC-TI and concurrent mean Hgb value increase of ≥ 1.5 g/dL compared to baseline in Week 1-24.
Source: MDS-002 Interim-JP Figure 14.2.6

Approved v2.0

Figure 3.3.4-2: Kaplan-Meier Curve of Duration of RBC-TI ≥ 12 Weeks (Week 1 - EOT) in Responders Week 1 through Week 24 - Japanese Subjects (ITT Population): MDS-002 Study



Only subjects whose first dose date is at least 169 days from the cutoff date or discontinued early are included in efficacy analysis.
Duration of RBC-TI ≥ 12 weeks is defined as the longest RBC-TI period from Week 1 through EOT visit for subjects who achieve RBC-TI ≥ 12 weeks from Week 1 through Week 24.
Median is from un-stratified Kaplan-Meier method.
P-value is from log-rank test with RBC transfusion burden at baseline (< 4, ≥ 4 units), ring sideroblast status at baseline (RS+, RS-) and sEPO level at baseline (≤ 200, > 200 U/L) as covariates. Derived baseline stratifications are used. One-sided p-value is presented.
Hazard ratio is calculated by Cox proportional hazard model stratified by RBC transfusion burden at baseline (< 4, ≥4 units), ring sideroblast status at baseline (RS+, RS-) and sEPO level at baseline (≤ 200, > 200 U/L). Derived baseline stratifications are used.
Source: MDS-002 Interim-JP Figure 14.2.7

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 投与レジメン

luspatercept の推奨投与方法は、体重換算用量での投与とした。MDS 患者を対象とした母集団 PK 解析で、体重は luspatercept のクリアランス及び分布容積の統計学的に有意な共変量であることが示された【モジュール 2.7.2.3.1.4.1】。また、曝露－反応（E-R）解析から luspatercept の血清中曝露量の増加に伴い、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は増加することはなかった【モジュール 2.7.2.3.3.1、2.7.2.3.3.2】。

luspatercept の投与間隔は Q3W と設定した。閉経後の健康女性を対象とした第 1 相試験である A536-02 試験の PK 解析から、luspatercept の吸収及び排泄は緩徐であり、Tmax が約 1 週間、$T_{1/2}$ が約 2 週間であることが示された【モジュール 2.7.2.2.1】。したがって、Q3W 投与で、投与間隔終了時の濃度が Cmax の約 50%を維持すると想定された。そのため、第 2 相試験及び第 3 相試験は、luspatercept の投与間隔は Q3W を選択した。用量設定試験である第 2 相試験の A536-03 試験では、

Approved v2.0

luspatercept は Q3W のレジメンで投与され、その結果、Hgb 値の上昇が十分に維持されていることが示された【モジュール 2.7.2.2.2.2.1】。なお、ヒト投与の Q3W 投与の場合のトラフ濃度は、非臨床 in vitro の薬効評価では GDF 11 に結合する luspatercept の解離定数（Kd）（0.71 nM）又は GDF 11 を介するシグナル伝達を阻害する luspatercept の 50%阻害濃度（IC50）（7.1 ng/mL）を大きく上回っており、投与間隔を Q3W とすることは適切であると考える【モジュール 2.4.2.1.3】。さらに、主要な試験である MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で、体重換算用量で Q3W 投与のレジメンで投与した結果、luspatercept の有効性が確認され、安全性上も重大な懸念は見いだされなかった。

4.2 開始用量及び用量漸増

luspatercept の推奨開始用量は 1.0 mg/kg を Q3W 投与とした。開始用量とした 1.0 mg/kg を 3 週間間隔で 2 回以上連続投与し、十分な効果がみられない場合には 1.33 mg/kg に増量、1.33 mg/kg を 3 週間間隔で 2 回以上投与し、十分な効果がみられない場合には更に最大 1.75 mg/kg に増量することができるとした。MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験でも開始用量とした 1.0 mg/kg から最大 1.75 mg/kg まで漸増可能なレジメンで臨床試験を実施した。

第 2 相用量設定試験の A536-03 試験及びその継続投与試験である A536-05 試験から得られた有効性、安全性、薬物動態及び薬力学データに基づいて、この開始用量及び用量漸増の範囲を選択し、第 3 相試験である MDS-001 試験を実施した。MDS-001 試験の治験実施計画書作成時点で、第 2 相試験の予備的な成績から、luspatercept 1.75 mg/kg までの用量で概ね忍容性が良好であることが示された。さらに、A536-05 試験で長期投与時（17 サイクル以上）に新たな安全性の懸念は認められなかった。また、赤血球反応及び赤血球輸血非依存性を示した被験者の割合は、luspatercept 0.125 mg/kg ～ 0.5 mg/kg Q3W 投与の被験者と比較し、luspatercept 0.75 mg/kg～1.75 mg/kg Q3W 投与の被験者の方が高かった。

MDS 患者の薬物動態解析の結果から、0.125 mg/kg から 1.75 mg/kg の用量範囲で、luspatercept の血清中 Cmax 及び AUC はほぼ用量比例性を示し、定常状態での AUC の個体間変動は 38%であった【モジュール 2.7.2.2.2.1.2】。用量を 1.0 mg/kg から 1.75 mg/kg に増量可能とすることにより、個々の患者の状態に応じて、有効曝露量を得られる可能性が高いと考える。また、用量を増量していない被験者のみの E-R 解析結果から、RBC-TI 及び HI-E（又は mHI-E）の評価項目の治療反応が得られる割合は luspatercept の血清中曝露量が高いほど高かった。一方、用量を増量した被験者も含めた E-R 解析では、第 3 相試験である MDS-001 試験で選択した漸増レジメンでの血清中曝露量の範囲で反応はほぼプラトーに達することが示唆された【モジュール 2.7.2.2.6】。

MDS-001 試験では、Week 1～Week 48 の期間に RBC-TI を 8 週間以上達成した治療反応例で、治療反応例のうち 68%は開始用量 1.0 mg/kg で初回反応が得られ、治療反応例の 35%は治療期全体で 1.0 mg/kg 以下を維持した。また、治療反応例の 42%（29/69 例）が、試験の特定の時点で赤血球輸血が必要となったことにより、最終的に用量を 1.75 mg/kg に増量した。用量漸増（1.33 及び 1.75 mg/kg）により、最初の反応が 17%以上増加し、一連の治療反応エピソード及び RBC-TI の持続性に寄与した【モジュール 2.7.2.2.4.3.1】。

Approved v2.0

luspatercept の血清中曝露量の増加により Hgb 及び RBC-TI 及び HI-E などの有効性が高まる一方、安全性と血清中 luspatercept 曝露量を検討した E-R 解析の結果から、グレード 3 以上の治験治療中に発現した有害事象（TEAE）の発現割合が上昇することはなく、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された【モジュール 2.7.2.2.7】。良好なベネフィット・リスクプロファイルに加えて、血清中曝露量の中等度のばらつき及び赤血球系の不均一な反応が認められることから、用量漸増／反応レジメン（1.0 mg/kg～1.75 mg/kg）は、個々の患者にとって望ましい Hgb 値を達成するとともに、Hgb 値の急激な上昇及び高用量への不必要な曝露を抑制することを支持するものである。

さらに、主要な試験である MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で、この開始用量及び漸増レジメンで試験を実施し、主要評価項目及び副次評価項目の結果から MDS 患者の貧血改善に対する luspatercept の有効性が確認され、安全性上も重大な懸念は見いだされなかった。

また、日本人被験者にこの開始用量及び漸増レジメンで投与した結果、luspatercept の有効性が確認され、安全性上も重大な懸念は見いだされなかった。MDS-002 試験には日本人被験者が組み入れられた。日本人被験者の部分集団解析の結果、全体集団と一貫した有効性の成績が示され、安全性上の重大な懸念は認められなかった（3.3.4 項）【モジュール 2.7.4.5.4】。輸血を必要としない日本人の低リスク MDS 患者を対象とした MDS-003 試験では、MDS-001 試験と同様の用法・用量を選択した。luspatercept は免疫グロブリン G1（IgG1）融合タンパク質であり、その異化は通常のタンパク質分解経路を介して生じると予測され、luspatercept の消失に人種差は関与しないと考えられること、血清中曝露量は 0.125 mg/kg～1.75 mg/kg の用量範囲で概ね線形性を示し、標的介在性の消失は認められていないこと、体重換算で投与されることから、海外第 3 相試験と同一のレジメンを選択した。その結果、輸血を必要としない日本人の低リスク MDS 患者で luspatercept の有効性が確認され、安全性上も許容できない問題は示されなかった。

4.3 過度のヘモグロビン増加を管理するための用量調節

Hgb 値の過度の上昇を管理するための用量調節基準は以下とする。

- 赤血球輸血を受けていない状態で投与前の Hgb 値が 11.5 g/dL 以上の場合は、Hgb 値が 11 g/dL 以下になるまで休薬する。
- 赤血球輸血を受けていない状態で、Hgb 値が 3 週以内に 2 g/dL を超えるような急激な上昇があった場合は、luspatercept の用量を漸減又は投与を中止する。

MDS-001 試験では、過度の Hgb 値上昇を避けるために、治験実施計画書に以下の基準を設けた。

- 前回の投与サイクルと比較した投与前の Hgb 値の変化が 2 g/dL 以上であり、かつ輸血による影響がない場合（最後の赤血球輸血後 14 日を超える、又は次回の赤血球輸血まで 3 日以内の Hgb 値）、投与量を約 25%減量する。
- 投与前の Hgb 値が 11.5 g/dL 以上で、輸血による影響がない場合、Hgb 値が 11 g/dL 以下になるまで休薬する。

MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、以下の用量調節基準を設けて試験を実施した。

Approved v2.0

- 投与前の Hgb 値が 12.0 g/dL 以上の場合は、11.0 g/dL 未満になるまで休薬する。投与前の Hgb 値は赤血球輸血による影響がないこと（最後の赤血球輸血後 14 日を超える、又は次回の赤血球輸血まで 3 日以内の Hgb 値とし、休薬中は、Hgb 値を週 1 回確認すること）。
- 前回の投与前と比較して Hgb 値の上昇が 2 g/dL を上回り、かつ輸血による影響がない場合（最後の赤血球輸血後 14 日を超える、又は次回の赤血球輸血まで 3 日以内の Hgb 値）には、1 用量レベル漸減する。

この基準に基づき、MDS-002 試験及び MDS-003 試験で過度の Hgb 値の上昇を管理できたことから、上記の用量調節の基準を設定した。MDS-002 試験では、Hgb 値の 2 g/dL 以上の上昇により減量に至った被験者の割合は低かった（5.1%）。したがって、段階的な用量漸減（1 ステップあたり、25%の用量レベルの減量）は急激な Hgb 値の上昇を制御するのに適切であると考えた。なお、MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験では減量が必要な時の用量として、最も低用量は 0.45 mg/kg を規定していたが、臨床試験での投与実績が少なかったことから、0.8 mg/kg 及び 0.6 mg/kg を選択した。

5 効果の持続、耐薬性

5.1 治療反応を維持した期間

MDS-001 試験及び MDS-002 試験の結果から、luspatercept はプラセボ（BSC）又はエポエチンアルファよりも RBC-TI を長く維持することが示された（3.2.1.4 項）。MDS-001 試験では、治療反応を示した個々の被験者で試験期間を通じて luspatercept 投与による長期的な治療反応が得られることが示されている（Figure 3.2.1.4-1）。さらに、RBC-TI に加え、MDS-001 試験及び MDS-002 試験で luspatercept 投与により試験期間を通じて、Hgb 値の上昇及び赤血球輸血量の減少を維持していることが示された（3.2.2.3 項、3.2.1.5 項）。

MDS-003 試験に組み入れられた被験者では、HI-E 及び mHI-E は約 35 週及び約 65 週維持されることが示された。なお、HI-E の持続期間の前後で、輸血をすることなく、複数回にわたる Hgb 値 1.5g/dL 以上の上昇を示す被験者も存在し、長期的な Hgb 値の改善が認められた（3.2.2.2 項）。

5.2 長期有効性に関する評価項目

以下の理由から、長期有効性に関する評価項目として AML への移行及び OS の成績を評価した。

赤血球輸血を必要とする低リスクの MDS 患者での治療の主な目標は、貧血の改善及び赤血球輸血の減少又は中止である。慢性貧血、赤血球輸血及び鉄過剰症は、OS 及び無白血病生存期間の独立した危険因子であり[15,16]、AML への移行と相関する[17]。MDS 患者は約 30%が疾患進行し、AML を発症する[18,19]。低リスク MDS 患者では、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。また、luspatercept の非臨床試験の結果、幼若ラットを用いた毒性試験で、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 との関連性は明らかではない【モジュール 2.4.4.4 項】。したがって、AML への移行を評価した。

luspatercept は輸血頻度を下げることから、長期的には OS を改善することが期待される[20]ため、OS を評価した。

Approved v2.0

MDS-001 試験及び MDS-002 試験で AML へ移行した被験者の割合は、luspatecept 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（3.2.3 項）、luspatercept を長期に投与することによる懸念は示されなかった。

MDS-001 試験及び MDS-002 試験で死亡した被験者の割合は、luspatecept 群と対照群で同程度であった（3.2.4 項）。MDS-001 試験及び MDS-002 試験は OS を評価するための検出力は十分ではなく、解釈は限定的である。

なお、MDS-003 試験ではデータカットオフ日時点で、AML へ移行及び死亡した被験者はいなかった。

6 付録

Table 6-1: **第 3 相試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）及び第 2 相 MDS-003 試験の試験デザイン**

	MDS-001 試験	**MDS-002 試験**	**MDS-003 試験**
試験デザイン	第 3 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同	第 3 相、多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照	第 2 相、多施設共同、単群
対象集団	IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの、RS を有し、赤血球輸血が必要な、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（sEPO 値 > 200 U/L）である MDS 患者	IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの、赤血球輸血を必要とする、ESA による治療歴のない MDS 患者	IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの、赤血球輸血を必要としない（すなわち、組入れ前 16 週間に赤血球輸血を受けていない）MDS 日本人患者
割付比	2:1	1:1	—
層別因子	ベースライン時の赤血球輸血量 8 週間あたり 6 単位以上 8 週間あたり 6 単位未満 ベースライン時の IPSS-R Very Low, Low Intermediate	ベースライン時の赤血球輸血量 8 週間あたり 4 単位以上 8 週間あたり 4 単位未満 ベースライン時の RS の有無 RS+ RS− ベースライン時の内因性 sEPO 値 200 U/L 超 200 U/L 以下	—
luspatercept の投与レジメン	開始用量 1.0 mg/kg を Q3W SC 投与し、1.33 mg/kg、最大 1.75 mg/kg まで段階的に増量可能とした。	開始用量 1.0 mg/kg を Q3W SC 投与し、1.33 mg/kg、最大 1.75 mg/kg まで段階的に増量可能とした。	開始用量 1.0 mg/kg を Q3W SC 投与し、1.33 mg/kg、最大 1.75 mg/kg まで段階的に増量可能とした。
投与期間	24 週間の投与後、Week 25 の疾患評価で治験実施計画書に規定された臨床効果が認められた被験者は、臨床的ベネフィットがあり、IWG 基準に基づく疾患進行が認められない限り、Week 25 以降も治験薬の投与を継続することが	少なくとも 24 週後（Day 169）の MDS 疾患評価来院まで治験薬を投与する。 その後、24 週間ごとに MDS 疾患評価を行い、基準に従って、臨床効果が持続しており、かつ病勢進行が認められ	少なくとも 24 週後（Day 169）の MDS 疾患評価来院まで治験薬を投与する。 その後、24 週間ごとに MDS 疾患評価を行い、基準に従って、臨床効果が持続しており、かつ病勢進行が認められ

Table 6-1: **第 3 相試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）及び第 2 相 MDS-003 試験の試験デザイン**

	MDS-001 試験	MDS-002 試験	MDS-003 試験
	できた。	ていない場合は、治験薬の投与を継続することができた。	ていない場合は、治験薬の投与を継続することができた。
主要評価項目	Week 1 から Week 24 までの期間で、連続 56 日間（8 週間）の RBC-TI	Week 1 から 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）の RBC-TI	Week 1 から Week 24 までの期間の HI-E
有効性の重要な副次評価項目	Week 1 から Week 24 までの期間又は Week 1 から Week 48 までの期間の、連続 84 日間（12 週間）にわたる RBC-TI	Week 1 から Week 24 までの期間の HI-E Week 1 から Week 24 までの期間の • 24 週間にわたる RBC-TI • 12 週間にわたる RBC-TI	—
有効性のその他の副次評価項目	Week 1 から Week 48 までの期間の連続 56 日間（8 週間）にわたる RBC-TI 規定した 16 週間での赤血球輸血量の平均変化量 Week 1 から Week 24 までの期間又は Week 1 から Week 48 までの期間の mHI-E（IWG 2006 年基準に基づく） 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（8 週間）にわたり Hgb 値のベースラインからの平均増加量が 1.0 g/dL 以上となった被験者の割合 RBC-TI を 8 週間以上達成した被験者の RBC-TI の最長持続期間 EORTC QLQ-C30 スコアの変化量 いずれかの時点で連続 56 日間（8 週間）にわたる HI-N（IWG 2006 年基準）	24 週間にわたる Hgb 値の平均変化 HI-E 達成までの期間 12 週間（84 日間）以上の RBC-TI の持続期間 12 週間（84 日間）以上の RBC-TI 達成までの期間 初回赤血球輸血までの期間 治験薬投与中の赤血球輸血量 Week 1 から Week 24 までの期間の 56 日間（8 週間）以上の RBC-TI Week 1 から Week 48 までの期間で連続 24 週間の RBC-TI HRQoL AML への移行 OS	Week 1 から Week 24 までの期間又は Week 1 から Week 48 までの期間の、mHI-E Week 1 から Week 48 までの期間の HI-E HI-E 達成までの期間 mHI-E 達成までの期間 HI-E 持続期間 mHI-E 持続期間 RBC-TI AML への移行 OS ADA の発現頻度及び有効性への影響

Table 6-1: **第 3 相試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）及び第 2 相 MDS-003 試験の試験デザイン**

	MDS-001 試験	MDS-002 試験	MDS-003 試験
	いずれかの時点で連続 56 日間（8 週間）にわたる HI-P（IWG 2006 年基準） 血清フェリチン値の変化 ICT 平均 1 日投与量の推移 初回投与から 8 週間以上の RBC-TI の初回発現までの期間 AML への移行 OS 有効性及び安全性の選択された評価項目における曝露 - 反応関係 ADA の発現頻度及び有効性への影響		
主な選択基準	• WHO/FAB 分類に従って診断が確認されており、IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに該当する以下の MDS 患者 骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%以上、又は SF3B1 変異を有する場合は 5%以上（15%未満） 骨髄内の芽球 5%未満 末梢血白血球数が 13,000/μL 未満 • ESA 治療に不応、不耐容、不適格（sEPO 値 ＞200 U/L）の患者（過去に投与を受けたことがある場合は、ランダム割付日の 4 週間以上前に投与を中止していなければならない）	• WHO 2016 分類に従って診断が確認されており、かつ IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに該当し、かつ骨髄内の芽球 5%未満の MDS を有する患者 • sEPO 値が 500 U/L 未満の患者 • 下記基準で定義される赤血球輸血を必要とする患者 ランダム割付の直前の少なくとも 8 週間に確認された輸血量が 8 週間あたり pRBC 2～6 単位 ランダム割付前の赤血球輸血最終実施後の Hgb 値は、11.0 g/dL（6.8 mmol/L）未満でなければならない（中央検査機関又は治験実施医療機関で測定） • ECOG スコアが 0、1 又は 2 の患者	• WHO 2016 分類に従って診断が確認されており、かつ IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに該当し、かつ骨髄内の芽球 5%未満の MDS を有する患者 • 赤血球輸血を必要としない、Hgb の 2 回測定（測定は、W1D1 前 1 日以内に 1 回行い、W1D1 の 35 日前から 7 日前までの間に 1 回行う）の平均値が 10.0 g/dL 未満の症候性貧血患者。W1D1 の 35 日前から 7 日前までの間に 2 回以上測定した場合、直近の測定値を使用する • 以下の基準を満たす TI の患者 W1D1 前 16 週間以内に赤血球輸血を受けていない（ただし、W1D1 の 16 週前から 8 週前ま

Table 6-1: **第 3 相試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）及び第 2 相 MDS-003 試験の試験デザイン**

	MDS-001 試験	MDS-002 試験	MDS-003 試験
	• 下記基準で定義される赤血球輸血を必要とする患者 ランダム割付直前の 16 週間に確認された輸血量が 8 週間あたり pRBC 2 単位以上の患者 輸血時の Hgb 値が 10.0g/dL 以下の患者 ランダム割付前の 16 週間で連続 56 日間（8 週間）にわたり無輸血の期間がない患者 • ECOG スコアが 0、1 又は 2 の患者 • 18 歳以上	• 18 歳以上	での間に生じた失血又は感染症に起因する輸血を除く） • ECOG スコアが 0、1 又は 2 の患者
主な除外基準	• 基礎疾患に対して疾患修飾薬による前治療が行われた患者 • del (5q)細胞遺伝学的異常を伴う MDS • 続発性 MDS • 同種及び／又は自家造血幹細胞移植を行った患者 • 鉄、ビタミン B12 又は葉酸の欠乏による臨床的に重大な貧血、自己免疫性又は遺伝性溶血性貧血、又は消化管出血が確認されている患者	• 以下のいずれかの前治療が行われた患者 ESA 疾患修飾薬（レナリドミド等の IMiD） DNA HMA MDS に対する免疫抑制療法 造血幹細胞移植 • WHO2016 分類に従った del (5q)細胞遺伝学的異常を伴う MDS 又は分類不能型 MDS（MDS-U）を有する患者 • WHO2016 分類に従った骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN）（慢性骨髄単球性白血病、非定型的慢性骨髄性白血病、BCR-ABL12、若年性骨髄単球性白血病、分類不能型	• 基礎疾患に対して以下のいずれかの前治療が行われた患者 疾患修飾薬（レナリドミド等の IMiD） DNA HMA 同種及び／又は自家造血幹細胞移植 • WHO 2016 分類に従った骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN）（慢性骨髄単球性白血病、非定型的慢性骨髄性白血病、BCR-ABL12、若年性骨髄単球性白血病、分類不能型 MDS/MPN）を有する患者 • 続発性 MDS（化学的損傷、あるいは他の疾患に対する化学療法及び／又は放射線療法の結果として生じたことが確認されている MDS）

Table 6-1: **第 3 相試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）及び第 2 相 MDS-003 試験の試験デザイン**

	MDS-001 試験	MDS-002 試験	MDS-003 試験
		MDS/MPN）を有する患者 • 続発性 MDS（化学的損傷、あるいは他の疾患に対する化学療法及び／又は放射線療法の結果として生じたことが確認されている MDS）を有する患者 • 鉄、ビタミン B12 又は葉酸の欠乏による臨床的に重大な貧血、自己免疫性貧血、遺伝性溶血性貧血、甲状腺機能低下症、あるいは種類を問わない臨床的に重大な出血又は脾臓血球貯留が確認されている患者。薬剤性貧血（ミコフェノール酸等）を有する患者	を有する患者 • 鉄、ビタミン B12 又は葉酸の欠乏による臨床的に重大な貧血、自己免疫性貧血、遺伝性溶血性貧血、甲状腺機能低下症、あるいは種類を問わない臨床的に重大な出血又は脾臓血球貯留が確認されている患者。薬剤性貧血（ミコフェノール酸等）を有する患者
併用薬	必要に応じた輸血、抗生物質、抗ウイルス薬及び／又は抗真菌薬の投与、並びに栄養補給等の BSC（治験担当医師により臨床的に必要と判断された場合）が実施可能だが、細胞傷害性薬剤／療法、化学療法剤、標的薬／療法、治験薬／療法、アザシチジン、decitabine 又はその他の DNA HMA、レナリドミド、サリドマイド及びその他の IMiD、ESA 及びその他の赤血球造血成長因子、好中球減少性発熱以外に対する顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF、GM-CSF）は併用が認められない。	治験期間中を通じて、被験者の疾患状態、例えば治験薬による副作用又は病勢進行といった面を管理するために、別の薬剤が必要となる場合もある。BSC は、治験担当医師の判断で実施してよい。 併用可能療法は以下のとおり • 赤血球輸血 • 鉄キレート剤 • コルチコステロイド • 弱毒化ワクチン • 瀉血 細胞傷害性薬剤／療法、化学療法剤、標的薬／療法、治験薬／療法、アザシチジン、decitabine 又はその他の DNA HMA、レナリドミド、サリドマイド及びその他の IMiD、割り付けられた	治験期間中を通じて、被験者の疾患状態、例えば治験薬による副作用又は病勢進行といった面を管理するために、別の薬剤が必要となる場合もある。BSC は、治験責任医師の判断で実施してよい。 併用可能療法は以下のとおり • 赤血球輸血 • コルチコステロイド • 弱毒化ワクチン • 瀉血 細胞傷害性薬剤／療法、化学療法剤、標的薬／療法、治験薬／療法、アザシチジン、decitabine 又はその他の DNA HMA、レナリドミド、サリドマイド及びその他の IMiD、ESA 及びその他の赤血球造血成長因子、好中球減少性

Table 6-1: **第 3 相試験（MDS-001 試験及び MDS-002 試験）及び第 2 相 MDS-003 試験の試験デザイン**

	MDS-001 試験	MDS-002 試験	MDS-003 試験
		治験薬以外の ESA 及びその他の赤血球造血成長因子、好中球減少性発熱以外に対する顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF、GM-CSF）は併用が認められない。	発熱以外に対する顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF、GM-CSF）は併用が認められない。

ADA = anti-drug antibody; AML = acute myeloid leukemia; BCR-ABL = B-cell receptor acute basophilic leukemia; BSC = best supportive care; DNA = deoxyribonucleic acid; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EPO = erythropoietin; ESA = erythropoiesis stimulating agent; FAB = French-American-British; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF = Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; Hgb = hemoglobin; HI-E = hematologic improvement-erythroid response; HI-N = hematologic improvement-neutrophils; HI-P = hematologic improvement-platelets; HMA = hypomethylating agent; HRQoL = Health-related quality of life; ICT = iron chelation therapy; IMiD = immunomodulatory drug; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; IWG = International Working Group; MDS = myelodysplastic syndromes; MDS/MPN = myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm; MDS-U = myelodysplastic syndromes-unclassifiable; mHI-E = modified hematologic improvement-erythroid response; OS = overall survival; pRBC = packed red blood cells; Q3W = every 3 weeks; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; RS = ring sideroblast; RS- = ring sideroblast negative; RS+ = ring sideroblast positive; SC = subcutaneous; TI = transfusion independence; W1D1 = Week 1 Day 1; SF3B1 = splicing factor 3B subunit 1; WHO = World Health Organization

Approved v2.0

Table 6-2:　　第 2 相試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）の試験デザイン

	A536-03 試験	**A536-05 試験**
試験デザイン	第 2 相、非盲検、用量漸増、多施設共同	第 2 相、非盲検、多施設共同、継続投与試験
対象集団	全コホート: 貧血を有する IPSS で Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者 拡大コホート 1: 高輸血負荷患者（HTB、8 週間あたり 4 単位以上）、低輸血負荷患者（LTB、8 週間あたり 4 単位未満） 拡大コホート 2 A: ESA の投与期間が 4 週間未満で、sEPO 値が 200 U/L 以下の RS+LTB 患者 拡大コホート 2 B: RS－で赤血球輸血量 6 単位以下／8 週間、ESA の投与期間が 4 週間未満及び 4 週間以上の MDS 患者 拡大コホート 3: RS－で、スクリーニング時の sEPO 値が 500 U/L 以下、C1D1 の直前 8 週間の赤血球輸血量が 6 単位以下、ESA による治療歴を有さない MDS 患者	A536-03 試験の適格被験者
ランダム化	—	—
層別因子	—	—
投与レジメン	用量漸増コホート: 開始用量 0.125 mg/kg Q3W SC 投与から最大 1.75 mg/kg までとし、各コホートでは治験実施計画書に従って減量が認められた。 拡大コホート: 開始用量 1.0 mg/kg Q3W SC 投与から最大 1.75 mg/kg まで治験実施計画書に従って用量の減	投与を中断しなかった被験者に対する開始用量レベルは A536-03 試験の最終用量。 投与を中断した被験者の開始用量レベルは 1.0 mg/kg。 治験実施計画書に従い、最大 1.75 mg/kg まで用量の減量及び漸増が認められた。

Table 6-2: 第 2 相試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）の試験デザイン

	A536-03 試験	A536-05 試験
	量及び漸増が認められた。	
投与期間	5 サイクル（約 15 週間） A536-05 に移行しない被験者は最終投与から 3 ヵ月間の追跡調査	最長 60 ヵ月間 最終投与から 3 年間の追跡調査 [a]
主要評価項目	赤血球反応が認められた被験者の割合 LTB 患者: 赤血球輸血なしで 14 日間以上 Hgb 値がベースライン値から 1.5 g/dL 以上上昇 HTB 患者: いずれかの 8 週間の期間中に投与前と比較して赤血球輸血量が 4 単位以上減少又は 50%以上減少	なし（主要評価項目は luspatercept の長期安全性及び忍容性）
有効性の重要な副次評価項目	—	—
有効性のその他の副次評価項目	IWG2006 年基準に基づく赤血球反応を達成した被験者の割合。8 週間以上改善が持続した場合とする [b]。 LTB 患者では、Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇が 8 週間以上持続した、HTB 患者では、C1D1 前の 8 週間と比較して、治験期間中のいずれかの 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位以上減少（Hgb 値が 9.0 g/dL 以下の場合）とした。 IWG2006 年基準に基づく赤血球反応達成までの期間及び持続期間 HTB 患者での赤血球輸血の頻度及び赤血球輸血非依存率 バイオマーカーと治療反応の関係 好中球及び血小板の改善率	以下の IWG2006 年基準に基づく赤血球反応を達成した被験者の割合 1) LTB 患者では赤血球輸血なしで 8 週間にわたり Hgb 値がベースライン値から 1.5 g/dL 以上上昇 2) HTB 患者では C1D1 直前の 8 週間の赤血球輸血量と比較して、連続 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位以上又は 50%以上減少 IWG2006 年基準に基づく赤血球反応達成までの期間及び持続期間 赤血球輸血の頻度 HTB 患者での 8 週間以上持続した赤血球輸血非依存率 LTB 患者での Hgb 値の平均変化量 バイオマーカーと治療反応の関係 好中球及び血小板の改善率

Table 6-2:　　第 2 相試験（A536-03 試験及び A536-05 試験）の試験デザイン

	A536-03 試験	A536-05 試験
主な選択基準	骨髄及び末梢血 CBC の顕微鏡検査及び標準的な細胞遺伝学的解析により、WHO 分類に基づき白血球数 13,000/μL 未満の特発性／de novo MDS 又は非増殖性 CMML と診断され、IPSS で Low 又は Intermediate-1 リスクに該当する。 2 回の測定で Hgb 値の平均が 10.0 g/dL 未満の貧血 赤血球輸血依存性: C1D1 直前の 8 週間以内に 4 単位以上の赤血球輸血を受けた場合 ECOG スコアが 0、1 又は 2 18 歳以上	A536-03 試験で治験薬の投与を完了した患者 A536-03 試験の投与中断した患者（試験終了時の来院を完了した被験者）は、追加の基準を満たす必要があった。
主な除外基準	C1D1 直前の 28 日以内に ESA、G-CSF、GM-CSF 又はレナリドミドによる治療を受けた患者	A536-03 試験で投与中止又は脱落した患者 その他、A536-03 試験と同様の基準
併用薬	投与期間中のアザシチジン、decitabine、レナリドミド、ESA 及び G-CSF の使用は禁止された。	A536-05 試験と同様

C1D1 = Cycle 1 Day 1; CBC = complete blood count; CMML = chronic myelomonocytic leukemia; CSR = Clinical Study Report; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EPO = erythropoietin; ESA = erythropoiesis stimulating agent; G-CSF = Granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF = Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; Hgb = hemoglobin; HTB = high transfusion burden (defined as baseline RBC transfusion burden of > 4 units/8 weeks); IPSS = International Prognostic Scoring System; IWG = International Working Group; LTB = low transfusion burden; MDS = myelodysplastic syndromes; Q3W = once every 3 weeks; RBC = red blood cell; RS = ring sideroblast; SC = subcutaneous; WHO = World Health Organization

[a] CSR のデータカットオフ日後に治験実施計画書を改訂し、追跡調査期間を 3 年に延長した。

[b] 主要評価項目は、LTB 患者では 14 日間以上（赤血球輸血を受けていない場合）の Hgb 値のベースラインからの 1.5 g/dL 以上の上昇、又は HTB 患者では任意の 8 週間の投与前と比較した赤血球輸血量 4 単位以上又は 50%以上の減少と定義した。この評価項目（具体的には、14 日間にわたる Hgb 評価）は、当該試験は投与期間が短いために導入した。治験薬投与期間が比較的短かったにもかかわらず、主要評価項目及び副次評価項目の赤血球反応を達成した被験者の割合は同程度であったことから、より厳密な IWG2006 年基準に基づいて設定した副次評価項目が主要評価項目よりも臨床的に重要であると考えられる。

Table 6-3: List of Subjects RS Negative and Prior Exposure to ESA/Endogenous EPO > 200 IU/L: A536-05 Study

Patient ID	Age/ Sex	RS Status	WHO Subtype	Transfusion Status	Baseline RBC Transfusion (Unit)	Baseline EPO > 200(IU/ L)	Prior ESA Therapy	Mean Hgb Increase ≥ 1.5 g/dL over 8 Weeks	≥4 unit Reduction in Transfusion	RBC-TI
[redacted]	7[redacted]/M	Negative	RCMD	HTB	4	Yes (972.0)	Yes (EPOETIN ALFA)	NA	No	No
[redacted]	7[redacted]/F	Negative	RAEB-1	HTB	6	No	Yes (EPOETIN ALFA)	NA	Yes	No
[redacted]	6[redacted]/M	Negative	RCMD	HTB	6	Yes (303.2)	Yes (EPOETIN ALFA)	NA	Yes	No
[redacted]	6[redacted]/M	Negative	RCMD	HTB	4	Yes (424.4)	No	NA	Yes	Yes
[redacted]	7[redacted]/M	Negative	RCMD	HTB	4	No	Yes (EPOETIN ZETA)	NA	Yes	Yes
[redacted]	7[redacted]/F	Negative	MDS/MPN - CMML 1	LTB	2	Yes (330.3)	No	Yes	NA	NA
[redacted]	6[redacted]/F	Negative	MDS/MPN	LTB	2	Yes (1644.0)	No	Yes	NA	NA
[redacted]	7[redacted]/M	Negative	RCMD	LTB	2	Yes (988.0)	No	Yes	NA	NA

EPO = erythropoietin; ESA = erythropoiesis stimulating agent; Hgb = hemoglobin; HTB = high transfusion burden; LTB = low transfusion burden; MDS = myelodysplastic syndromes; CMML 1= chronic myelomonocytic leukemia , type 1; MDS/MPN = myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm; RAEB-1 = refractory anemia with excess blasts, type 1; RBC = red blood cell; RBC-TI = red blood cell transfusion independence; RCMD = refractory cytopenia with multilineage dysplasia; RS = ring sideroblasts; WHO = World Health Organization

Source: A536-05 Final CSR Listing 16.2.4.1, 16.2.4.2, 16.2.4.3, 16.2.4.7, 16.2.6.1, 16.2.6.2

Approved v2.0

7 参考文献

[1] Tobiasson M, Dybedahl I, Holm MS, Karimi M, Brandefors L, Garelius H, et al. Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial. Blood Cancer J. 2014;4(3): e189.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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. 2017;31(9):1944-50.

[7] Platzbecker U, Germing U, Götze K, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. Lancet Oncol 2017;18:1338-47.

[8] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85:365-76.

[9] Cocks K, King MT, Velikova G, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer. 2012; 48:1713-21.

[10] Scott NW, Favers P, Aaronson N, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Reference Values. Brussels: EORTC, 2008.

[11] Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage 1997;13:63-74.

Approved v2.0

[12] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature. 2011;478:64-9.

[13] Brunner AM, Steensma DP. Targeting Aberrant Splicing in Myelodysplastic Syndromes: Biologic Rationale and Clinical Opportunity. Hematol Oncol Clin North Am. 2020;34:379-91.

[14] 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.

[15] 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;23:7594-603.

[16] 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.

[17] 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.

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

[19] 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.

[20] Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica. 2006 Dec;91(12):1588-90.

Table of Contents

1 医薬品への曝露 11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 11
1.1.1.1 安全性の評価資料とした試験の概略 15
1.1.1.2 安全性の参考資料とした試験の概略 16
1.1.2 安全性の評価方法 17
1.1.2.1 安全性の評価対象例 17
1.1.2.2 安全性の評価項目及び解析方法 17
1.2 全般的な曝露状況 22
1.2.1 被験者の内訳 22
1.2.1.1 MDS-001 試験 22
1.2.1.2 MDS-002 試験 22
1.2.1.3 MDS-003 試験 23
1.2.2 曝露の程度 23
1.2.2.1 MDS-001 試験 23
1.2.2.2 MDS-002 試験 25
1.2.2.3 MDS-003 試験 26
1.2.2.4 A536-03 試験 28
1.2.2.5 A536-05 試験 28
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
2 有害事象 28
2.1 有害事象の解析 28
2.1.1 有害事象の概要 28
2.1.1.1 MDS-001 試験 28
2.1.1.2 MDS-002 試験 29
2.1.1.3 MDS-003 試験 30
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 30
2.1.2.1 SOC 別 30
2.1.2.2 PT 別 34
2.1.2.3 CTCAE グレード別 39
2.1.2.4 副作用 43
2.1.2.5 用量、投与期間、又はその他の因子との関係 45
2.1.3 死亡 51
2.1.3.1 MDS-001 試験 51
2.1.3.2 MDS-002 試験 52
2.1.3.3 MDS-003 試験 55
2.1.3.4 ACE536-03 試験 55

Approved v2.0

2.1.3.5 ACE536-05 試験 55
2.1.4 その他の重篤な有害事象 55
2.1.4.1 MDS-001 試験 55
2.1.4.2 MDS-002 試験 56
2.1.4.3 MDS-003 試験 58
2.1.5 その他の重要な有害事象 60
2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 60
2.1.5.2 減量に至った有害事象 62
2.1.5.3 休薬に至った有害事象 63
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 64
2.1.6.1 悪性腫瘍 66
2.1.6.2 前癌状態 69
2.1.6.3 高リスク MDS への進行及び AML への移行 71
2.1.6.4 血栓塞栓症 76
2.1.6.5 腎障害 78
2.1.6.6 高血圧 81
2.1.6.7 免疫原性反応 83
2.1.6.8 肝毒性 85
2.1.6.9 無力症 86
2.2 個別有害事象の文章による説明 89
3 臨床検査値の評価 90
3.1 MDS-001 試験 90
3.2 MDS-002 試験 90
3.3 MDS-003 試験 92
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 92
4.1 MDS-001 試験 92
4.2 MDS-002 試験 96
4.3 MDS-003 試験 98
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 101
5.1 内因性要因 101
5.1.1 年齢 101
5.1.1.1 MDS-001 試験 101
5.1.1.2 MDS-002 試験 101
5.1.1.3 MDS-003 試験 102
5.1.2 性別 103
5.1.2.1 MDS-001 試験 103
5.1.2.2 MDS-002 試験 103
5.1.2.3 MDS-003 試験 104
5.1.3 環状鉄芽球の有無 104

5.1.3.1 MDS-002 試験 104
5.1.3.2 MDS-003 試験 105
5.1.3.3 RS- 2L MDS（A536-03 試験及び A536-05 試験） 105
5.1.4 ベースラインの sEPO 値 105
5.1.4.1 MDS-002 試験 105
5.1.4.2 MDS-003 試験 106
5.1.5 ベースラインの eGFR 106
5.1.5.1 MDS-002 試験 106
5.1.5.2 MDS-003 試験 108
5.2 外因性要因 108
5.2.1 ベースラインの赤血球輸血量（MDS-002 試験） 108
5.3 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 108
5.3.1 MDS-001 試験 108
5.3.2 MDS-002 試験 109
5.3.3 MDS-003 試験 112
5.4 日本人部分集団（MDS-002 試験） 112
5.5 薬物相互作用 114
5.6 妊娠及び授乳時の使用 114
5.7 過量投与 115
5.8 薬物乱用 115
5.9 離脱症状及び反跳現象 115
5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 115
6 市販後データ 116
7 付録 116
8 参考文献 116

Approved v2.0

List of Tables

Table 1.1.1-1: 安全性評価に用いた主な臨床試験の概略 12
Table 1.1.2.2-1: 注目すべき臨床検査値の基準 21
Table 1.1.2.2-2: シフトテーブルの基準 21
Table 1.1.2.2-3: バイタルサインの異常値の基準 22
Table 1.2.2.1-1: Treatment Exposure (Safety Population): MDS-001 24
Table 1.2.2.2-1: Treatment Exposure (Safety Population) :MDS-002 25
Table 1.2.2.3-1: Treatment Exposure (Safety Population): MDS-003 26
Table 1.2.2.3-2: Number of Doses Received (Safety Population): MDS-003 27
Table 2.1.1.1-1: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population): MDS-001 29
Table 2.1.1.2-1: Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population): MDS-002 29
Table 2.1.1.3-1: Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population): MDS-003 30
Table 2.1.2.1-1: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class Reported (Any Grade) in at Least 5% of Subjects in Either Treatment Group (Safety Population): MDS-001 31
Table 2.1.2.1-2: All Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class Reported (Any Grade) in at Least 5% of Subjects in Either Treatment Group (Safety Population): MDS-002 32
Table 2.1.2.1-3: All Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class in at Least 5% of Subjects (Safety Population): MDS-003 33
Table 2.1.2.2-1: Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term Reported (Any Grade) in at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population): MDS-001 34
Table 2.1.2.2-2: All Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term（いずれかの群で 5%以上に発現）(Safety Population): MDS-002 37
Table 2.1.2.2-3: All Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term in at Least 5% (Safety Population): MDS-003 38
Table 2.1.2.3-1: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Reported in at Least 2% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population): MDS-001 39
Table 2.1.2.3-2: NCI CTCAE Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term （いずれかの群で 1%以上） (Safety Population): MDS-002 41
Table 2.1.2.4-1: Suspected Related Treatment-emergent Adverse Events Reported in at Least 2% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population): MDS-001 43
Table 2.1.2.4-2: Suspected Related Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term （いずれかの群で 1%以上） (Safety Population): MDS-002 44

Approved v2.0

Table 2.1.2.5-1: Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term Reported in at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Dose Level (Safety Population): MDS-001 46
Table 2.1.2.5-2: Treatment-emergent Adverse Events Reported in at Least 5% of Subjects in Either Treatment Group During Cycles 1 to 4 by Treatment Cycle Interval (Safety Population): MDS-001 49
Table 2.1.3.1-1: Death During On-Treatment Period (Safety Population): MDS-001 51
Table 2.1.3.2-1: Deaths and Causes of Deaths (Safety Population): MDS-002 52
Table 2.1.3.2-2: NCI CTCAE Grade 5 Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term (Safety Population): MDS-002 54
Table 2.1.4.1-1: Treatment-emergent Serious Adverse Events Reported in at Least 2% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population): MDS-001 56
Table 2.1.4.2-1: Treatment-emergent Serious Adverse Events by Preferred Term（いずれかの群で 1%以上） (Safety Population) :MDS-002 57
Table 2.1.4.3-1: Treatment-emergent Serious Adverse Events (Safety Population): MDS-003 59
Table 2.1.5.1-1: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation (Safety Population): MDS-001 60
Table 2.1.5.1-2: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Drug Withdrawn by Preferred Term（Safety Population）: MDS-003 62
Table 2.1.6-1: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (Safety Population): MDS-001 64
Table 2.1.6-2: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (Safety Population) : MDS-002 65
Table 2.1.6-3: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (Safety Population): MDS-003 65
Table 2.1.6.1-1: Treatment-emergent Events of Interest: Malignancies and Premalignant Disorders by Preferred Term (Safety Population): MDS-001 66
Table 2.1.6.1-2: Treatment-emergent Events of Interest: Malignancies by Preferred Term: MDS-002 68
Table 2.1.6.2-1: Treatment-emergent Events of Interest: Premalignant Disorders by Preferred Term :MDS-002 70
Table 2.1.6.2-2: Treatment-emergent Events of Interest: Premalignant Disorders by Preferred Term（Safety Population）: MDS-003 70
Table 2.1.6.4-1: Treatment-emergent Events of Interest: Thromboembolic Events (TEE) by Preferred Term （Safety Population） : MDS-002 77
Table 2.1.6.5-1: Treatment-emergent Events of Interest: Kidney Toxicity by Preferred Term (Safety Population): MDS-002 80
Table 2.1.6.6-1: Treatment-emergent Events of Interest: Hyperternsion by Preferred Term (Safety Population): MDS-002 82

Approved v2.0

Table 2.1.6.7-1: Treatment-emergent Events of Interest: Immunogenicity Hypersensitivity Type Reactions and Immunogenicity Injection Local Type Reactions by Preferred Term (Safety Population): MDS-002 84
Table 2.1.6.8-1: Treatment-emergent Events of Interest: Liver Toxicity by Preferred Term (Safety Population): MDS-002 86
Table 2.1.6.9-1: Treatment-emergent Events of Interest: Asthenia by Preferred Term (Safety Population): MDS-002 87
Table 3.2-1: Hematology Parameters: Worst Shift in Post-Baseline Grade of 3 or 4 Results During the Study (Safety Population) :MDS-002 91
Table 3.2-2: Hepatic Function Tests Exceeding Predefined Thresholds - (Safety Population): MDS-002 91
Table 4.1-1: Systolic Blood Pressure - Shift From Baseline to Last Available Assessment (Safety Population): MDS-001 94
Table 4.1-2: Diastolic Blood Pressure - Shift From Baseline to Last Available Assessment (Safety Population): MDS-001 94
Table 4.1-3: Mean Systolic and Diastolic Blood Pressure: Maximum Post-Baseline Increase from Baseline by Treatment (Safety Population): MDS-001 95
Table 4.2-1: Summary of Blood Pressure (Safety Population) :MDS-002 97
Table 4.3-1: Systolic Blood Pressure - Shift from Baseline to Assessment with Highest Value (Safety Population): MDS-003 99
Table 4.3-2: Diastolic Blood Pressure - Shift from Baseline to Assessment with Highest Value (Safety Population): MDS-003 99
Table 4.3-3: Synolic and Dyastolic Blood Pressure: Maximum Post-Baseline Increase from Baseline (Safety Population): MDS-003 100
Table 5.1.1.2-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Age (Safety Population): MDS-002 101
Table 5.1.1.3-1: Treatment-emergent Adverse Events by Subgroups (Safety Population): MDS-003 102
Table 5.1.2.2-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Gender (Safety Population): MDS-002 103
Table 5.1.3.1-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Ring Sideroblasts Status (Safety Population): MDS-002 104
Table 5.1.4.1-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Baseline Serum EPO (Safety Population): MDS-002 106
Table 5.1.5.1-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by eGFR (Safety Population): MDS-002 107
Table 5.2.1-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Baseline Transfusion Burden (Safety Population): MDS-002 108
Table 5.3.2-1: MDS/MPN-RS-T 患者の Adverse Events (Safety Population): MDS-002 110

Approved v2.0

Table 5.4-1: Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Japan Subjects) (Safety Population): MDS-002 112
Table 5.4-2: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (Japanese Subjects) (Safety Population): MDS-002 114

Approved v2.0

List of Figures

Figure 2.1.6.3-1: Swimmer Plot of Progression to Higher-risk MDS by Study - TD MDS Safety Population 74
Figure 2.1.6.3-2: Cumulative Incidence Curve for Progression to AML using Death as Competing Risk in Phase 3 Study - ACE536-MDS-001 Safety Population 75
Figure 2.1.6.3-3: Cumulative Incidence Curve for Progression to AML Using Death as Competing Risk - ACE-536-MDS-002 Safety Population 76
Figure 2.1.6.5-1: Albumin to Creatinine Ratio by Time Point (Safety Population) :MDS-001 79
Figure 2.1.6.6-1: Estimated Hazard Rate for Hypertension Events by Time Within First 24 Weeks of Treatment - TD MDS Safety Population in ACE-535-MDS-002 83
Figure 2.1.6.9-1: Estimated Hazard Rate for Fatigue by Time Within First 24 Weeks of Treatment - TD MDS Safety Population in ACE-535-MDS-002 88
Figure 2.1.6.9-2: Estimated Hazard Rate for Asthenia by Time Within First 24 Weeks of Treatment - TD MDS Safety Population in ACE-535-MDS-002 89
Figure 4.1-1: Mean Systolic Blood Pressure Values Over Time (Safety Population): MDS-001 92
Figure 4.1-2: Mean Diastolic Blood Pressure Values Over Time (Safety Population) : MDS-001 93
Figure 4.2-1: Mean (± SE) for Systolic Blood Pressure by Time Point (Safety Population) :MDS-002 96
Figure 4.2-2: Mean (± SE) for Diastolic Blood Pressure by Time Point (Safety Population) :MDS-002 97

Approved v2.0

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
1L	first-line	二次治療
2L	second-line	二次治療
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSC	best supportive care	ベストサポーティブケア
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
DBL	data base lock	―
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EAIR	Exposure-Adjusted Incidence Rate	総曝露期間で調整した発現頻度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EOI	events of interest	注目すべき有害事象
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
Hgb	hemoglobin	ヘモグロビン
HLT	high level term	高位用語
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
ISS	Integrated Safety Summary	安全性に関する統合解析
ITT	intent(ion) to treat	―
Max	maximum	最大値
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

Approved v2.0

略号	英語	日本語
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
Min	minimum	最小値
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PT	preferred term	基本語
PY	person-years	人年
QW	once every week	1 週間間隔
Q3W	every 3 weeks	3 週間間隔
RAEB	refractory anemia with excess blasts	芽球増加を伴う不応性貧血
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 or ≥ 5% (but < 15%) ring sideroblasts if *SF3B1* mutation is present	骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の15%以上又は SF3B1 変異を有する場合は、環状鉄芽球 5%以上 15%未満
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous(-ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
sEPO	serum erythropoietin	血清エリスロポエチン
SOC	system organ class	器官別大分類
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
TD	transfusion dependent	輸血依存
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TEE	thromboembolic events	血栓塞栓症
ULN	upper limit of normal	基準値上限

Approved v2.0

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

骨髄異形成症候群（MDS）患者に伴う貧血に対する luspatarcept の安全性は、ACE-536-MDS-001（以下、MDS-001 試験）、ACE-536-MDS-002 試験（以下、MDS-002 試験）及び ACE-536-MDS-003 試験（以下、MDS-003 試験）の 3 試験から主に検討した。MDS-001 試験は、赤血球輸血を必要とし、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に不応、不耐容又は不適格な、国際予後判定システム改訂版（IPSS-R）で Very Low、Low 又は Intermediate にリスク分類される（以降、低リスクと表記する）MDS 患者を対象に lusptercept のプラセボに対する有効性及び安全性を検討した二重盲検プラセボ対照海外第 3 相試験である。MDS-002 試験は、赤血球輸血を必要とする、ESA による治療歴がない低リスク MDS 患者を対象に、lusptercept のエポエチンアルファに対する有効性及び安全性を検討した非盲検実薬対照国際共同第 3 相試験である。MDS-003 試験は、赤血球輸血を必要としない日本人低リスク MDS 患者を対象に luspatercept の有効性及び安全性を検討した非盲検単群国内第 2 相試験である。以上の 3 試験を評価資料として評価した。この他に、赤血球輸血の必要性、ESA の治療歴を問わない、Low 又は Intermediate-1 にリスク分類される MDS 患者対象の海外第 2 相非盲検用量漸増試験（A536-03 試験）及び A536-03 試験の長期継続投与試験（A536-05 試験）を参考資料として評価した。本承認申請時点で、MDS-001 試験、A536-03 試験及び A536-05 試験は完了しており、MDS-002 試験及び MDS-003 試験は進行中である。完了した 3 試験は、最終解析の安全性成績を用いた。MDS-002 試験は、主要評価項目の 85%の情報量が集積した時点（すなわち約 300 例の被験者が Week 24 の評価を完了するか、それ以前に治験薬の投与を中止した時点）で中間解析（データカットオフ日：2022 年 8 月 31 日）を実施し、MDS-003 試験は、すべての被験者が主要評価時点の Week 24 の評価を完了するか、それ以前に治験薬の投与を中止した時点で、主解析（データカットオフ日：2022 年 7 月 1 日）を実施した。MDS-002 試験は、中間解析のデータを、MDS-003 試験は、主解析のデータを安全性評価に用いた（Table 1.1.1-1）。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。なお、luspatercept は、環状鉄芽球を有し赤血球輸血を必要とする低リスク MDS による貧血及びβ-サラセミアによる貧血に対する治療薬として欧米で承認されている。

Approved v2.0

Table 1.1.1-1:　安全性評価に用いた主な臨床試験の概略

試験番号／相／実施場所／資料区分	対象	試験デザイン	投与方法及び投与期間	安全性解析対象被験者数	データカットオフ日／試験の状況
ACE-536-MDS-001 第 3 相 海外 （評価）	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	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 48 週間（主要期 24 週間及び延長期間 24 週間。）基準を満たした被験者は 48 週以降も継続可	luspatercept 群：153 例 プラセボ群：76 例	Final CSR：2020 年 11 月 26 日 試験状況：完了
ACE-536-MDS-002 第 3 相 国際共同 （評価）	赤血球輸血を必要とする ESA による治療歴のない IPSS-R で 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	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	luspatercept 群：178 例（7 例） エポエチンアルファ群：176 例（13 例） （内、日本人被験者数）	Interim CSR：2022 年 8 月 31 日 試験状況：継続中
ACE-536-MDS-003 第 2 相 国内 （評価）	赤血球輸血を必要としない IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの日本人 MDS 患者	多施設共同 単群	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	21 例	Primary CSR：2022 年 7 月 1 日 試験状況：完了

Approved v2.0

試験番号／相／実施場所／資料区分	対象	試験デザイン	投与方法及び投与期間	安全性解析対象被験者数	データカットオフ日／試験の状況
			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		
A536-03 第 2 相 海外 （参考）	IPSS で Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者	非盲検 用量漸増	用量漸増コホート：luspatercept を各コホートの用量（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、1.0、1.33、1.75 mg/kg に段階的に増減可	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, 開始用量 1.0 mg/kg：9 例	Final CSR：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（DBL） 試験状況：完了

Approved v2.0

試験番号／相／実施場所／資料区分	対象	試験デザイン	投与方法及び投与期間	安全性解析対象被験者数	データカットオフ日／試験の状況
A536-05 第 2 相 海外 （参考）	A536-03 試験に組み入れた、IPSS で Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者	非盲検 継続投与	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	75 例	Final CSR：2020 年[redacted] 月[redacted] 日 試験状況：完了

CSR = clinical study report; DBL = data base lock; ESA = erythropoiesis stimulating agent; IPSS = International Prognostic Scoring System; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; MDS = myelodysplastic syndromes; QW = once every week; Q3W = every 3 weeks; SC = subcutaneous

Approved v2.0

1.1.1.1 安全性の評価資料とした試験の概略

MDS-001 試験

MDS-001 試験は、環状鉄芽球を有する低リスク MDS に伴う赤血球輸血が必要な貧血を有する患者を対象に luspatercept の有効性及び安全性を検討する海外第 3 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験である。被験者はベースライン時の赤血球輸血量（8 週間あたり 6 単位以上／6 単位未満）及び IPSS-R スコア（Very Low 又は Low／Intermediate）を層別因子としてランダム化され、luspatercept 群又はプラセボ群に 2:1 の比で割り付けられた。ベースライン時の赤血球輸血量は、ランダム化前 16 週間の 8 週間ごとの単位数の平均値から算出した。

本試験は、スクリーニング期、二重盲検下の治療期［主要期（Week 1～24）及び継続投与期（Week 25 以降）］、並びに投与後の追跡調査期から構成された。治験薬は 24 週間投与し、Week 25 の疾患評価で治験実施計画書に規定された臨床効果の基準を満たす被験者は、Week 25 以降投与中止基準に該当するまで二重盲検下で治験薬の投与を継続可能であった。luspatercept 群では、luspatercept を 1.0 mg/kg で投与開始した後、3 週間間隔（Q3W）で皮下（SC）投与し、用量調節基準に従って 1.33 mg/kg、さらに最高用量 1.75 mg/kg まで段階的に漸増した。一方、治験薬の休薬、減量及び中止の基準に該当した場合、基準に従って治験薬の投与を延期、中止、又は 0.45 mg/kg までの範囲で減量した。いずれの投与群でも、治験担当医師により臨床的に必要と判断された場合は、治験薬と併用してベストサポーティブケア（BSC）を行ってもよいこととした。BSC には輸血、抗生物質、抗ウイルス薬又は抗真菌薬、並びに栄養補給が含まれたが、これらに限定されなかった。また、ESA の併用は認められなかった。なお、試験期間中、投与群間のクロスオーバーは許容されなかった。さらに、最終投与から 3 年間の追跡調査を行った。

試験デザインの詳細は、【モジュール 2.7.3、1.2.2.1 項】に示した。

MDS-002 試験

MDS-002 試験は、低リスク MDS に伴う赤血球輸血が必要な貧血を有する ESA の治療歴がない患者を対象に luspatercept とエポエチンアルファの有効性及び安全性を比較する国際共同第 3 相、多施設共同、ランダム化、実薬対照、非盲検試験である。被験者はベースライン時の赤血球輸血量（ランダム化前 8 週間あたり濃厚赤血球 4 単位以上／4 単位未満）、ベースライン時の環状鉄芽球の有無［骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%以上又は SF3B1 変異を有する場合は、環状鉄芽球 5%以上 15%未満（RS+）／15%未満（RS-）］及びベースライン時の内因性血清エリスロポエチン（sEPO）値（200 U/L 以下／200 U/L 超）を層別因子としてランダム化され、luspatercept 群又はエポエチンアルファ群に 1:1 の比で割り付けられた。

本試験は、スクリーニング期、治療期、及び投与後の追跡調査期から構成された。治験薬は 24 週間投与し、Day 169 の疾患評価で治験実施計画書に規定された臨床効果の基準を満たす被験者は、Day 169 以降投与中止基準に該当するまで、治験薬の投与を継続できることとした。luspatercept 群では、

Approved v2.0

luspatercept を 1.0 mg/kg で投与開始した後、Q3W で SC 投与し、用量調節基準に従って 1.33 mg/kg、さらに最高用量 1.75 mg/kg まで段階的に漸増し、休薬、減量及び中止の基準に該当した場合、基準に従って投与を延期、中止、又は 0.45 mg/kg までの範囲で減量することとした。エポエチンアルファ群では、エポエチンアルファを 450 IU/kg で投与開始した後、1 週間間隔（QW）で SC 投与し、用量調節基準に従って 787.5 IU/kg、さらに最高用量 1050 IU/kg まで段階的に漸増し、休薬、減量及び中止の基準に該当した場合、基準に従って投与を延期、中止、又は 337.5 IU/kg までの範囲で減量することとした。いずれの投与群でも、治験担当医師により臨床的に必要と判断された場合は、治験薬と併用して BSC を行ってもよいこととした。BSC には輸血、抗生物質、抗ウイルス薬又は抗真菌薬、並びに栄養補給が含まれたが、これらに限定されなかった。また、治験薬以外で ESA の併用は認めないこととした。なお、試験期間中、投与群間のクロスオーバーは許容されなかった。投与中止後は、初回投与から 5 年間又は最終投与から 3 年間のいずれか遅い方まで追跡調査を行うこととした。

試験デザインの詳細は、【モジュール 2.7.3、1.2.2.2 項】に示した。

MDS-003 試験

MDS-003 試験は、低リスク MDS に伴う赤血球輸血を必要としない貧血を有する日本人患者を対象に luspatercept の有効性、薬物動態及び安全性を検討する国内第 2 相、多施設共同、単群試験である。

本試験は、スクリーニング期、治療期、投与後の追跡調査期から構成された。luspatercept は 24 週間投与し、Day 169 の疾患評価で治験実施計画書に規定された臨床効果の基準を満たす被験者は、Day 169 以降投与中止基準に該当するまで、治験薬の投与を継続できることとした。luspatercept は 1.0 mg/kg で投与開始した後、Q3W で SC 投与し、用量調節基準に従って 1.33 mg/kg、さらに最高用量 1.75 mg/kg まで段階的に漸増することとした。一方、luspatercept の休薬、減量及び中止の基準に該当した場合、基準に従って投与を延期、中止、又は 0.45 mg/kg までの範囲で減量することとした。いずれの投与群でも、治験責任医師等により臨床的に必要と判断された場合は、治験薬と併用して BSC を行ってもよいこととした。BSC には輸血、抗生物質、抗ウイルス薬又は抗真菌薬、並びに栄養補給が含まれたが、これらに限定されなかった。ESA の併用は認めないこととした。さらに、初回投与から 5 年間又は最終投与から 3 年間のいずれか遅い日付まで追跡調査を行うこととした。

試験デザインの詳細は、【モジュール 2.7.3、1.2.2.3 項】に示した。

1.1.1.2 安全性の参考資料とした試験の概略

A536-03 試験

A536-03 試験は、国際予後判定システム（IPSS）で Low 又は Intermediate-1 に分類された MDS に伴う貧血を有する患者を対象に、luspatercept の有効性を検討する海外第 2 相、非盲検、用量漸増反復投与試験である。本試験は、用量漸増コホート（コホート 1～7）及びその後の拡大コホート（拡大コホート 1～3）の 2 つのパートから構成された。

Approved v2.0

luspatercept は Q3W で最大 5 サイクルまで投与された。用量漸増コホート 1～7 では、それぞれ 0.125～1.75 mg/kg の用量範囲で luspatercept を SC 投与した。拡大コホート 1～3 では、1.0 mg/kg で luspatercept の SC 投与を開始し、用量調整基準に従って段階的に用量を漸増した。いずれのコホートも、最大用量は 1.75 mg/kg とした。さらに最終投与後、Day 169 まで追跡調査を行った。

試験デザインの詳細は、【モジュール 2.7.3、1.2.2.4 項】に示した。

A536-05 試験

A536-05 試験は、A536-03 試験に登録された患者を対象に、luspatercept の長期投与時の安全性及び忍容性を検討する海外第 2 相、非盲検継続投与（OLE）試験である。

luspatercept は Q3W で最大 87 サイクル（最長 60 ヵ月間）まで投与された。本試験の luspatercept の開始用量は、A536-03 試験で試験終了時の最終評価を完了し、luspatercept の投与が中断された被験者では 1.0 mg/kg であり、投与が中断されていない被験者では、A536-03 試験での最終用量であった。試験期間中に用量調節基準を満たす場合は、1.33 mg/kg、さらに最高用量 1.75 mg/kg まで段階的に漸増した。さらに、最終投与から 3 年間の追跡調査を行った。

試験デザインの詳細は、【モジュール 2.7.3、1.2.2.4 項】に示した。

なお、上記 5 試験を含む luspatercept の臨床試験に参加した被験者を対象に、luspatercept の長期安全性を評価する第 3b 相非盲検単群継続試験（以下、LTFU 試験）が継続中である。

1.1.2 安全性の評価方法

本項では評価資料とした MDS-001、MDS-002 及び MDS-003 試験の評価方法を示す。なお、参考資料とした A536-03 及び A-536-05 試験の評価方法は、治験総括報告書に示した。

1.1.2.1 安全性の評価対象例

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。

1.1.2.2 安全性の評価項目及び解析方法

1.1.2.2.1 有害事象

1) 有害事象の定義及び収集方法

被験者の同意説明文書への署名後に生じた又は悪化した、あらゆる有害で意図しない、あるいは好ましくない医療上の事象を有害事象と定義した。なお、疾患が悪化した場合は有害事象として取り扱った。いずれの試験でも、同意説明文書への署名から治験薬の最終投与日の 42 日後までに発現した有害事象及び、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収集した。

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試験治療下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。

Approved v2.0

また、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。

2) 有害事象の判定基準

重症度：

MDS-001 試験では、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 4.0、MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、NCI CTCAE Version 4.03 を用いて有害事象の重症度を評価した。CTCAE で定義されていない有害事象の重症度は、グレード 1～5（グレード 1：軽度、グレード 2：中等度、グレード 3：高度、グレード 4：生命を脅かす、グレード 5：死亡）で評価した。

治験薬との関連：

有害事象の治験薬との関連は、「関連性が疑われる（以下、関連あり）」又は「関連性が疑われない（以下、関連なし）」の 2 段階で判定した。

3) 使用した有害事象の辞書

MDS-001 試験では ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.0、MDS-002 試験及び MDS-003 試験では version 25.0、A536-03 試験及び A536-05 試験では version 20.0 を用いて、各試験の有害事象をコード化した。

4) 重要な有害事象の定義（有害事象による投与中止、減量、休薬）

「治験薬の投与中止に至った有害事象」、「治験薬の減量に至った有害事象」及び「治験薬の休薬に至った有害事象」をその他の重要な有害事象と定義した。

5) 器官別又は症候群別の有害事象の定義

luspatarcept に関連した安全性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。各事象の定義の詳細は、各試験の治験総括報告書 Listing 16.1.9 に示した。また、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。以下に、特に注目すべき有害事象の主な定義を示す。

- 悪性腫瘍
  悪性腫瘍は、Sub-MedDRA 標準検索式（SMQ）（narrow）の「悪性疾患関連状態」、「悪性疾患関連の治療と診断の手法」、「血液学的悪性腫瘍」、「非血液学的悪性腫瘍」、「悪性度不明の血液学的腫瘍」、「悪性度不明の非血液学的腫瘍」、「腫瘍マーカー」に含まれる基本語（PT）とし、「腫瘍マーカー」に該当するもののうち、PT のヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性、ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、白血球停滞症候群、腫瘍崩壊症候群及び 5q マイナス症候群（本事象は、MDS-002 試験及び MDS-003 試験のみ）を除いた事象と定義した。

Approved v2.0

- 前癌状態
  前癌状態は、Sub-SMQ（narrow）の「血液の前癌状態」、「胃腸の前癌状態」、「全身状態およびその他特定部位の前癌状態」、「生殖器の前癌状態」、並びに「皮膚の前癌状態」に含まれる PT と定義した。
- 血栓塞栓症
  血栓塞栓症は、Sub-SMQ（narrow）の「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」並びに、SMQ broad の「血栓性静脈炎」（SMQ broad）に含まれる PT と定義した。これらのうち、MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、医療機器関連事象及び一過性脳虚血発作等の虚血性事象を除いた。
- 腎障害
  腎障害は、SMQ broad の「急性腎不全」に含まれる PT と定義した。
- 高血圧
  高血圧は、SMQ narrow の「高血圧」に含まれる PT と定義した。
- 免疫原性反応
  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 試験では、免疫原性反応は、高位用語（HLT）の「血管浮腫」及び「アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応」の PT 並びに、その他の特定した PT と定義した。MDS-002 試験及び MDS-003 試験では、過敏症型の免疫原性反応は、LT の「血管浮腫」及び「アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応」の PT 並びに、その他の特定した PT と定義した。注射部位反応型の免疫原性反応は、HLT の「注射部位反応」及び「アレルギー性疾患 NEC」の PT 並びに、その他の特定した PT と定義した。
- 肝毒性（MDS-002 試験及び MDS-003 試験のみ）
  肝毒性は、Sub-SMQ broad の「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」及び Sub-SMQ broad の「非感染性肝炎」と定義した。
- 無力症
  無力症は、HLT の「無力症」に含まれる PT と定義した。
- 髄外造血巣
  髄外造血巣は、PT の皮膚髄外造血及び髄外造血と定義した。

髄外造血巣は、β-サラセミア患者を対象とした外国第 2 相試験で、luspatercept 群でプラセボ群に比べ高い発現割合であったため、MDS 患者対象試験でも評価することとした。MDS 患者対象のすべての臨床試験で、髄外造血巣は認められなかった（MDS-002 Interim-CSR Table 14.3.1.16.1、1L TD ISS Figure 14.3.2.1、MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.2.3）。なお、現時点で、国内では luspatercept の β-サラセミアによる貧血に対する開発は実施していない。

6) 有害事象の集計方法

有害事象は MedDRA の器官別大分類（SOC）及び PT で要約し、有害事象を発現した被験者数及び発現割合を示した。また、MDS-001 試験及び MDS-002 試験では、上記に加え総曝露期間で調整した

Approved v2.0

有害事象の発現頻度（100 人年あたり）を PT 別に示した。総曝露期間で調整した有害事象の発現頻度（100 人年あたり）は、ある事象が発現した被験者の数を治験薬投与開始から事象初回発現までの期間（治験薬総曝露期間：年）で除した値に 100 をかけたものと定義した。いずれの試験でも、同一の被験者に同一の SOC 又は PT が複数回発現した場合は、その SOC 又は PT で 1 例とカウントした。また、有害事象の重症度の集計では、PT が同一でグレードが異なる有害事象が同一の被験者に発現した場合、最も高いグレードを集計した。

なお、死亡に至った有害事象は、投与期間中（治験薬の初回投与以降、最終投与 42 日後まで）の死亡及び、試験期間全体の死亡をそれぞれ要約した。

7) 部分集団別解析

luspatercept の安全性シグナルを詳細に検討するため、ベースライン時点の以下の内因性及び外因性要因別に、有害事象を解析した。また、下記に加え、環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN-RS-T）患者の結果、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）であった RS-（RS- 2L）の MDS 患者の結果、並びに MDS-002 試験の日本人部分集団の結果を示した。

内因性：

3 試験共通

- 年齢（64 歳以下／65～74 歳／75 歳以上）
- 性別（男性／女性）

MDS-002 試験

- 環状鉄芽球の有無（RS+／RS-）
- ベースラインの sEPO 値（≤200 U/L／>200 U/L）
- 推算糸球体ろ過量（eGFR）（<60 mL/min/1.73m^2／60～90 mL/min/1.73m^2／> 90 mL/min/1.73m^2）

MDS-003 試験

- 環状鉄芽球の有無（RS+／RS-）
- ベースラインの sEPO 値（≤ 200 U/L／> 200 及び≤ 500 U/L／> 500 U/L）
- eGFR（<60 mL/min/1.73m^2／60～90 mL/min/1.73m^2／> 90 mL/min/1.73m^2）

外因性：

MDS-002 試験

- ベースラインの赤血球輸血量［初回投与前 8 週間以内の赤血球輸血量（<4 単位／≥4 単位）］

Approved v2.0

1.1.2.2.2 臨床検査値

臨床検査は、各試験の有害事象の集計期間に準じ、各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また、NCI CTCAE version 4.03 のグレード判定基準に基づき、ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常を示した被験者数とその割合を集計した。肝機能及び腎機能に関する検査項目は、注目すべき検査値の異常の基準に該当した被験者数とその割合を集計した（Table 1.1.2.2-1）。

Table 1.1.2.2-1: 注目すべき臨床検査値の基準

項目	基準
肝機能検査	ALT ≥ 3 ×ULN
	AST ≥ 3 ×ULN
	直接ビリルビン ≥ 2 ×ULN
	（ALT ≥ 3 ×ULN 又は AST ≥ 3 ×ULN）及び直接ビリルビン ≥ 2 ×ULN
	（ALT ≥ 3 ×ULN 又は AST ≥ 3 ×ULN）及び総ビリルビン ≥ 2 ×ULN[a]
腎機能検査	クレアチニンクリアランスのベースラインから 50%未満の低下
	血清クレアチニンのベースラインから 2 倍の上昇

[a] MDS-002 試験及び MDS-003 試験のみ
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN：基準値上限

1.1.2.2.3 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧）は、各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また、ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常を示した被験者数とその割合（Table 1.1.2.2-2）、及び Table 1.1.2.2-3 に示した基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

Table 1.1.2.2-2: シフトテーブルの基準

項目	基準（単位：mmHg）
収縮期血圧	< 130、≥ 130 - < 140、≥ 140（MDS-001 試験）
	< 120、≥ 120 - < 140、≥ 140 - < 160、≥ 160（MDS-002 及び MDS-003 試験）
拡張期血圧	< 80、≥ 80 - < 90、≥ 90（MDS-001 試験）
	< 80、≥ 80 - < 90、≥ 90 - < 100、≥ 100（MDS-002 及び MDS-003 試験）

Approved v2.0

Table 1.1.2.2-3:　バイタルサインの異常値の基準

項目	基準
収縮期血圧	No Increase
	Increased < 10 mmHg
	Increased ≥ 10 and < 20 mmHg
	Increased ≥ 20 mmHg
	Increased ≥ 20 mmHg and Systolic Blood Pressure ≥ 160 mmHg
	Increased ≥ 20 mmHg and Systolic Blood Pressure < 160 mmHg
拡張期血圧	No Increase
	Increased < 10 mmHg
	Increased ≥ 10 and < 20 mmHg
	Increased ≥ 20 mmHg
	Increased ≥ 20 mmHg and Diastolic Blood Pressure ≥ 100 mmHg
	Increased ≥ 20 mmHg and Diastolic Blood Pressure < 100 mmHg

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　被験者の内訳

1.2.1.1　MDS-001 試験

スクリーニングを受けた 290 例の被験者のうち 229 例が、luspatercept 群（153 例）又はプラセボ群（76 例）に割り付けられた（MDS-001 Final CSR Table 14.1.1.2.d）。229 例のすべての被験者に治験薬が 1 回以上投与され、これらの被験者を安全性解析対象集団（Safety Population）とした。主要期の 24 週間の治験薬投与を完了した被験者の割合は、luspatercept 群の 83.7%、プラセボ群の 89.5%であり、両群で同程度であった（MDS-001 Final CSR Table 14.1.3.1.d）。一方、Week 25 以降の継続投与期に移行し、計 48 週間の投与を完了した被験者の割合は、luspatercept 群で 54.2%であり、プラセボ群の 15.8%に対して高かった。

なお、intent to treat（ITT）集団は安全性解析対象集団（Safety Population）と同一であった。ITT 集団での被験者の内訳を【モジュール 2.7.3、3.1.1.1 項】に示す。

1.2.1.2　MDS-002 試験

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）がランダム化割り付けされた。エポエチンアルファ群の割り付けられた 2 例の被験者は初回投与前に同意を撤回したため、354 例（luspatercept 群: 178 例、エポエチンアルファ群: 176 例）に治験薬が投与された。

Approved v2.0

治験薬投与を継続した被験者の全体的な割合は、luspatercept 群（56.2%）の方がエポエチンアルファ群（40.3%）よりも高かった。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（15.7%）の方がエポエチンアルファ群（32.4%）よりも低かった。

中間解析時点で、301 例（luspatercept 群: 147 例、エポエチンアルファ群: 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【モジュール 2.7.3、3.1.1.2 項】。安全性解析対象集団は、ITT 集団から治験薬を投与されなかった 2 例を除く 354 例（luspatercept 群: 178 例、エポエチンアルファ群: 176 例）とした。

1.2.1.3 MDS-003 試験

スクリーニングを受けた 36 例のうち 21 例が組み入れられ、すべての被験者に治験薬が 1 回以上投与された。これらの被験者を安全性解析対象集団（Safety Population）とした。データカットオフ日時点で、12 例（57.1%）が治験薬投与を継続中で、9 例が投与を中止していた。

ITT 集団は安全性解析対象集団（Safety Population）と同一であった（MDS-003 Primary CSR Table 14.1.1.2）。ITT 集団での被験者の内訳を【モジュール 2.7.3、3.1.1.3 項】に示す。

1.2.2 曝露の程度

1.2.2.1 MDS-001 試験

luspatercept 群の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は 50.9（6～207）週であり、プラセボ群の 24.0（7～103）週に対し、約 2 倍長かった（Table 1.2.2.1-1）。同様に、治験薬の投与回数の中央値は、luspatercept 群の被験者では 17.0 回であり、プラセボ群の被験者の 8.0 回に対し、2 倍以上多かった。これは、luspatercept 群ではプラセボ群に対し、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（1.2.1.1 項）。

治験薬を 1 回以上休薬した被験者は、luspatercept 群で 77 例（50.3%）、プラセボ群で 9 例（11.8%）であった。luspatercept 群では治験実施計画書に規定された休薬基準に該当し、休薬した被験者が一部みられた［投与前のヘモグロビン（Hgb）値が 11.5 g/dL 以上（16 例、10.5%）、治験薬との関連ありと判定されたグレード 3 以上の有害事象（6 例、3.9%）、白血球数の増加（3 例、2.0%）、及び末梢血中の芽球が 1%以上（1 例、0.7%）］（MDS-001 Final CSR Table 14.1.3.3.1.d）。いずれの群でも、休薬理由の大部分はその他の理由であった（例：治験薬と関連のない又はグレード 3 未満の有害事象、通院上の問題、被験者の希望）（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.5.3.d）。

また、治験薬の用量を 1 mg/kg から 0.8 mg/kg に減量した被験者は、luspatercept 群の 9 例（5.9%）であり、うち 1 例はさらに用量を 0.6 mg/kg に減量した。減量の理由で多かったのは、治験薬との関連ありと判定されたグレード 3 以上の有害事象（5 例、3.3%）であった。なお、プラセボ群には治験薬の減量に至った被験者はいなかった（MDS-001 Final CSR Table 14.1.3.3.1.d）。

Approved v2.0

Table 1.2.2.1-1: Treatment Exposure (Safety Population): MDS-001

Parameter	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Treatment Duration (Weeks)[a]		
Mean (SD)	76.7 (60.51)	31.7 (18.23)
Median (Min, Max)	50.9 (6, 207)	24.0 (7, 103)
Number of Doses Received		
Mean (SD)	24.3 (19.10)	10.5 (5.94)
Median (Min, Max)	17.0 (2, 66)	8.0 (3, 34)
Number of Doses Category, n (%)		
1	0	0
2	2 (1.3)	0
3	3 (2.0)	2 (2.6)
4	3 (2.0)	1 (1.3)
5	6 (3.9)	2 (2.6)
6	5 (3.3)	1 (1.3)
7	6 (3.9)	2 (2.6)
8	31 (20.3)	42 (55.3)
9 to 16	19 (12.4)	17 (22.4)
17 to 24	16 (10.5)	5 (6.6)
25 to 36	19 (12.4)	4 (5.3)
> 36	43 (28.1)	0
Total Number of Doses	3723	796
Total Number of Doses by Dose Level, n (%)[b]		
0.45 mg/kg	0	0
0.60 mg/kg	52 (1.4)	0
0.80 mg/kg	78 (2.1)	0
1.0 mg/kg	1184 (31.8)	249 (31.3)
1.33 mg/kg	738 (19.8)	188 (23.6)
1.75 mg/kg	1671 (44.9)	359 (45.1)
Average Length of Cycle Between Doses (Days)[c]		
Mean (SD)	22.1 (2.86)	21.1 (0.74)
Median (Min, Max)	21.2 (20, 43)	21.0 (17, 24)
Cumulative Dose (mg)[d]		
Mean (SD)	2533.8 (2222.03)	1147.0 (787.05)
Median (Min, Max)	1812.0 (151, 9878)	920.5 (226, 4504)

Approved v2.0

IP = investigational product; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
[a] [(Treatment end date) – (Date of the first dose of IP) + 1]/7. Treatment end date was defined as the last dose date + 20 days, study discontinuation date or death date, whichever was earlier.
[b] Percentages for the total number of doses received were based on the total number of doses received in each treatment group.
[c] [(Treatment end date) – (Date of the first dose of IP) + 1]/the total number of doses received. Treatment end date was defined as the last dose date + 20 days, study discontinuation date or death date, whichever was earlier.
[d] The cumulative dose (mg) for IP was defined as the sum of all actual dose given during the Treatment Period.
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.1.3.1.d, Table 14.1.3.2.d.

1.2.2.2 MDS-002 試験

治験薬投与期間［中央値（範囲）］は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べて長かった［luspatercept 群 41.6（0～165）週、エポエチンアルファ群 27.0（0～171）週、以下同順］（Table 1.2.2.2-1）。24 週間の治験薬投与を完了した被験者の割合は両群で同程度であった（71.3%、67.0%）。一方、48 週間の治験薬投与を完了した被験者の割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（45.5%、32.4%）。

治験薬を 1 回以上休薬した被験者の割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（47.2%、36.4%）。lusptercept 群で最も多かった休薬理由は、有害事象及びその他であり（21.3%）、エポエチンアルファ群では有害事象が最も多かった（17.0%）。治験薬を 1 回以上減量した被験者の割合は群間で同程度であった（11.8%、13.6%）（MDS-002 Interim CSR Table 14.1.16）。

Table 1.2.2.2-1: Treatment Exposure (Safety Population) :MDS-002

	Luspatercept (N=178)	**Epoetin Alfa (N=176)**
Median Treatment Duration (weeks) (Min, Max) [a]	**41.6 (0, 165)**	**27.0 (0, 171)**
Median Number of Doses Received (Min, Max)	**13.0 (1, 51)**	**26.0 (1, 164)**
Total Number of Doses Received by Planned Dose Level, n (%) [b]	**2950 doses**	**6729 doses**
1.0 mg/kg	1139 (38.6)	0. (0.0)
1.33 mg/kg	584 (19.8)	0. (0.0)
1.75 mg/kg	1078 (36.5)	0. (0.0)
0.80 mg/kg	139 (4.7)	0. (0.0)
0.60 mg/kg	5 (0.2)	0. (0.0)
0.45 mg/kg	5 (0.2)	0. (0.0)
450 IU/kg	0. (0.0)	1627 (24.2)
787.5 IU/kg	0. (0.0)	1519 (22.6)
1050 IU/kg	0. (0.0)	3206 (47.6)
337.5 IU/kg	0. (0.0)	377 (5.6)
Completed 24 Weeks of Treatment – n (%)	**127 (71.3)**	**118 (67.0)**
Completed 48 Weeks of Treatment – n (%)	**81 (45.5)**	**57 (32.4)**

Approved v2.0

	Luspatercept (N=178)	Epoetin Alfa (N=176)
Total Person-Years [c]	**178.80**	**142.00**

[a] [(Treatment end date) – (the date of the first dose of IP) + 1]/7.
[b] Percentages based on the total number of doses received in each arm.
[c] Total person-years is defined as the sum of treatment duration in years for all subjects in the treatment arm.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.1.14, 1L TD ISS Table 14.3.1

1.2.2.3 MDS-003 試験

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、投与回数の中央値は 13.0（1～48）回であった（Table 1.2.2.3-1、Table 1.2.2.3-2）。

治験薬を 1 回以上休薬した被験者は、11 例（52.4%）であった。休薬の理由の大部分は、治験実施計画書に規定された休薬基準に該当したためであった［投与前の Hgb 値が 12.0 g/dL 以上（8 例、38.1%）、治験薬との関連ありと判定されたグレード 3 以上の有害事象（3 例、14.3%）及び基準値上限（ULN）を超える 50%以上の白血球数の増加（1 例、4.8%）］（MDS-003 Primary CSR Table 14.1.3.4、Listing 16.2.7.5.2）。

また、治験薬の用量を 1 mg/kg から 0.8 mg/kg に減量した被験者は、4 例（19.0%）であり、0.6 mg/kg に減量した被験者はいなかった。減量の理由は、有害事象（2 例、9.5%）及び投与前 Hgb 値の 2.0 g/dL を超える増加（3 例、14.3%）であった（MDS-003 Primary CSR Table 14.1.3.4、Listing 16.2.7.5.3）。

Table 1.2.2.3-1: Treatment Exposure (Safety Population): MDS-003

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Treatment Duration (Weeks)[a]	
Mean (SD)	59.88 (45.366)
Median (Min, Max)	48.00 (3.0, 147.4)
Number of Subjects	
On Treatment (Censored), n (%)	12 (57.1)
Discontinued Treatment, n (%)	9 (42.9)
Median Duration (Weeks) [b]	97.0
95% CI	(24.0, NE)

CI = confidence interval.
[a] Treatment Duration (weeks) = (the treatment end date – the date of the first dose of luspatercept + 1) / 7.
[b] Median was from un-stratified Kaplan-Meier method.
Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.1.3.1.

Approved v2.0

Table 1.2.2.3-2: Number of Doses Received (Safety Population): MDS-003

Parameter	Luspatercept (N = 21)
Number of Doses Received	
Mean (SD)	17.4 (13.19)
Median (Min, Max)	13.0 (1, 48)
Number of Doses Received (Categorized), n (%)	
1	2 (9.5)
2	0
3	0
4	0
5	1 (4.8)
6	0
7	2 (9.5)
8	1 (4.8)
9 to 16	6 (28.6)
17 to 24	5 (23.8)
25 to 36	2 (9.5)
> 36	2 (9.5)
Total Number of Doses Received by Planned Dose Level, n (%)	365
1.0 mg/kg	202 (55.3)
1.33 mg/kg	57 (15.6)
1.75 mg/kg	94 (25.8)
0.80 mg/kg	12 (3.3)
0.60 mg/kg	0
0.45 mg/kg	0
Maximum Planned Dose Level, n (%)	
1.0 mg/kg	11 (52.4)
1.33 mg/kg	4 (19.0)
1.75 mg/kg	6 (28.6)
Number of Subjects Completed 24 Weeks of Treatment, n (%)	17 (81.0)
Number of Subjects Completed 48 Weeks of Treatment, n (%)	10 (47.6)
Number of Subjects Completed 24 Weeks of Treatment and All Planned Doses in the First 24 Weeks, n (%)	16 (76.2)
Number of Subjects Completed 48 Weeks of Treatment and All Planned Doses in the First 48 Weeks, n (%)	10 (47.6)

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.1.3.2.

Approved v2.0

1.2.2.4 A536-03 試験

全体（116 例）の治験薬投与期間［平均値（標準偏差）］は、97.8（17.5）日であった。被験者の大部分（87 例、75.0%）が 5 サイクルすべての治験薬投与を完了した。15 例（12.9%）の被験者が治験薬を休薬又は減量し、51 例（44.0%）が試験期間中に治験薬を漸増した（A536-03 Final CSR Table 14.1.8）。

1.2.2.5 A536-05 試験

本試験では、曝露期間を（最終投与日－初回投与日）+21 日と定義し、算出した。A536-03 試験を休薬しなかった被験者は、A536-03 試験の初回投与日を起算日とし、休薬した被験者は A536-05 試験の初回投与日を起算日とした。

全体（75 例）の治験薬投与期間［中央値（範囲）］は、552（85～1934）日であった。被験者の約半数（46 例、61.3%）が 17 サイクル以上の治験薬投与を終了した。56 例（74.7%）の被験者が治験薬を休薬又は減量し、61 例（81.3%）が試験期間中に治験薬を漸増した（A536-05 Final CSR Table 14.1.8）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

MDS-001 試験、MDS-002 試験及び MDS-003 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は、それぞれ【モジュール 2.7.3、3.1.2 項】に示した。A536-03 試験及び A536-05 試験の人口統計学特性は、治験総括報告書に示した。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1 MDS-001 試験

TEAE は luspatercept 群（N = 153）の 151 例（98.7%）及びプラセボ群（N = 76）の 70 例（92.1%）に発現した（Table 2.1.1.1-1）。グレード 5 の TEAE を除き、Table 2.1.1.1-1 に示したいずれのカテゴリーでも TEAE の発現割合は luspatercept 群でプラセボ群より高かったが、これは luspatercept 群ではプラセボ群に対して投与期間が長かったことが理由と考えられた（2.1.2、2.1.4 及び 2.1.5 項）。グレード 5 の TEAE の発現割合は両群間で同程度であり、いずれの事象も治験薬との関連はないと判定された。死亡の詳細は、2.1.3.1 項を参照のこと。

Approved v2.0

Table 2.1.1.1-1: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population): MDS-001

Subjects with at least 1:	Number (%) of Subjects	
	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
TEAE	151 (98.7)	70 (92.1)
Serious TEAE	66 (43.1)	23 (30.3)
NCI CTCAE Grade 3 or 4 TEAE	86 (56.2)	34 (44.7)
TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	22 (14.4)	6 (7.9)
TEAE Leading to Dose Interruption	42 (27.5)	4 (5.3)
TEAE Leading to Dose Reduction	9 (5.9)	0
NCI CTCAE Grade 5 TEAE	8 (5.2)	4 (5.3)

AE = adverse event; IP = investigational product; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 IP. The NCI CTCAE Version 4.0 was used.
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.1.d.

2.1.1.2 MDS-002 試験

TEAE の発現割合は luspatercept 群とエポエチンアルファ群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%）。また、グレード 3 又は 4 の TEAE、投与中止に至った TEAE を除き、各カテゴリーの TEAE の発現割合は群間で同程度であった（Table 2.1.1.2-1）。

Table 2.1.1.2-1: Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population): MDS-002

Subjects With at Least 1:	Number (%) of Subjects	
	Luspatercept (N = 178)	Epoetin Alfa (N = 176)
TEAE	164 (92.1)	150 (85.2)
Serious TEAE	68 (38.2)	60 (34.1)
NCI CTCAE Grade 3 or 4 TEAE	97 (54.5)	75 (42.6)
TEAE Leading to Study Drug Withdrawn	17 (9.6)	11 (6.3)
TEAE Leading to Dose Interruption	48 (27.0)	40 (22.7)
TEAE Leading to Dose Reduction	5 (2.8)	6 (3.4)
NCI CTCAE Grade 5 TEAE	11 (6.2)	12 (6.8)

AE = adverse event; IP = investigational product; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Approved v2.0

Note: Treatment-emergent AEs included AEs that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. The NCI CTCAE Version 4.03 was used.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.1.

2.1.1.3 MDS-003 試験

大部分の被験者（20 例、95.2%）が TEAE を発現した（Table 2.1.1.3-1）。グレード 5 の TEAE は認められなかった。

Table 2.1.1.3-1: Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population): MDS-003

Subjects With at Least 1:	Luspatercept (N = 21) n (%)
TEAE	20 (95.2)
Serious TEAE	5 (23.8)
NCI CTCAE Grade 3 or 4 TEAE	7 (33.3)
TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	5 (23.8)
TEAE Leading to Dose Interruption	5 (23.8)
TEAE Leading to Dose Reduction	2 (9.5)
NCI CTCAE Grade 5 TEAE	0

AE = adverse event; IP = investigational product; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAEs included adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. The NCI CTCAE Version 4.03 was used
Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.1.

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1 SOC 別

2.1.2.1.1 MDS-001 試験

luspatercept 群で発現割合が最も高かった SOC 別の TEAE は、「一般・全身障害および投与部位の状態」で、次いで「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」の順であった（Table 2.1.2.1-1）。また、SOC 別の TEAE のうち、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「神経系障害」及び「代謝及び栄養障害」が、luspatercept 群でプラセボ群より 20%以上発現割合が高かった。

Approved v2.0

Table 2.1.2.1-1: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class Reported (Any Grade) in at Least 5% of Subjects in Either Treatment Group (Safety Population): MDS-001

System Organ Class	Luspatercept (N=153) n (%)	Placebo (N=76) n (%)
Subjects with at least One TEAE	151 (98.7)	70 (92.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	123 (80.4)	39 (51.3)
胃腸障害	101 (66.0)	27 (35.5)
感染症および寄生虫症	91 (59.5)	31 (40.8)
神経系障害	81 (52.9)	21 (27.6)
筋骨格系および結合組織障害	79 (51.6)	29 (38.2)
代謝および栄養障害	74 (48.4)	21 (27.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	73 (47.7)	28 (36.8)
傷害、中毒および処置合併症	53 (34.6)	18 (23.7)
心臓障害	48 (31.4)	11 (14.5)
皮膚および皮下組織障害	44 (28.8)	16 (21.1)
血管障害	42 (27.5)	11 (14.5)
臨床検査	41 (26.8)	12 (15.8)
精神障害	40 (26.1)	10 (13.2)
血液およびリンパ系障害	37 (24.2)	14 (18.4)
腎および尿路障害	36 (23.5)	11 (14.5)
眼障害	24 (15.7)	5 (6.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	23 (15.0)	4 (5.3)
耳および迷路障害	21 (13.7)	3 (3.9)
生殖系および乳房障害	15 (9.8)	0
肝胆道系障害	13 (8.5)	5 (6.6)

SOC = System Organ Class; 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 IP.
If a subject experienced multiple events under the same SOC, then the subject was counted only once for that SOC.
MedDRA version 23.0 was used for coding, and events by SOC were sorted in order of decreasing incidence in the luspatercept treatment group (all grades).
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.2.1.d.

Approved v2.0

2.1.2.1.2 MDS-002 試験

luspatercept 群で発現割合が最も高かった SOC 別の TEAE は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、次いで「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」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 SOC 別の TEAE は、「感染症および寄生虫症」であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」の順であった。

Table 2.1.2.1-2: All Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class Reported (Any Grade) in at Least 5% of Subjects in Either Treatment Group (Safety Population): MDS-002

	Number (%) of Subjects	
System Organ Class[a]	**Luspatercept (N=178)**	**Epoetin Alfa (N=176)**
Subjects with at Least One TEAE	164 (92.1)	150 (85.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	86 (48.3)	65 (36.9)
感染症および寄生虫症	69 (38.8)	68 (38.6)
胃腸障害	66 (37.1)	63 (35.8)
筋骨格系および結合組織障害	55 (30.9)	56 (31.8)
神経系障害	51 (28.7)	38 (21.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (25.8)	38 (21.6)
代謝および栄養障害	41 (23.0)	53 (30.1)
血管障害	41 (23.0)	31 (17.6)
血液およびリンパ系障害	33 (18.5)	33 (18.8)
臨床検査	33 (18.5)	22 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	29 (16.3)	29 (16.5)
心臓障害	27 (15.2)	23 (13.1)
精神障害	22 (12.4)	14 (8.0)
眼障害	21 (11.8)	5 (2.8)
腎および尿路障害	20 (11.2)	19 (10.8)
皮膚および皮下組織障害	20 (11.2)	15 (8.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	17 (9.6)	15 (8.5)
耳および迷路障害	13 (7.3)	3 (1.7)
肝胆道系障害	13 (7.3)	12 (6.8)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Approved v2.0

[a] Coded using the MedDRA version 25.0. System organ classes are listed in descending order of frequency based on the Luspatercept column. A subject is counted only once for multiple events within the same system organ class.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.2.1.

2.1.2.1.3 MDS-003 試験

安全性解析対象集団（N = 21）で最も多く発現した SOC 別の TEAE は「胃腸障害」（42.9%）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」（各 28.6%）であった（Table 2.1.2.1-3）。

Table 2.1.2.1-3: All Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class in at Least 5% of Subjects (Safety Population): MDS-003

System Organ Class [a]	Luspatercept (N = 21) n (%)
Subjects with at Least One TEAE	20 (95.2)
胃腸障害	9 (42.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (28.6)
傷害、中毒および処置合併症	6 (28.6)
筋骨格系および結合組織障害	6 (28.6)
感染症および寄生虫症	5 (23.8)
臨床検査	5 (23.8)
神経系障害	5 (23.8)
皮膚および皮下組織障害	5 (23.8)
代謝および栄養障害	4 (19.0)
眼障害	3 (14.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14.3)
血管障害	2 (9.5)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

[a] System organ classes are coded using the MedDRA 25.0 dictionary. System organ classes are listed in descending order of frequency.
If the frequency is the same then alphabetical order is used. A subject is counted only once for multiple events within each system organ class level.
Souce: MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.2.2

Approved v2.0

2.1.2.2 PT 別

2.1.2.2.1 MDS-001 試験

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（Table 2.1.2.2-1）。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。その他の TEAE の発現割合は、luspatercept 群とプラセボ群で同程度であった。

総曝露期間で調整した発現頻度が、luspatercept 群で 100 人年あたり 5 件以上高かった TEAE は、下痢（luspatercept 群 25.8、プラセボ群 18.4、以下同順）、悪心（20.1、13.7）、浮動性めまい（19.2、8.9）、気管支炎（10.7、2.2）、回転性めまい（5.8、0）及びインフルエンザ（5.3、0）であった。これらの TEAE の重症度は大部分がグレード 1 又は 2 であった（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.7.1.1.d）。

Table 2.1.2.2-1: Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term Reported (Any Grade) in at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population): MDS-001

	Luspatercept (N=153)		Placebo (N=76)	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
Subjects with at least One TEAE	151 (98.7)	885.4	70 (92.1)	879.2
疲労	46 (30.1)	26.2	11 (14.5)	27.1
下痢	44 (28.8)	25.8	8 (10.5)	18.4
無力症	41 (26.8)	22.3	9 (11.8)	21.5
末梢性浮腫	37 (24.2)	19.5	13 (17.1)	32
悪心	35 (22.9)	20.1	6 (7.9)	13.7
咳嗽	35 (22.9)	19.8	10 (13.2)	25
浮動性めまい	35 (22.9)	19.2	4 (5.3)	8.9
背部痛	35 (22.9)	18.3	6 (7.9)	14.1
呼吸困難	30 (19.6)	15.2	5 (6.6)	11.3
転倒	30 (19.6)	14.8	10 (13.2)	22.9
頭痛	27 (17.6)	14.2	5 (6.6)	11.6
尿路感染	22 (14.4)	11.4	4 (5.3)	9
便秘	22 (14.4)	10.4	7 (9.2)	16.1

Approved v2.0

	Luspatercept (N=153)		Placebo (N=76)	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
気管支炎	21 (13.7)	10.7	1 (1.3)	2.2
発熱	21 (13.7)	10.3	7 (9.2)	15.7
上気道感染	20 (13.1)	10.2	4 (5.3)	8.9
上咽頭炎	18 (11.8)	8.8	4 (5.3)	9
貧血	17 (11.1)	8.2	6 (7.9)	13.6
高血圧	16 (10.5)	7.8	6 (7.9)	14
嘔吐	14 (9.2)	6.9	5 (6.6)	11.3
食欲減退	14 (9.2)	6.6	3 (3.9)	6.7
鼻出血	14 (9.2)	6.5	3 (3.9)	6.7
筋肉痛	13 (8.5)	6.4	5 (6.6)	11.2
関節痛	13 (8.5)	6.3	9 (11.8)	21.1
肺炎	13 (8.5)	6.3	3 (3.9)	6.6
不眠症	13 (8.5)	6.2	4 (5.3)	9
高尿酸血症	12 (7.8)	5.8	2 (2.6)	4.4
回転性めまい	12 (7.8)	5.8	0 (0.0)	0
腹痛	12 (7.8)	5.6	4 (5.3)	9.2
上腹部痛	12 (7.8)	5.6	2 (2.6)	4.4
高血糖	12 (7.8)	5.6	3 (3.9)	6.7
インフルエンザ	11 (7.2)	5.3	0 (0.0)	0
動悸	11 (7.2)	5.2	5 (6.6)	11.3
そう痒症	11 (7.2)	5.2	3 (3.9)	6.8
失神	10 (6.5)	4.8	1 (1.3)	2.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (6.5)	4.7	1 (1.3)	2.2
高カリウム血症	10 (6.5)	4.7	1 (1.3)	2.2
錯乱状態	10 (6.5)	4.6	0 (0.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.9)	4.2	3 (3.9)	6.8
うつ病	9 (5.9)	4.2	5 (6.6)	10.9
インフルエンザ様疾患	9 (5.9)	4.2	3 (3.9)	6.6

Approved v2.0

	Luspatercept (N=153)		Placebo (N=76)	
Preferred Term	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
鉄過剰	9 (5.9)	4.2	3 (3.9)	6.6
体重減少	9 (5.9)	4.2	5 (6.6)	11.4
不安	9 (5.9)	4.1	1 (1.3)	2.2
筋力低下	8 (5.2)	3.8	1 (1.3)	2.2
非心臓性胸痛	8 (5.2)	3.8	2 (2.6)	4.3
狭心症	8 (5.2)	3.7	1 (1.3)	2.2
心房細動	8 (5.2)	3.7	1 (1.3)	2.2
良性前立腺肥大症	8 (5.2)	3.7	0 (0.0)	0
倦怠感	8 (5.2)	3.7	3 (3.9)	6.6
好中球減少症	8 (5.2)	3.7	7 (9.2)	16.4
頻脈	8 (5.2)	3.7	0 (0.0)	0
口腔咽頭痛	6 (3.9)	2.7	6 (7.9)	13.5
紅斑	2 (1.3)	0.9	4 (5.3)	9.1

TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the date of first dose and on or before 42 days after the date of last dose of study treatment.
If a subject experienced multiple events under the same Preferred Term (PT), then the subject is counted only once for that PT level.
EAIR/100 PY: Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 person-years is 100 times the number of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event. Exposure time is the overall treatment exposure for subjects without the event and the time up to the first event start date for subjects with the event.
MedDRA version 23.0 is used for coding.
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.2.5.d.

2.1.2.2.2 MDS-002 試験

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（Table 2.1.2.2-2）。

Approved v2.0

Table 2.1.2.2-2: All Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term（いずれかの群で5%以上に発現）(Safety Population): MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
Subjects with at Least One TEAEs	164 (92.1)	601.5	150 (85.2)	431.2
下痢	26 (14.6)	16.6	20 (11.4)	15.7
疲労	26 (14.6)	16.5	12 (6.8)	9
高血圧	23 (12.9)	14.4	12 (6.8)	9.2
末梢性浮腫	23 (12.9)	14.1	12 (6.8)	9
無力症	22 (12.4)	13.7	25 (14.2)	20.6
呼吸困難	21 (11.8)	12.9	13 (7.4)	9.6
悪心	21 (11.8)	13.1	13 (7.4)	9.9
COVID-19	19 (10.7)	11	17 (9.7)	12.5
貧血	17 (9.6)	10.1	17 (9.7)	13.6
浮動性めまい	16 (9.0)	9.9	15 (8.5)	12
背部痛	16 (9.0)	9.7	13 (7.4)	10.1
頭痛	15 (8.4)	8.9	12 (6.8)	9.4
尿路感染	13 (7.3)	7.8	7 (4.0)	5.1
高尿酸血症	12 (6.7)	7.1	10 (5.7)	7.5
血小板減少症	11 (6.2)	6.3	3 (1.7)	2.1
関節痛	10 (5.6)	5.9	14 (8.0)	10.2
好中球減少症	9 (5.1)	5.2	13 (7.4)	9.6
発熱	9 (5.1)	5.2	12 (6.8)	8.8
不眠症	9 (5.1)	5.3	6 (3.4)	4.4
非心臓性胸痛	9 (5.1)	5.1	6 (3.4)	4.3
筋肉痛	9 (5.1)	5.3	5 (2.8)	3.6
変形性関節症	9 (5.1)	5.3	4 (2.3)	2.9
労作性呼吸困難	9 (5.1)	5.3	1 (0.6)	0.7
肺炎	8 (4.5)	4.7	15 (8.5)	10.9
食欲減退	8 (4.5)	4.7	11 (6.3)	8
上気道感染	5 (2.8)	2.9	13 (7.4)	10.1
鉄過剰	2 (1.1)	1.1	9 (5.1)	6.5

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events; EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate.

Approved v2.0

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.

[a] Coded using the MedDRA version 25.0. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term.

Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.2.2, 1L TD ISS Table 14.3.2.1.

2.1.2.2.3 MDS-003 試験

安全性解析対象集団（N＝21）で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（Table 2.1.2.2-3）。

Table 2.1.2.2-3: All Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term in at Least 5% of Subjects (Safety Population): MDS-003

Preferred Term [a]	Luspatercept (N = 21) n (%)
Subjects with at Least One TEAE	20 (95.2)
便秘	4 (19.0)
関節痛	3 (14.3)
挫傷	3 (14.3)
転倒	3 (14.3)
骨髄異形成症候群	3 (14.3)
背部痛	2 (9.5)
血中クレアチニン増加	2 (9.5)
結膜炎	2 (9.5)
高血圧	2 (9.5)
末梢性浮腫	2 (9.5)
発熱	2 (9.5)
口内炎	2 (9.5)
嘔吐	2 (9.5)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

[a] Preferred terms are coded using the MedDRA 25.0 dictionary. Preferred terms are listed in descending order of frequency.

If the frequency is the same then alphabetical order is used. A subject is counted only once for multiple events within each preferred term level.

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.2.3.

Approved v2.0

2.1.2.3 CTCAE グレード別

2.1.2.3.1 MDS-001 試験

グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、luspatercept 群（N＝153）では 56.2%、プラセボ群（N＝76）では 44.7%であった（Table 2.1.2.3-1）。各事象の発現割合は luspatercept 群とプラセボ群で同程度であり、大部分の発現割合は、いずれの投与群でも 2%未満と低かった（MDS-001 CSR Table 14.3.1.5.1.2.d）。

luspatercept 群で発現割合が高かったグレード 3 又は 4 の TEAE は、貧血 9.8%（15 例）、転倒 7.2%（11 例）及び高尿酸血症 5.9%（9 例）であった（Table 2.1.2.3-1）。

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グレード 3 又は 4 の TEAE は、貧血（luspatercept 群 9.8%、プラセボ群 6.6%、以下同順）、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。

Table 2.1.2.3-1: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Reported in at Least 2% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population): MDS-001

	Number (%) of Subjects		EAIR/100 PY	
Preferred Term	**Luspatercept (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**	**Luspatercept (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**
Subjects with at least 1 Grade 3/4 TEAE	86 (56.2)	34 (44.7)	62.2	99.6
貧血	15 (9.8)	5 (6.6)	7.2	11.3
転倒	11 (7.2)	2 (2.6)	5	4.3
高尿酸血症	9 (5.9)	1 (1.3)	4.1	2.2
疲労	7 (4.6)	2 (2.6)	3.3	4.4
肺炎	7 (4.6)	2 (2.6)	3.3	4.4
鉄過剰	7 (4.6)	1 (1.3)	3.2	2.2
好中球減少症	6 (3.9)	6 (7.9)	2.7	13.9
失神	6 (3.9)	1 (1.3)	2.8	2.2
無力症	6 (3.9)	0	2.7	0
大腿骨骨折	5 (3.3)	0	2.3	0
高血圧	4 (2.6)	3 (3.9)	1.8	6.8
敗血症	4 (2.6)	1 (1.3)	1.8	2.2

Approved v2.0

	Number (%) of Subjects		EAIR/100 PY	
Preferred Term	**Luspatercept (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**	**Luspatercept (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.6)	0	1.8	0
尿路感染	3 (2.0)	3 (3.9)	1.4	6.6
背部痛	3 (2.0)	1 (1.3)	1.4	2.2
急性骨髄性白血病への転化	3 (2.0)	1 (1.3)	1.3	2.2
房室ブロック	3 (2.0)	0	1.4	0
白内障	3 (2.0)	0	1.4	0
糖尿病	3 (2.0)	0	1.4	0
低ナトリウム血症	3 (2.0)	0	1.3	0
発熱	3 (2.0)	0	1.3	0
関節痛	1 (0.7)	2 (2.6)	0.4	4.4
股関節部骨折	0	3 (3.9)	0	6.6

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR = Exposure adjusted Incidence Rate; 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 IP. If a subject experienced multiple events under the same SOC and PT, then the subject was counted only once for that SOC and PT level. Exposure adjusted incidence rate per 100 person-years is 100 times the number of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event. Exposure time was the overall treatment exposure for subjects without the event and the time up to the first event start date for subjects with the event. The MedDRA version 23.0 was used for coding, and events were sorted in order of decreasing incidence in the luspatercept treatment group. The NCI CTCAE version 4.0 was used.
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.5.1.2.d.

2.1.2.3.2 MDS-002 試験

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（luspatercept 群 54.5%、エポエチンアルファ群 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。

Approved v2.0

Table 2.1.2.3-2: NCI CTCAE Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term （いずれかの群で 1%以上） (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
Subjects with at Least One NCI CTCAE Grade 3/4 TEAEs	97 (54.5)	85.3	75 (42.6)	72.9
高血圧	15 (8.4)	9	8 (4.5)	6.1
貧血	13 (7.3)	7.6	12 (6.8)	9.1
肺炎	7 (3.9)	4.1	11 (6.3)	8
好中球減少症	7 (3.9)	4	10 (5.7)	7.3
呼吸困難	7 (3.9)	4	2 (1.1)	1.4
血小板減少症	7 (3.9)	4	1 (0.6)	0.7
COVID-19	6 (3.4)	3.4	2 (1.1)	1.4
失神	6 (3.4)	3.4	2 (1.1)	1.4
骨髄異形成症候群	5 (2.8)	2.8	5 (2.8)	3.5
骨盤骨折	4 (2.2)	2.3	0 (0.0)	0
尿路感染	3 (1.7)	1.7	2 (1.1)	1.4
低血圧	3 (1.7)	1.7	1 (0.6)	0.7
脱水	3 (1.7)	1.7	0 (0.0)	0
心房細動	3 (1.7)	1.7	0 (0.0)	0
転倒	3 (1.7)	1.7	0 (0.0)	0
背部痛	2 (1.1)	1.1	3 (1.7)	2.1
白血球減少症	2 (1.1)	1.1	2 (1.1)	1.4
敗血症	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
下痢	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
硬膜下血腫	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
慢性腎臓病	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
不安	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
蜂巣炎	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
誤嚥性肺炎	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
大動脈狭窄	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
脳血管発作	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
鼻出血	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0

Approved v2.0

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
胃腸出血	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
肋骨骨折	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
全身健康状態悪化	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
筋力低下	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
血中ビリルビン増加	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
鉄過剰	1 (0.6)	0.6	7 (4.0)	5
COVID-19 肺炎	1 (0.6)	0.6	6 (3.4)	4.3
脊椎骨折	1 (0.6)	0.6	3 (1.7)	2.1
敗血症性ショック	1 (0.6)	0.6	2 (1.1)	1.4
譫妄	1 (0.6)	0.6	2 (1.1)	1.4
低カリウム血症	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4
狭心症	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4
腎不全	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4
不眠症	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4

NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events; EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
A highest grade will be used for a subject experiences an AE with same PT more than once.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
The NCI CTCAE version 4.03 is used.

[a] Coded using the MedDRA version 25.0. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term.

Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.6, 1L TD ISS Table 14.3.2.5.

2.1.2.3.3 MDS-003 試験

グレード 3 又は 4 の TEAE は、7 例（33.3%）の被験者に認められた（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.4.1）。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。

Approved v2.0

2.1.2.4 副作用

2.1.2.4.1 MDS-001 試験

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 46.4%、プラセボ群で 34.2%であった（Table 2.1.2.4-1）。これらの事象のうち、グレード 3 又はグレード 4 の TEAE の発現割合は、luspatercept 群で 8.5%、プラセボ群で 3.9%であった（MDS-001 CSR Table 14.3.1.5.3.d）。

luspatercept 群で発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は、悪心（7.2%）、疲労（5.9%）、筋肉痛（5.2%）、頭痛（4.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（3.9%）及び下痢（3.3%）であった。

Table 2.1.2.4-1: Suspected Related Treatment-emergent Adverse Events Reported in at Least 2% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population): MDS-001

Preferred Term	Luspatercept (N=153) n (%)	Placebo (N=76) n (%)
Subjects with at least One Suspected Related TEAE	71(46.4)	26(34.2)
悪心	11(7.2)	3(3.9)
疲労	9(5.9)	0
筋肉痛	8(5.2)	2(2.6)
頭痛	7(4.6)	3(3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(3.9)	0
下痢	5(3.3)	0
疼痛	4(2.6)	2(2.6)
無力症	4(2.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(2.6)	0
高血圧	4(2.6)	0
骨痛	3(2.0)	3(3.9)
そう痒症	3(2.0)	1(1.3)
斑状丘疹状皮疹	3(2.0)	1(1.3)
注射部位紅斑	3(2.0)	0
注射部位疼痛	3(2.0)	0
嘔吐	3(2.0)	0
注射部位刺激感	0	2(2.6)

Approved v2.0

TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the date of first dose and on or before 42 days after the date of last dose of study treatment.
If a subject experienced multiple events under the same Preferred Term (PT), then the subject is counted only once for that PT level.
Adverse events with missing relationship to IP were assessed as suspected-related.
MedDRA version 23.0 is used for coding.
Source: Table 14.3.1.3.d.

2.1.2.4.2 MDS-002 試験

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（luspatercept 群 30.3%、エポエチンアルファ群 17.6%、以下同順）。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（Table 2.1.2.4-2）。

Table 2.1.2.4-2: Suspected Related Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term（いずれかの群で 1%以上） (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
Subjects with at Least One Suspected Related TEAEs	54 (30.3)	40	31 (17.6)	26.3
悪心	9 (5.1)	5.3	2 (1.1)	1.4
疲労	7 (3.9)	4	0 (0.0)	0
高血圧	6 (3.4)	3.5	4 (2.3)	2.9
呼吸困難	6 (3.4)	3.4	0 (0.0)	0
無力症	5 (2.8)	2.9	3 (1.7)	2.2
頭痛	5 (2.8)	2.8	2 (1.1)	1.4
下痢	4 (2.2)	2.3	3 (1.7)	2.2
浮動性めまい	4 (2.2)	2.3	1 (0.6)	0.7
好中球減少症	4 (2.2)	2.3	0 (0.0)	0
高ビリルビン血症	3 (1.7)	1.7	1 (0.6)	0.7
血小板減少症	3 (1.7)	1.7	0 (0.0)	0
高尿酸血症	3 (1.7)	1.7	0 (0.0)	0
注射部位疼痛	2 (1.1)	1.1	2 (1.1)	1.4
血小板増加症	2 (1.1)	1.1	2 (1.1)	1.4
そう痒症	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7

Approved v2.0

Preferred Term [a]	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
	n (%)	EAIR/100 PY	n (%)	EAIR/100 PY
注射部位紅斑	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
腹痛	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
労作性呼吸困難	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
骨痛	1 (0.6)	0.6	3 (1.7)	2.1
筋肉痛	1 (0.6)	0.6	3 (1.7)	2.2
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events; EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
[a] Coded using the MedDRA version 25.0. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.3, 1L TD ISS Table 14.3.2.2.

2.1.2.4.3 MDS-003 試験

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（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.2.5）。

2.1.2.5 用量、投与期間、又はその他の因子との関係

2.1.2.5.1 用量別の検討

2.1.2.5.1.1 MDS-001 試験

用量別の TEAE の発現割合は、1.0 mg/kg では luspatercept 群で 82.4%、プラセボ群で 69.7%（以下同順）、1.33 mg/kg では 75.2%、60.6%、1.75 mg/kg では 88.6%、76.6%であり、投与群間で発現割合は同程度であった（Table 2.1.2.5-1）。全体として、漸増によって用量依存的に発現割合が増加する TEAE は認められなかった。また、0.8 mg/kg 及び 0.6 mg/kg に減量した luspatercept 群のすべての被験者（それぞれ 9 例、1 例）で TEAE が発現したが、咳嗽（0.8 mg/kg、3 例）を除き、いずれの事象も 1 例又は 2 例の発現であった。例数が少ないものの、減量時に特筆して発現割合が高くなる事象はなかった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.13.1.d）。

Approved v2.0

Table 2.1.2.5-1: Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term Reported in at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Dose Level (Safety Population): MDS-001

	1.0 mg/kg		1.33 mg/kg		1.75 mg/kg	
Preferred Term	**Lusp (N = 153) n (%)**	**Placebo (N = 76) n (%)**	**Lusp (N = 129) n (%)**	**Placebo (N = 71) n (%)**	**Lusp (N = 105) n (%)**	**Placebo (N = 64) n (%)**
Subjects with at least 1 TEAE	126 (82.4)	53 (69.7)	97 (75.2)	43 (60.6)	93 (88.6)	49 (76.6)
疲労	26 (17.0)	6 (7.9)	10 (7.8)	2 (2.8)	14 (13.3)	5 (7.8)
下痢	23 (15.0)	3 (3.9)	14 (10.9)	2 (2.8)	12 (11.4)	4 (6.3)
浮動性めまい	21 (13.7)	2 (2.6)	8 (6.2)	1 (1.4)	10 (9.5)	1 (1.6)
悪心	21 (13.7)	4 (5.3)	8 (6.2)	0	6 (5.7)	2 (3.1)
無力症	20 (13.1)	3 (3.9)	14 (10.9)	2 (2.8)	17 (16.2)	4 (6.3)
頭痛	20 (13.1)	3 (3.9)	5 (3.9)	1 (1.4)	5 (4.8)	1 (1.6)
背部痛	16 (10.5)	3 (3.9)	8 (6.2)	3 (4.2)	14 (13.3)	1 (1.6)
咳嗽	16 (10.5)	4 (5.3)	6 (4.7)	3 (4.2)	12 (11.4)	3 (4.7)
呼吸困難	14 (9.2)	2 (2.6)	10 (7.8)	0	9 (8.6)	3 (4.7)
末梢性浮腫	14 (9.2)	7 (9.2)	6 (4.7)	0	18 (17.1)	6 (9.4)
転倒	12 (7.8)	2 (2.6)	3 (2.3)	0	19 (18.1)	8 (12.5)
貧血	11 (7.2)	3 (3.9)	4 (3.1)	2 (2.8)	7 (6.7)	3 (4.7)
筋肉痛	11 (7.2)	2 (2.6)	2 (1.6)	1 (1.4)	0	2 (3.1)
上気道感染	9 (5.9)	2 (2.6)	6 (4.7)	0	8 (7.6)	2 (3.1)
回転性めまい	9 (5.9)	0	3 (2.3)	0	1 (1.0)	0
便秘	8 (5.2)	4 (5.3)	10 (7.8)	1 (1.4)	9 (8.6)	4 (6.3)
高血圧	8 (5.2)	3 (3.9)	1 (0.8)	0	9 (8.6)	3 (4.7)
インフルエンザ様疾患	8 (5.2)	0	0	1 (1.4)	2 (1.9)	2 (3.1)
発熱	8 (5.2)	1 (1.3)	6 (4.7)	1 (1.4)	8 (7.6)	6 (9.4)
尿路感染	8 (5.2)	2 (2.6)	4 (3.1)	0	13 (12.4)	3 (4.7)
嘔吐	8 (5.2)	3 (3.9)	4 (3.1)	1 (1.4)	2 (1.9)	1 (1.6)
関節痛	7 (4.6)	4 (5.3)	1 (0.8)	3 (4.2)	5 (4.8)	3 (4.7)
気管支炎	6 (3.9)	1 (1.3)	6 (4.7)	0	10 (9.5)	0
上咽頭炎	5 (3.3)	1 (1.3)	6 (4.7)	3 (4.2)	9 (8.6)	1 (1.6)

Approved v2.0

Preferred Term	1.0 mg/kg		1.33 mg/kg		1.75 mg/kg	
	Lusp (N = 153) n (%)	Placebo (N = 76) n (%)	Lusp (N = 129) n (%)	Placebo (N = 71) n (%)	Lusp (N = 105) n (%)	Placebo (N = 64) n (%)
好中球減少症	5 (3.3)	4 (5.3)	2 (1.6)	2 (2.8)	2 (1.9)	3 (4.7)
鼻出血	4 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.3)	1 (1.4)	7 (6.7)	1 (1.6)
口腔咽頭痛	4 (2.6)	1 (1.3)	1 (0.8)	4 (5.6)	1 (1.0)	1 (1.6)
そう痒症	4 (2.6)	1 (1.3)	2 (1.6)	0	7 (6.7)	2 (3.1)
不眠症	3 (2.0)	3 (3.9)	3 (2.3)	0	6 (5.7)	1 (1.6)
肺炎	3 (2.0)	1 (1.3)	4 (3.1)	1 (1.4)	7 (6.7)	1 (1.6)
上腹部痛	2 (1.3)	0	5 (3.9)	1 (1.4)	6 (5.7)	1 (1.6)
紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.8)	4 (5.6)	0	0
失神	1 (0.7)	1 (1.3)	4 (3.1)	0	6 (5.7)	0

AE = adverse event; IP = investigational product; Lusp = Luspatercept; PT = preferred term; SOC = system organ class; 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 IP. If a subject experienced multiple events under the same SOC and PT, then the subject was counted only once for that SOC and PT level. The MedDRA version 23.0 was used for coding, and events were sorted in order of decreasing incidence in the luspatercept treatment group at the 1.0 mg/kg dose level.
Source: Table 14.3.1.13.1.d.

2.1.2.5.1.2 A536-03 試験

本試験の用量漸増コホートでは、0.125～1.75 mg の用量範囲で各用量 3 例又は 6 例に治験薬が投与された。各用量の TEAE の発現例数は 1～5 例であった。全体で、ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であり、TEAE 及び重篤な TEAE で、用量増加に伴い発現割合が上昇した事象はなかった。死亡、投与中止に至った TEAE、及び休薬又は減量に至った TEAE は報告されなかった。拡大コホートでは、1.00 ～1.75 mg の用量範囲で計 89 例に治験薬が投与された。TEAE の発現割合は 84.3%（75 例）で 10%以上に発現した事象は高血圧、疲労、ウイルス性上気道感染、及び頭痛であった。ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であった。死亡は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び休薬又は減量に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 5.6%（5 例）、3.4%（3 例）であり、良好な忍容性が確認された。本試験の結果、1.75 mg までの忍容性及び安全性が確認された。用量制限毒性（DLT）は報告されなかった（A536-03 Final CSR Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.6.1）。

2.1.2.5.2 投与期間別の検討

2.1.2.5.2.1 MDS-001 試験

TEAE の発現日に基づき、サイクル 1～4、サイクル 5～8、延長サイクル 1～4、延長サイクル 5～8、延長サイクル 9 以降の投与期間別に TEAE の発現割合を検討した。なお、延長サイクル 9 以降は、

Approved v2.0

他のサイクルと異なり集計期間が長いため、サイクル 1～延長サイクル 8 までの投与期間別の TEAE の発現割合を中心に評価する。

luspatercept 群及びプラセボ群のいずれでも、大部分の TEAE の発現割合はサイクル 1～4 に最も高く、投与期間の延長に伴って高くなる傾向はなかった（Table 2.1.2.5-2）。なお、延長サイクルでは、いずれの投与群でも被験者数が減少し、プラセボ群では特に減少が大きかったため、投与群間の比較には限界があった。

luspatercept 群のサイクル 1～4 で発現割合の高かった TEAE は、疲労（19.6%）、下痢（13.1%）、無力症（12.4%）、浮動性めまい（11.8%）、頭痛及び悪心（各 11.1%）並びに、呼吸困難（10.5%）であった。これらの事象は、投与期間の延長に伴い、特筆して高くなる傾向はなかった。

Approved v2.0

Table 2.1.2.5-2: Treatment-emergent Adverse Events Reported in at Least 5% of Subjects in Either Treatment Group During Cycles 1 to 4 by Treatment Cycle Interval (Safety Population): MDS-001

	Cycles 1-4		Cycles 5-8[a]		Extension Cycles 1-4		Extension Cycles 5-8		Extension Cycle 9 and Beyond	
Preferred Term	**Lusp (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**	**Lusp (N = 145)**	**Placebo (N = 73)**	**Lusp (N = 100)**	**Placebo (N = 26)**	**Lusp (N = 89)**	**Placebo (N = 16)**	**Lusp (N = 78)**	**Placebo (N = 9)**
Subjects with ≥ 1 TEAE	135 (88.2)	63 (82.9)	109 (75.2)	54 (74.0)	72 (72.0)	16 (61.5)	60 (67.4)	11 (68.8)	72 (92.3)	9 (100.0)
疲労	30 (19.6)	7 (9.2)	7 (4.8)	4 (5.5)	3 (3.0)	0	4 (4.5)	0	12 (15.4)	2 (22.2)
下痢	20 (13.1)	4 (5.3)	6 (4.1)	2 (2.7)	5 (5.0)	0	6 (6.7)	0	19 (24.4)	2 (22.2)
無力症	19 (12.4)	3 (3.9)	14 (9.7)	3 (4.1)	4 (4.0)	2 (7.7)	4 (4.5)	0	15 (19.2)	1 (11.1)
浮動性めまい	18 (11.8)	2 (2.6)	7 (4.8)	2 (2.7)	4 (4.0)	0	2 (2.2)	0	11 (14.1)	0
頭痛	17 (11.1)	4 (5.3)	4 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (3.8)	1 (1.1)	0	5 (6.4)	0
悪心	17 (11.1)	3 (3.9)	7 (4.8)	3 (4.1)	7 (7.0)	0	4 (4.5)	0	11 (14.1)	1 (11.1)
呼吸困難	16 (10.5)	2 (2.6)	6 (4.1)	1 (1.4)	2 (2.0)	1 (3.8)	1 (1.1)	1 (6.3)	11 (14.1)	0
背部痛	13 (8.5)	5 (6.6)	9 (6.2)	2 (2.7)	2 (2.0)	0	4 (4.5)	0	13 (16.7)	0
便秘	9 (5.9)	3 (3.9)	5 (3.4)	4 (5.5)	2 (2.0)	1 (3.8)	0	0	7 (9.0)	0
咳嗽	9 (5.9)	4 (5.3)	10 (6.9)	4 (5.5)	3 (3.0)	1 (3.8)	5 (5.6)	2 (12.5)	14 (17.9)	2 (22.2)
筋肉痛	9 (5.9)	3 (3.9)	1 (0.7)	2 (2.7)	3 (3.0)	0	0	0	1 (1.3)	0
末梢性浮腫	8 (5.2)	7 (9.2)	11 (7.6)	4 (5.5)	8 (8.0)	1 (3.8)	1 (1.1)	1 (6.3)	14 (17.9)	0
口腔咽頭痛	4 (2.6)	5 (6.6)	0	0	0	0	0	0	2 (2.6)	1 (11.1)
好中球減少症	3 (2.0)	4 (5.3)	5 (3.4)	2 (2.7)	2 (2.0)	2 (7.7)	0	0	0	1 (11.1)

Approved v2.0

	Cycles 1-4		Cycles 5-8[a]		Extension Cycles 1-4		Extension Cycles 5-8		Extension Cycle 9 and Beyond	
Preferred Term	**Lusp (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**	**Lusp (N = 145)**	**Placebo (N = 73)**	**Lusp (N = 100)**	**Placebo (N = 26)**	**Lusp (N = 89)**	**Placebo (N = 16)**	**Lusp (N = 78)**	**Placebo (N = 9)**
関節痛	2 (1.3)	5 (6.6)	1 (0.7)	3 (4.1)	1 (1.0)	3 (11.5)	2 (2.2)	0	6 (7.7)	1 (11.1)

AE = adverse event; IP = investigational product; Lusp = luspatercept; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Includes Week 25 assessment.

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 IP. The onset date of the AE was used to determine the cycle. AEs with a duration overlapping multiple cycles were only counted in the first overlapped cycle. If an AE occurred multiple times in different cycles, it was counted once in each cycle. If an AE occurred multiple times within the same cycle group, it was counted only once. If a subject experienced multiple events under the same PT, then the subject was counted only once for that PT. The MedDRA version 23.0 was used for coding, and events were sorted in order of decreasing incidence in the luspatercept treatment group during Cycles 1 through 4.

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.12.1.d.

Approved v2.0

2.1.2.5.2.2 MDS-003 試験

TEAE の発現日に基づき、投与期間 3 ヵ月ごとの TEAE の発現割合を検討した。TEAE 全体の発現割合は投与期間別で大きな違いはなく、投与期間の延長に伴って特筆して発現割合が高くなる傾向は認められなかった。大部分の TEAE は治験期間を通して 1 例の被験者のみに認められたため、個別の事象の解釈は困難であった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.9）。

2.1.3 死亡

2.1.3.1 MDS-001 試験

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（N = 153）で 45 例（29.4%）、プラセボ群（N = 76）で 24 例（31.6%）であった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.15.3.d）。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。試験期間中に死亡した被験者の一覧は、MDS-001 Final CSR Listing 16.2.7.2.d に示した。

投与期間中の死亡は、TEAE の集計期間（治験薬の初回投与以降、最終投与 42 日後まで）にみられた死亡と定義した。12 例の被験者が投与期間中に死亡し、その内訳は luspatercept 群で 8 例（5.2%）、プラセボ群で 4 例（5.3%）であった（MDS-001 試験 Final CSR Table 14.3.1.15.1.d）。TEAE により死亡した 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（Table 2.1.3.1-1）。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（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.1.d）。

Table 2.1.3.1-1: Death During On-Treatment Period (Safety Population): MDS-001

Subject ID	Age/Sex/Race/ Ethnicity	Date of Last dose/Study Day[a]	*Study days of death	Cause of Death/ SOC/PT
Luspatercept Arm				
[redacted]	7[redacted]/F/WTE/NHL	[redacted]20[redacted]/667	*Day 671	MOTOR VEHICLE COLLISION/ 傷害、中毒および処置合併症/ 交通事故
[redacted]	7[redacted]/M/NCR/NR	[redacted]20[redacted]/85	*Day 101	HEMORRHAGIC SHOCK/ 血管障害 / 出血性ショック
[redacted]	7[redacted]/F/WTE/NHL	[redacted]20[redacted]/86	*Day 116	KIDNEY FAILURE/ 腎および尿路障害 / 腎不全
[redacted]	8[redacted]/F/WTE/NHL	[redacted]20[redacted]/106	*Day 127	SEPSIS/ 感染症および寄生虫症/ 敗血症

Approved v2.0
＊新薬承認情報提供時に置換え

Subject ID	Age/Sex/Race/ Ethnicity	Date of Last dose/Study Day[a]	*Study days of death	Cause of Death/ SOC/PT
[redacted]	8[redacted]/M/WTE/NHL	[redacted]20[redacted]/519	*Day 540	TUBULOVILLOUS ADENOMA OF THE ASCENDING COLON RIGHT/ 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 大腸腺腫
[redacted]	8[redacted]/F/WTE/NHL	[redacted]20[redacted]/624	*Day 644	CEREBRAL HEMORRHAGE/ 神経系障害/ 脳出血
[redacted]	7[redacted]/M/WTE/NHL	[redacted]20[redacted]/107	*Day 135	MULTI ORGAN FAILURE/ 一般・全身障害および投与部位の状態/ 多臓器機能不全症候群
[redacted]	7[redacted]/F/NCR/NR	[redacted]20[redacted]/64	*Day 88	SEPSIS/ 感染症および寄生虫症/ 敗血症
Placebo Arm				
[redacted]	7[redacted]/M/NCR/NR	[redacted]20[redacted]/85	*Day 98	WORSENING OF GENERAL STATUS/ 一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化
[redacted]	7[redacted]/F/WTE/NHL	[redacted]20[redacted]/315	*Day 338	RESPIRATORY FAILURE/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全
[redacted]	7[redacted]/M/WTE/NHL	[redacted]20[redacted]/147	*Day 164	SEPSIS/ 感染症および寄生虫症/ 敗血症
[redacted]	8[redacted]/M/WTE/NHL	[redacted]20[redacted]/386	*Day 396	UNKNOWN/ 一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡

PT = preferred term; SOC = system organ class.
Sex: M=Male, F=Female; Race: WTE = White, NCR = Not Collected or Reported; Ethnicity: NHL = Not Hispanic or Latino, NR = Not reported.
On-treatment = death occurred within first dose date and 42 days post last dose date.
[a] Date of last dose date - Date of first dose +1
Source: MDS-001 Final CSR Listing 16.2.7.2.d, Listing 16.2.1.3.d.

2.1.3.2 MDS-002 試験

カットオフ時点までに報告された死亡例数は、投与期間内外問わず、群間で同程度であった（Table 2.1.3.2-1）。いずれの群も、投与期間中の死因は有害事象が最も高かった（lusptercept 群 4.5%、エポエチンアルファ群 6.8%）。

Table 2.1.3.2-1: Deaths and Causes of Deaths (Safety Population): MDS-002

	Number (%) of Subjects	
Cause of Death	**Luspatercept (N=178)**	**Epoetin Alfa (N=176)**
Total Number of Death [a]	32 (18.0)	32 (18.2)

Cause of Death	Number (%) of Subjects	
	Luspatercept (N=178)	Epoetin Alfa (N=176)
Number of Death During Treatment Period [b]	11 (6.2)	12 (6.8)
Death from Adverse Event	8 (4.5)	12 (6.8)
Death from Other Cause [c]	3 (1.7)	0 (0.0)
Number of Death During Post-Treatment Period [d]	21 (11.8)	20 (11.4)
Death from Malignant Disease under Study, or Complication due to Malignant Disease under Study	3 (1.7)	5 (2.8)
Death from Second Primary Malignant Disease, or Complication due to Second Primary Malignant Disease	0 (0.0)	2 (1.1)
Death from Adverse Event	3 (1.7)	2 (1.1)
Death from Other Cause [e]	13 (7.3)	10 (5.7)
Missing	2 (1.1)	1 (0.6)

[a] Total number of deaths includes number of deaths during treatment period and number of deaths during post-treatment period.
[b] Death during treatment period is defined as any death that occurred on or after first dose of IP until 42 days after the last dose of IP.
[c] The verbatim terms for Death from Other Cause were not available for these 3 subjects.
[d] Any death that occurred after 42 days of the last dose date of study drug.
[e] The verbatim terms for Death from Other Cause were:
Luspatercept Arm: cardiac failure congestive, meningitis bacterial, pneumonia aspiration, cholecystitis acute, pneumonia, septic shock, and Coronavirus infection in 1 subject each, and not available (6 subjects)
Epoetin Alfa Arm: respiratory failure (2 subjects), acute kidney injury, pneumonia, aortic aneurysm rupture, status epilepticus, multiple organ dysfunction syndrome, death, and cardiac failure acute in 1 subject each, and not available (1 subject)
Source: MDS-002 Interim CSR Table 8.2-1, Table 14.3.2.1.

グレード 5 の TEAE の発現割合は群間で同程度であった（6.2%、6.8%）（Table 2.1.3.2-2）。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）（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.7.4）。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。本被験者（70 代、男性、白人）は、Day 43 に 3 回目の治験薬の投与を受け（最終投与）、Day 81 に急性骨髄性白血への転化と診断され、Day 83 に急性骨髄性白血により死亡した（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.5.1.1、Listing 16.2.7.1）。

Approved v2.0

Table 2.1.3.2-2: NCI CTCAE Grade 5 Treatment-emergent Adverse Events by Preferred Term (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
Subjects with at Least One NCI CTCAE Grade 5 TEAEs	11 (6.2)	6.1	12 (6.8)	8.4
死亡	3 (1.7)	1.7	0 (0.0)	0
冠動脈不全	1 (0.6)	0.6	1 (0.6)	0.7
多臓器機能不全症候群	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
COVID-19	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
COVID-19 の疑い	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
脳血管発作	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
虚血性脳卒中	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
腸管虚血	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
COVID-19 肺炎	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4
敗血症性ショック	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4
発熱	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
敗血症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
心停止	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
うっ血性心不全	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
心原性ショック	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
心筋梗塞	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
栄養障害	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7

NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events; EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
A highest grade will be used for a subject experiences an AE with same PT more than once.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
CTCAE version 4.03 is used. ［a］ Coded using the MedDRA version 25.0. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.8, 1L TD ISS Table 14.3.2.6.

Approved v2.0

2.1.3.3 MDS-003 試験

本試験で、死亡は報告されなかった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.2.1）。

2.1.3.4 ACE536-03 試験

本試験で、死亡は報告されなかった（A536-03 Final CSR Listing 16.2.7.2）。

2.1.3.5 ACE536-05 試験

本試験では、75 例中 13 例が死亡し、うち 7 例が治験薬の最終投与から 56 日以内に死亡し、6 例が生存追跡調査期間中に死亡した。7 例の主たる死因は、全身健康状態の悪化、敗血症、原因不明の感染、非代償性大動脈狭窄、突然死、心不全の疑い、両心不全と様々であった。いずれも治験薬との関連なし又は関連ないらしいと判定された。生存追跡期間中に死亡した 6 例の死因は 4 例が不明、2 例が急性骨髄性白血病への転化及び腺癌であった（A536-05 Final CSR Listing 16.2.7.2）。

TEAE による死亡は 9 例であり、内訳は全身健康状態低下、敗血症、感染、大動脈狭窄、急性骨髄性白血病への転化、心不全、急性心不全、肝癌、突然死であった。いずれの事象も治験薬との関連なし又は関連ないらしいと判定された（A536-05 Final CSR Listing 16.2.7.1）。急性骨髄性白血病への転化の詳細は、2.1.6.3 項に示す。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.1.4.1 MDS-001 試験

重篤な TEAE の発現割合は、lusptatercept 群では 43.1%であり、プラセボ群の 30.3%より高かった（Table 2.1.4.1-1）。ただし、総曝露期間で調整した発現頻度（100 人年あたり）では、luspatercept 群は 40.5 であり、プラセボ群の 55.7 より低かった。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 群で発現割合が高く（2.0%以上）、プラセボ群で認められなかった重篤な TEAE は、大腿骨骨折（3.9%）、芽球増加を伴う不応性貧血（2.6%）並びに、基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌、狭心症、背部痛、失神及び貧血（各 2.0%）であった。これらの重篤な 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（luspatercept 群で 2.7、プラセボ群で 0）のみであった。大腿骨骨折は luspatercept 群の 6 例で認められたが、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）。

Approved v2.0

Table 2.1.4.1-1: Treatment-emergent Serious Adverse Events Reported in at Least 2% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population): MDS-001

	Luspatercept (N=153)		Placebo (N=76)	
Preferred Term	**n(%)**	**EAIR/100PY**	**n(%)**	**EAIR/100PY**
Subjects with at least One Serious TEAE	66 (43.1)	40.5	23 (30.3)	55.7
肺炎	8 (5.2)	3.8	2 (2.6)	4.4
転倒	7 (4.6)	3.2	3 (3.9)	6.6
大腿骨骨折	6 (3.9)	2.7	0 (0.0)	0
敗血症	4 (2.6)	1.8	1 (1.3)	2.2
尿路感染	4 (2.6)	1.8	1 (1.3)	2.2
芽球増加を伴う不応性貧血	4 (2.6)	1.8	0 (0.0)	0
発熱	3 (2.0)	1.4	2 (2.6)	4.4
急性骨髄性白血病への転化	3 (2.0)	1.3	1 (1.3)	2.2
基底細胞癌	3 (2.0)	1.4	0 (0.0)	0
皮膚有棘細胞癌	3 (2.0)	1.3	0 (0.0)	0
狭心症	3 (2.0)	1.4	0 (0.0)	0
背部痛	3 (2.0)	1.4	0 (0.0)	0
失神	3 (2.0)	1.4	0 (0.0)	0
貧血	3 (2.0)	1.4	0 (0.0)	0
股関節部骨折	0 (0.0)	0	3 (3.9)	6.6

TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the date of first dose and on or before 42 days after the date of last dose of study treatment.
If a subject experienced multiple events under the same Preferred Term (PT), then the subject is counted only once for that PT level.
MedDRA version 23.0 is used for coding.
EAIR/100 PY: Exposure-adjusted incidence rate (EAIR) per 100 person-years (PY) is 100 times the number of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event. Exposure time is the overall treatment exposure for subjects without the event and the time up to the first event start date for subjects with the event.
Source: MDS-001 CSR Table 14.3.1.4.1.d.

2.1.4.2 MDS-002 試験

重篤な TEAE の発現割合は群間で同程度であった（38.2%、34.1%）。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、発現割合は群間で同程度であった（Table 2.1.4.2-1）。治験薬との関連ありと判定された重篤な TEAE の発現例数は、

Approved v2.0

luspatercept 群で 1 例（急性骨髄性白血病への転化、急性骨髄性白血病、同一被験者）、エポエチンアルファ群で 3 例（急性冠動脈症候群、無力症、発熱、肝炎、急性熱性好中球性皮膚症、各 1 例）であった。

Table 2.1.4.2-1: Treatment-emergent Serious Adverse Events by Preferred Term（いずれかの群で 1%以上） (Safety Population) :MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
Subjects with at Least One Serious TEAEs	68 (38.2)	47.6	60 (34.1)	52
COVID-19	9 (5.1)	5.2	9 (5.1)	6.5
肺炎	6 (3.4)	3.4	9 (5.1)	6.5
骨髄異形成症候群	5 (2.8)	2.8	6 (3.4)	4.2
骨盤骨折	4 (2.2)	2.3	0 (0.0)	0
呼吸困難	3 (1.7)	1.7	1 (0.6)	0.7
心房細動	3 (1.7)	1.7	0 (0.0)	0
死亡	3 (1.7)	1.7	0 (0.0)	0
低血圧	3 (1.7)	1.7	0 (0.0)	0
貧血	2 (1.1)	1.1	3 (1.7)	2.2
発熱	2 (1.1)	1.1	3 (1.7)	2.1
全身健康状態悪化	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
敗血症	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
硬膜下血腫	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
尿路感染	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
蜂巣炎	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
脳血管発作	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
脱水	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
変形性関節症	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
肋骨骨折	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
COVID-19 肺炎	1 (0.6)	0.6	6 (3.4)	4.3
敗血症性ショック	1 (0.6)	0.6	2 (1.1)	1.4
脊椎骨折	1 (0.6)	0.6	2 (1.1)	1.4
皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	0.6	2 (1.1)	1.4
急性胆嚢炎	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events; EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate.

Approved v2.0

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.

[a] Coded using the MedDRA version 25.0. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term.

Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.4.1, 1L TD ISS Table 14.3.2.3.

2.1.4.3 MDS-003 試験

安全性解析対象集団（N = 21）で重篤な TEAE は 5 例に認められた（Table 2.1.4.3-1）。骨髄異形成症候群（3 例）を除き、2 例以上の被験者で認められた事象はなかった。骨髄異形成症候群の詳細は 2.1.6.3.3 項を参照のこと。なお、いずれの重篤な TEAE も治験薬との関連なしと判定された。

Approved v2.0

Table 2.1.4.3-1: Treatment-emergent Serious Adverse Events (Safety Population): MDS-003

Subject ID	Age/ Gender	Prefered Term[a]	AE Start Date (Study Day)[b]	AE Stop Date (Study Day)[b]	Severity[c]	Suspected Relationship To the Study Drug[d]	Action Taken With the Study Drug[e]	Additional Treatment ?	Outcome[f]
[redacted]	8[redacted]/M	腰椎骨折	[redacted] 20[redacted] (517)	[redacted] 20[redacted] (633)	G3	NS	Int	Y	R
[redacted]	7[redacted]/M	骨髄異形成症候群	[redacted] 20[redacted] (13)	Ongoing	G1	NS	W/D	N	NR
[redacted]	7[redacted]/M	骨髄異形成症候群	[redacted] 20[redacted] (159)	Ongoing	G1	NS	W/D	Y	NR
[redacted]	7[redacted]/M	アルコール中毒	[redacted] 20[redacted] (209)	[redacted] 20[redacted] (210)	G3	NS	DNC	Y	R
		気管支炎	[redacted] 20[redacted] (404)	[redacted] 20[redacted] (412)	G3	NS	DNC	Y	R
		間質性肺疾患	[redacted] 20[redacted] (664)	[redacted] 20[redacted] (682)	G3	NS	W/D	Y	NR
[redacted]	7[redacted]/M	骨髄異形成症候群	[redacted] 20[redacted] (164)	Ongoing	G2	NS	W/D	N	NR

Source: MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.7.2
TEAE = Treatment-emergent adverse events; Sex: M = Male, F = Female.

[a] Coded using MedDRA 25.0.
[b] Study day = target date - first dose date of IP + 1 if target date is on or after first dose date of IP, study day = target date - first dose date of IP if target date is before first dose date of IP.
[c] Graded according to the NCI CTCAE version 4.03.
[d] NS = Not Suspected.
[e] DNC = Dose Not Changed, Int = Dose Interrupted, W/D = Drug withdrawn.
[f] NR = Not Recovered/Not Resolved, R = Recovered/Resolved.
TEAE include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Approved v2.0

2.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.5.1.1 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（N = 153）で 14.4%（22 例）、プラセボ群（N = 76）で 7.9%（6 例）であった（Table 2.1.5.1-1）。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。芽球増加を伴う不応性貧血により投与を中止した 3 例のうち 2 例は、治験実施計画書で規定した投与中止基準である「再検査で 1%以上の芽球が末梢血中に認められた場合、治験薬の投与を中止する」に該当した。敗血症はいずれも治験薬との関連なしと判定され、3 例のうち 2 例は死亡に至った。

プラセボ群では、2 例以上に治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE を発現時期別に検討したところ、luspatercept 群ではサイクル 1～4 が 5/153 例、サイクル 5～8 が 3/145 例、延長サイクル 9 以降が 5/78 例であり、治験薬の最終投与 22 日後以降が 9 例であった。またプラセボ群ではサイクル 5～8 が 3/73 例、延長サイクル 1～4 が 2/26 例であり、治験薬の最終投与 20 日後以降が 1 例であった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.12.5.d）。

luspatercept 群では、発現時期別で発現例数におおむね差はなかったが、プラセボ群では延長サイクルまで投与を継続する被験者が少なかったため、延長サイクル以降の投与中止に至った TEAE が少ない傾向が認められた。したがって、投与群間の発現割合の差は投与期間の差によるものであると考えられた。

Table 2.1.5.1-1: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation (Safety Population): MDS-001

Preferred Term	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Subjects with at least One TEAE Leading to Permanent Study Drug Discontinuation	22 (14.4)	6 (7.9)
芽球増加を伴う不応性貧血	3 (2.0)	0
敗血症	3 (2.0)	0
骨髄異形成症候群 [a]	2 (1.3)	1 (1.3)
急性骨髄性白血病への転化	2 (1.3)	1 (1.3)
疲労	2 (1.3)	0
大腸腺腫	1 (0.7)	0
脳出血	1 (0.7)	0
頭痛	1 (0.7)	0

Approved v2.0

Preferred Term	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
記憶障害	1 (0.7)	0
パーキンソン病	1 (0.7)	0
無力症	1 (0.7)	0
慢性腎臓病	1 (0.7)	0
腎不全	1 (0.7)	0
交通事故	1 (0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0
筋肉痛	1 (0.7)	0
肺線維症	1 (0.7)	0
出血性ショック	1 (0.7)	0
全身健康状態悪化	0	1 (1.3)
関節痛	0	1 (1.3)
呼吸不全	0	1 (1.3)
血小板増加症	0	1 (1.3)

AE = adverse event; IP = investigational product; MDS = myelodysplastic syndromes; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Progression to high-risk MDS.

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 IP. If a subject experienced multiple events under the same PT, then the subject was counted only once for that PT level. The MedDRA version 23.0 was used for coding, and events were sorted in order of decreasing incidence in the luspatercept arm.

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.8.d.

2.1.5.1.2 MDS-002 試験

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（9.6%、6.3%）、いずれも 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（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.12）。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（1L TD ISS Table 14.3.2.7）。

Approved v2.0

2.1.5.1.3 MDS-003 試験

治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例（23.8%）に認められた（Table 2.1.5.1-2）。その内訳は、骨髄異形成症候群（3 例、14.3%）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、4.8%）であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。グレード 3 の事象は、間質性肺疾患及び脂肪織炎であり、その他はグレード 1 又は 2 と判定された（MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.7.5.1）。

Table 2.1.5.1-2: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Drug Withdrawn by Preferred Term（Safety Population）: MDS-003

Preferred Term [a]	Luspatercept (N = 21) n (%)
Subjects with at Least One TEAE Leading to Drug Withdrawn	5 (23.8)
骨髄異形成症候群	3 (14.3)
肺炎	1 (4.8)
アルツハイマー型認知症	1 (4.8)
間質性肺疾患	1 (4.8)
脂肪織炎	1 (4.8)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

[a] Preferred terms are coded using the MedDRA 25.0 dictionary. Preferred terms are listed in descending order of frequency. If the frequency is the same then alphabetical order is used. A subject is counted only once for multiple events within each preferred term.

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.8.

2.1.5.2 減量に至った有害事象

2.1.5.2.1 MDS-001 試験

治験薬の減量に至った TEAE は luspatercept 群（N = 153）で 9 例（5.9%）にみられ、プラセボ群（N = 76）では認められなかった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.7.d）。その内訳は、ALT 増加（2 例）、無力症、疲労、背部痛、筋肉痛、好中球減少症、2 型糖尿病、嘔吐（各 1 例）であり、ほとんどの事象が 1 例の被験者に発現した。これらの事象の大部分が、グレード 3 であり、治験薬との関連ありと判定された。（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.7.1.1.d）。このうち、転帰が未消失であった TEAE は好中球減少症、2 型糖尿病、ALT 増加、無力症（各 1 例）であったが、その他の事象は試験期間中に消失した。

Approved v2.0

2.1.5.2.2 MDS-002 試験

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（luspatercept 群 2.8%、エポエチンアルファ群 3.4%）。両群ともに、2 例以上に発現した事象はなかった（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.11）。

2.1.5.2.3 MDS-003 試験

治験薬の減量に至った TEAE は 2 例（9.5%）に認められた（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.7）。その内訳は、グレード 4 の高尿酸血症及びグレード 1 の高血圧（各 1 例）であった（MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.7.5.3）。これらの事象は治験薬との関連ありと判定された。高尿酸血症は試験期間中に消失したが、高血圧はカットオフ日時点で未消失であった。

2.1.5.3 休薬に至った有害事象

2.1.5.3.1 MDS-001 試験

休薬に至った TEAE は、luspatercept 群（N = 153）の 42 例（27.5%）及びプラセボ群（N = 76）の 4 例（5.3%）に認められ、luspatercept 群でプラセボ群に対し発現割合が高かった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.6.d）。luspatercept 群で 2 例以上に認められた休薬に至った TEAE 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（AST）増加 各 3 例、帯状疱疹、インフルエンザ、上気道感染、発熱、白血球増加症、背部痛、筋力低下及び下痢 各 2 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（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.7.1.1.d）。

2.1.5.3.2 MDS-002 試験

休薬に至った TEAE の発現割合は群間で同程度であった（luspatercept 群 27.0%、エポエチンアルファ群 22.7%、以下同順）。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（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.10）。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（1L TD Table 14.3.2.9）。

2.1.5.3.3 MDS-003 試験

休薬に至った TEAE は 5 例（23.8%）に認められた（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.6）。その内訳は、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低リン血症、白血球増加症、腰椎骨折、血中クレアチニン増加、高血圧及び白衣性高血圧（各 1 例）であった。これらの事象の大部分が、グレード 3 又は 4 であり、治験薬との関連ありと判定されたが、試験期間中に消失した（MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.7.5.2）。転帰が未消失であった TEAE は、同一の被験者に発現した高血圧及び白衣性高血圧であったが、試験期間中に高血圧がグレード 1 に軽快し、治験薬が再開された（2.1.6.6.3 項）。

Approved v2.0

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、lusptercept に関連した安全性上の問題やリスクを検討するため、有害事象、臨床検査、及びバイタルサインの結果を包括的に評価した。本項では、1.1.2.2.1 項、5) に示した事象を評価対象とし、有害事象の定義に基づきグループ化して評価した。

MDS-001 試験

注目すべき有害事象では、無力症の発現割合が luspatercept 群でプラセボ群に比べ高かった（lusptercept 群 59.5%、プラセボ群 28.9%）。その他の注目すべき有害事象の発現割合は、群間で同程度であった（Table 2.1.6-1）。急性骨髄性白血病への転化の発現例数は luspatercept 群で 3 例（2.0%）、プラセボ群で 1 例（1.3%）であり、群間で同程度であった。

Table 2.1.6-1: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (Safety Population): MDS-001

	Number (%) of Subjects	
Subjects With at Least 1:[a]	**Luspatercept (N = 153)**	**Placebo (N = 76)**
無力症	91 (59.5)	22 (28.9)
腎障害	17 (11.1)	5 (6.6)
高血圧	16 (10.5)	7 (9.2)
免疫原性反応	14 (9.2)	3 (3.9)
前癌状態	9 (5.9)	3 (3.9)
悪性腫瘍	9 (5.9)	1 (1.3)
血栓塞栓症	4 (2.6)	3 (3.9)

EOI = event of interest.

[a] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 23.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms.

EOI categories are listed in descending order of frequency. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.d

MDS-002 試験

注目すべき有害事象では、高血圧に関連する事象の発現割合が、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（lusptercept 群 14.0%、エポエチンアルファ群 7.4%、以下同順）。約半数の被験者が試験開始時に高血圧の合併症又は既往歴を有しており（51.1%、45.5%）、高血圧に関連する事象により治験薬の投与中止又は減量に至った被験者は少なかった（MDS-002 Interim-CSR Table 14.1.9.1、Table 14.3.1.16.3、Listing 16.2.7.6.2）。髄外造血巣はいずれの群でも報告されなかった（Table 2.1.6-2）。

Approved v2.0

Table 2.1.6-2: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (Safety Population) : MDS-002

	Number (%) of Subjects	
Subjects With at Least 1:	**Luspatercept (N = 178)**	**Epoetin Alfa (N = 176)**
無力症	48 (27.0)	38 (21.6)
高血圧	25 (14.0)	13 (7.4)
腎障害	14 (7.9)	10 (5.7)
悪性腫瘍	12 (6.7)	9 (5.1)
血栓塞栓症	8 (4.5)	5 (2.8)
前癌状態	8 (4.5)	9 (5.1)
注射部位反応型の免疫原性反応	5 (2.8)	1 (0.6)
過敏症型の免疫原性反応	3 (1.7)	2 (1.1)
肝毒性	3 (1.7)	5 (2.8)
髄外造血巣	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = adverse event; IP = investigational product; EOI = event of interest.
Note: Treatment-emergent AEs included AEs that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. EOI categories are listed in descending order of frequency based on the Luspatercept column. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.
Source: MDS-002 Interim-CSR Table 14.3.1.16.1.

MDS-003 試験

3 例以上に認められた注目すべき有害事象は、前癌状態（4 例）及び腎障害（3 例）であった。

Table 2.1.6-3: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (Safety Population): MDS-003

Subject with at least 1:	**Luspatercept (N = 21) n (%)**
前癌状態	4 (19.0)
腎障害	3 (14.3)
高血圧	2 (9.5)
注射部位反応型の免疫原性反応	2 (9.5)
無力症	1 (4.8)
悪性腫瘍	0
過敏症型の免疫原性反応	0
肝毒性	0

Approved v2.0

Subject with at least 1:	Luspatercept (N = 21) n (%)
髄外造血巣	0
血栓塞栓症	0

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.
Source: 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

2.1.6.1 悪性腫瘍

幼若動物を用いた毒性試験で、血液悪性腫瘍が確認されたため【モジュール 2.6.6、5 項】、luspetercept の悪性腫瘍及び前癌状態への影響を評価することとした。本項に、悪性腫瘍の結果を示し、次項に前癌状態の結果を示す。

2.1.6.1.1 MDS-001 試験

悪性腫瘍の発現例数は、luspatercept 群（N = 153）で 9 例（5.9%）、プラセボ群（N =76）で 1 例（1.3%）であった。悪性腫瘍の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は、各群で同程度であった（luspatercept 群 4.1、プラセボ群 2.2、以下同順）（Table 2.1.6.1-1）。グレード 4 又は 5 の事象は報告されなかった（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.7.5.d）。

急性骨髄性白血病への転化は、高リスク MDS への進行と併せて、2.1.6.3.1 項に示す。

非黒色腫皮膚がんでは、luspatercept 群で基底細胞癌（3 例）、皮膚有棘細胞癌（3 例）、扁平上皮癌（1 例）が発現し、プラセボ群で発現しなかった。luspatercept群で、プラセボ群より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。いずれの事象も治験薬の投与中止に至らず、治験薬との関連はなしと判定された（Table 2.1.6.1-1、MDS-001 Final CSR Listing 16.2.7.5.d）。

Table 2.1.6.1-1: Treatment-emergent Events of Interest: Malignancies and Premalignant Disorders by Preferred Term (Safety Population): MDS-001

Event of Interest Category Preferred Term	Number (%) of Subjects		EAIR/100PY	
	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
悪性腫瘍 [a]	**9 (5.9)**	**1 (1.3)**	**4.1**	**2.2**
急性骨髄性白血病への転化	3 (2.0)	1 (1.3)	1.3	2.2
基底細胞癌	3 (2.0)	0	1.4	0
皮膚有棘細胞癌	3 (2.0)	0	1.3	0

Approved v2.0

Event of Interest Category Preferred Term	Number (%) of Subjects		EAIR/100PY	
	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
扁平上皮癌	1 (0.7)	0	0.4	0
全身性肥満細胞症	1 (0.7)	0	0.4	0
前癌状態	**9 (5.9)**	**3 (3.9)**	**4**	**6.8**
芽球増加を伴う不応性貧血 [b]	4 (2.6)	0	1.8	0
骨髄異形成症候群 [c]	2 (1.3)	1 (1.3)	0.9	2.2
大腸腺腫	1 (0.7)	0	0.4	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (0.7)	0	0.4	0
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (0.7)	0	0.4	0
光線角化症	0	2 (2.6)	0	4.5

EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; MDS = myelodysplastic syndromes.

[a] Adjusted malignancies, defined as narrow scope of sub-SMQ malignancy related conditions, narrow scope of sub-SMQ malignancy related therapeutic and diagnostic procedures, narrow scope of sub-SMQ hematological malignant tumors, narrow scope of sub-SMQ nonhematological malignant tumors, narrow scope of sub-SMQ hematological tumors of unspecified malignancy, narrow scope of sub-SMQ nonhematological tumors of unspecified malignancy, and narrow scope of tumor markers. The following PTs were excluded: human chorionic gonadotropin positive, human chorionic gonadotropin increased, leukostasis syndrome, and tumor lysis syndrome.

[b] One event was a case of progression to high-risk MDS.

[c] All events were cases of progression to high-risk MDS.

Note: Treatment-emergent event of interest categories used either MedDRA version 23.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of PTs. A subject is counted only once for multiple events within each event of interest category. Exposure adjusted incidence rate per 100 person-years is 100 times the number of subjects with the specific TEAE divided by the total exposure time (in years) to the event. Exposure time was the overall treatment exposure for subjects without the event and the time up to the first event start date for subjects with the event. Events were sorted in order of decreasing incidence in the luspatercept treatment group.

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.3.d, Table 14.3.1.14.7.d, Listing 16.2.7.4.d.

2.1.6.1.2 MDS-002 試験

悪性腫瘍に関連する TEAE の発現割合は、両群で同程度であった（lusptercept 群 6.7%、エポエチンアルファ群 5.1%、以下同順）。いずれの群でも、2 例以下の発現であった（Table 2.1.6.1-2）。グレード 5 の事象は lusptercept 群の急性骨髄性白血病であった（詳細は 2.1.3.2 項参照）。グレード 3 又は 4 の悪性腫瘍の発現割合は、両群で大きく異ならず（4.5%、2.8%）（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.16.2）、重篤な悪性腫瘍の発現割合も、両群で大きく異ならなかった（5.6%、4.0%）（1L TD Table 14.3.2.13.2）。急性骨髄性白血病は、各群 1 例に発現した（急性骨髄性白血病及び急性骨髄性白血病への転化は同一被験者に発現）（2.1.6.3.2 項参照）。固形腫瘍に関し、癌腫に特筆すべき傾向は認められなかった。

Approved v2.0

Table 2.1.6.1-2: Treatment-emergent Events of Interest: Malignancies by Preferred Term: MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
悪性腫瘍	**12 (6.7)**	**6.9**	**9 (5.1)**	**6.6**
基底細胞癌	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
皮膚有棘細胞癌	1 (0.6)	0.6	2 (1.1)	1.4
急性骨髄性白血病への転化	1 (0.6)	0.6	1 (0.6)	0.7
急性骨髄性白血病	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
乳癌	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
子宮頚部癌	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
慢性骨髄単球性白血病	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
肝転移	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
傍神経節新生物	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
前立腺癌	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
遠隔転移を伴う直腸癌	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
移行上皮癌	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
前立腺摘除	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
胆管細胞癌	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
喉頭扁平上皮癌	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
悪性新生物	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
神経内分泌腫瘍	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
腫瘍随伴症候群	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
多形型悪性線維性組織球腫	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
扁平上皮癌	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
糖鎖抗原 19-9 増加	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7

EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; EOI = Events of Interest; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
[a] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.17.8, 1L TD ISS Table 14.3.2.13.1.

Approved v2.0

2.1.6.1.3 MDS-003 試験

本試験では、特に注目すべき有害事象で定義した悪性腫瘍を発現した被験者はいなかった。

2.1.6.1.4 A536-03 試験

悪性腫瘍の発現例数は 116 例中 3 例であり、内訳は、急性骨髄性白血病への転化が 2 例（用量漸増コホート 1.0 mg 群 1 例、拡大コホート 1 例）、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 1 例（拡大コホート）であった（A536-03 Final CSR Listing 16.2.7.6）。グレード 4 又は 5 の事象はなく、また、3 例以上に発現した事象はなかった。急性骨髄性白血病への転化の詳細は、2.1.6.3.4 項に示す。

2.1.6.1.5 A536-05 試験

悪性腫瘍の発現例数は 75 例中 16 例であり、内訳は、急性骨髄性白血病への転化（5 例）、基底細胞癌（2 例）、扁平上皮癌（2 例）、腎細胞癌、気管支癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、白血球停滞症候群、腫瘍崩壊症候群、慢性骨髄単球性白血病、肝癌（各 1 例）であった。3 例以上に発現した事象は、急性骨髄性白血病への転化のみであり、本事象の詳細は 2.1.6.3.5 項に示す。グレード 5 の事象は急性骨髄性白血病への転化及び肝癌（各 1 例）であった。これらの事象はそれぞれ、治験薬との関連ないらしい、関連なしと判定された（A536-05 Final CSR Listing 16.2.7.6）。なお、肝癌を発現した被験者（7[redacted] 歳、男性、白人）は、試験開始時に脂肪肝及び膵脂肪変性の既往を有していた（A536-05 Final CSR 14.3.3 項、Listing 16.2.4.1）。

2.1.6.2 前癌状態

2.1.6.2.1 MDS-001 試験

前癌状態の発現例数は、luspatercept 群（N = 153）で 9 例（5.9%）、プラセボ群（N =76）で 3 例（3.9%）であった。前癌状態の総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は、各群で同程度であった（luspatercept 群 4、プラセボ群 6.8、以下同順）。luspatercept 群で、プラセボ群より前癌状態の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（Table 2.1.6.1-1）。グレード 5 の事象は大腸腺腫（1 例、8[redacted] 歳、男性、白人）であった。本事象は治験薬との関連なしと判定された（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.7.4.d）。骨髄異形成症候群の詳細は、2.1.6.3.1 項に示す。

2.1.6.2.2 MDS-002 試験

前癌状態に関連する TEAE の発現割合は、両群で同程度であった（lusptercept 群 4.5%、エポエチンアルファ群 5.1%、以下同順）（Table 2.1.6.2-1）。発現割合が最も高かった事象は、両群ともに骨髄異形成症候群であり（2.8%、3.4%）、発現割合は同程度であった（詳細は 2.1.6.3.2 項）。その他の事象は、いずれの群も 2 例以下であった。グレード 5 の事象はなく、グレード 3 又は 4 の発現割合は両群同じであった（2.8%）（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.16.2、Listing 16.2.7.6.3）。また、重篤な事象の発現割合も、両群で同様であった（2.8%、4.0%）（1L TD ISS Table 14.3.2.13.2）。

Approved v2.0

Table 2.1.6.2-1: Treatment-emergent Events of Interest: Premalignant Disorders by Preferred Term :MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
前癌状態	**8 (4.5)**	**4.5**	**9 (5.1)**	**6.4**
骨髄異形成症候群	5 (2.8)	2.8	6 (3.4)	4.2
結腸直腸腺腫	1 (0.6)	0.6	1 (0.6)	0.7
胃ポリープ	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
直腸ポリープ	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
大腸ポリープ	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4
光線角化症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7

EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; EOI = Events of Interest; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events.Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
[a] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.17.3, 1L TD ISS Table 14.3.2.13.1.

2.1.6.2.3 MDS-003 試験

前癌状態は、4 例（19.0%）に認められ、その内訳は、骨髄異形成症候群（3 例）及び胃ポリープ（1 例）であった（Table 2.1.6.2-2）。いずれの事象もグレード 1 又は 2 であり、治験薬との関連なしと判定された（MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.7.6.3）。骨髄異形成症候群の詳細は、2.1.6.3.3 項に示す。

Table 2.1.6.2-2: Treatment-emergent Events of Interest: Premalignant Disorders by Preferred Term（Safety Population）: MDS-003

	Luspatercept (N = 21)
Preferred Term [a]	**n (%)**
前癌状態	**4 (19.0)**
骨髄異形成症候群	3 (14.3)
胃ポリープ	1 (4.8)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Approved v2.0

[a] Preferred terms are coded using the MedDRA 25.0 dictionary. Preferred terms are listed in descending order of frequency. If the frequency is the same then alphabetical order is used. A subject is counted only once for multiple events within each preferred term.

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.10.3.

2.1.6.2.4 A536-03 試験

前癌状態の発現例数は 116 例中 2 例であり、内訳は、骨髄線維症（用量漸増コホート 1.33 mg 群 1 例）及び骨髄異形成症候群（拡大コホート 1 例）であった。グレード 4 又は 5 の事象はなかった（A536-03 Final CSR Listing 16.2.7.6）。骨髄異形成症候群の詳細は、2.1.6.3 項に示す。

2.1.6.2.5 A536-05 試験

前癌状態の発現例数は 75 例中 7 例であり、内訳は、骨髄異形成症候群（6 例）、骨髄線維症、光線角化症（各 1 例）であった（A536-05 Final CSR Listing 16.2.7.6）。グレード 4 又は 5 の事象はなく、3 例以上に発現した事象は骨髄異形成症候群のみであった。本事象の詳細は、2.1.6.3 項に示す。

2.1.6.3 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[1,2]。本項では、2.1.6.1 項及び 2.1.6.2 項の試験結果に基づき、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。

2.1.6.3.1 MDS-001 試験

芽球増加を伴う不応性貧血の発現例数は、luspatercept 群（N = 153）で 4 例（2.6%）、プラセボ群（N =76）で 0 例（以下同順）、骨髄異形成症候群の発現例数は、2 例（1.3%）、1 例（1.3%）であった。総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は、芽球増加を伴う不応性貧血が 1.8、0、骨髄異形成症候群が 0.9、2.2 と、群間差は 2 件以下であった。これらの事象のうち、高リスク MDS へ進行した被験者は 3 例（芽球増加を伴う不応性貧血 1 例、骨髄異形成症候群 2 例）、1 例（骨髄異形成症候群）であった（Table 2.1.6.1-1）。

治験薬の最終投与日から 42 日後以降を含む高リスク MDS へ進行した発現例数は、lusptercept 群で 6 例（3.9%）、プラセボ群で 3 例（3.9%）であった（MDS-001 Final CSR Table 59）。

急性骨髄性白血病への転化の発現例数は 3 例（2.0%）、1 例（1.3%）であり、総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現頻度は、1.3、2.2 であった（Table 2.1.6.1-1）。

治験薬の最終投与日から 42 日後以降を含む急性骨髄性白血病への転化の発現例数は、lusptercept 群で 4 例（2.6%）、プラセボ群で 3 例（3.9%）であった（MDS-001 Final CSR Table 59）。

本試験の結果、高リスク MDS への進行又は AML への移行の発現頻度は群間で同程度であった。

Approved v2.0

2.1.6.3.2 MDS-002 試験

骨髄異形成症候群の発現割合は群間で同程度であった（2.8%、3.4%）（Table 2.1.6.2-1）。いずれの事象も重篤と判定され、重症度はグレード 3 又は 4 であった。lusptercept 群の被験者全員が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た（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.6.3）。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%）（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.19）。

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（lusptercept 群の急性骨髄性白血病及び急性骨髄性白血病への転化は同一被験者に発現）（Table 2.1.6.1-2）。lusptercept 群の 1 例は、グレード 5 及び重篤と判定され、急性骨髄性白血病により死亡した（詳細は 2.1.3.2 項参照）。本事象は治験薬との関連ありと判定された。エポエチンアルファ群の 1 例は、グレード 4 及び重篤と判定され、治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬との関連なしと判定された。なお、いずれの被験者も 70 代の高齢であった（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.6.8）。

2.1.6.3.3 MDS-003 試験

骨髄異形成症候群は 3 例（14.3%）に認められ、すべての被験者が芽球増加を伴う MDS（MDS-EB）-1 と診断された。このうち 1 例（[redacted]、7[redacted] 歳、男性）が Day 162 に高リスクの MDS に進行した。

いずれの事象も重篤と判定されたが、グレードは 1 又は 2 であり、治験薬との関連なしと判定された。これらの被験者は治験薬の投与を中止した（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.10.3、Listing 16.2.7.6.3）。なお、MDS-EB-1 を含む骨髄増殖は、治験実施計画書に規定された重篤の基準に該当しない場合も、重篤な有害事象として報告され、前癌状態に含められた。

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。

2.1.6.3.4 A536-03 試験

骨髄異形成症候群は 116 例中 1 例（拡大コホート 1 例）に発現し、高リスク MDS への進行と判断された。本事象は、グレード 3、重篤と判定され、本被験者は治験薬の投与を中止した。本事象は、治験薬との関連ないらしいと判定された（A536-03 Final CSR 14.3.3 項、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.6）。

急性骨髄性白血病への転化は 116 例中 2 例（用量漸増コホート 1.0 mg 群 1 例、拡大コホート 1 例）に発現した。いずれの事象もグレード 3 と判定された。1 例（1.0 mg 群）の事象は、非重篤と判定され、本被験者は治験薬の投与を継続した。本事象は、治験薬と多分関連ありと判定された。残りの 1 例（拡大コホート）の事象は、重篤と判定され、本被験者は治験薬の投与を中止した。本事象は、治験薬との関連ないらしいと判定された（A536-03 Final CSR Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.6）。

Approved v2.0

骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病への転化を発現した被験者は、いずれも MDS 進行のリスク因子を有していた（A536-03 Final CSR Listing 16.2.4.1.1、Listing 16.2.4.3）。

2.1.6.3.5 A536-05 試験

骨髄異形成症候群は 75 例中 6 例に発現し、いずれも高リスク MDS への進行と判断された。グレードはいずれの事象も 2 又は 3 で、重篤が 4 例、非重篤が 2 例であった。1 例が治験薬の投与を継続し、5 例が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又は関連ないらしいと判定された（A536-05 Final CSR Listing 16.2.7.6）。

急性骨髄性白血病への転化は 75 例中 5 例に発現した。グレード 3 が 2 例、グレード 4 が 2 例、グレード 5 が 1 例（6[redacted] 歳、男性）であり、いずれも重篤と判定された。本事象により、5 例中 4 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又は関連ないらしいと判定された（A536-05 Final CSR Listing 16.2.7.6）。

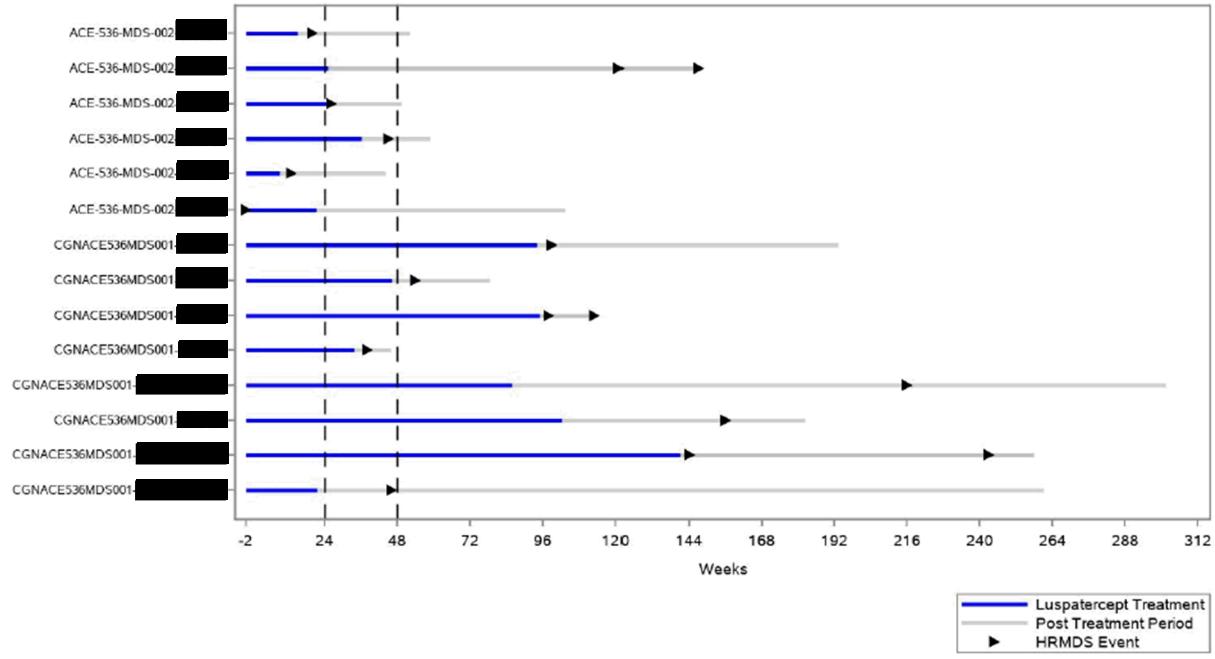
死亡した 1 例を含む急性骨髄性白血病への転化又は骨髄異形成症候群を発現した被験者は、いずれも MDS 進行のリスク因子を有していた（A536-05 Final CSR Listing 16.2.4.2.1、Listing 16.2.4.3）。

2.1.6.3.6 まとめ

高リスク MDS への進行及び AML への転化は、MDS 患者の自然経過とともに予測されるリスクである。MDS-001 試験及び MDS-002 試験の結果、高リスク MDS への進行の発現割合は、lusptercept 群と比較対照群（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（Figure 2.1.6.3-1）。MDS-003 試験、A536-03 試験及び A536-05 試験の結果も、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 v2.0

Figure 2.1.6.3-1: Swimmer Plot of Progression to Higher-risk MDS by Study - TD MDS Safety Population

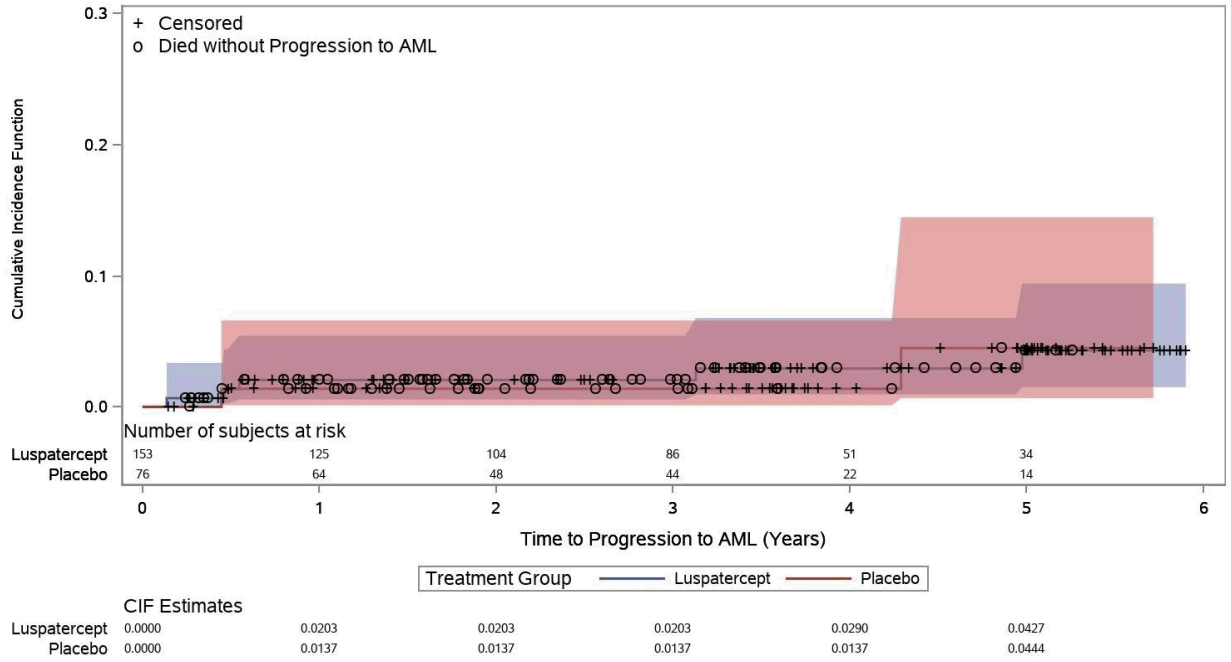


Source: 1L TD ISS Figure 14.3.2.2
TEAE の集計期間外の事象も含めて提示した。

MDS-001 試験及び MDS-002 試験の結果、lusptercept 群での AML への転化の発現は稀であった。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、lusptercept 群の AML への転化の発現割合は同程度であった。また、MDS-002 試験の結果からも、lusptercept 群とエポエチンアルファ群で AML への転化の発現割合は同一であった。MDS-003 試験では AML へ転化した被験者はおらず、A536-03 試験及び A536-05 試験の結果も、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。AML への転化までの発現時期及び累積発現率は、3 年間の追跡調査期間を含む MDS-001 試験で lusptercept 群とプラセボ群とで同程度であった。また、MDS-002 試験でも、AML への転化までの発現時期及び累積発現率は、lusptercept 群とエポエチンアルファ群で同程度であった（Figure 2.1.6.3-2 及び Figure 2.1.6.3-3）。

Approved v2.0

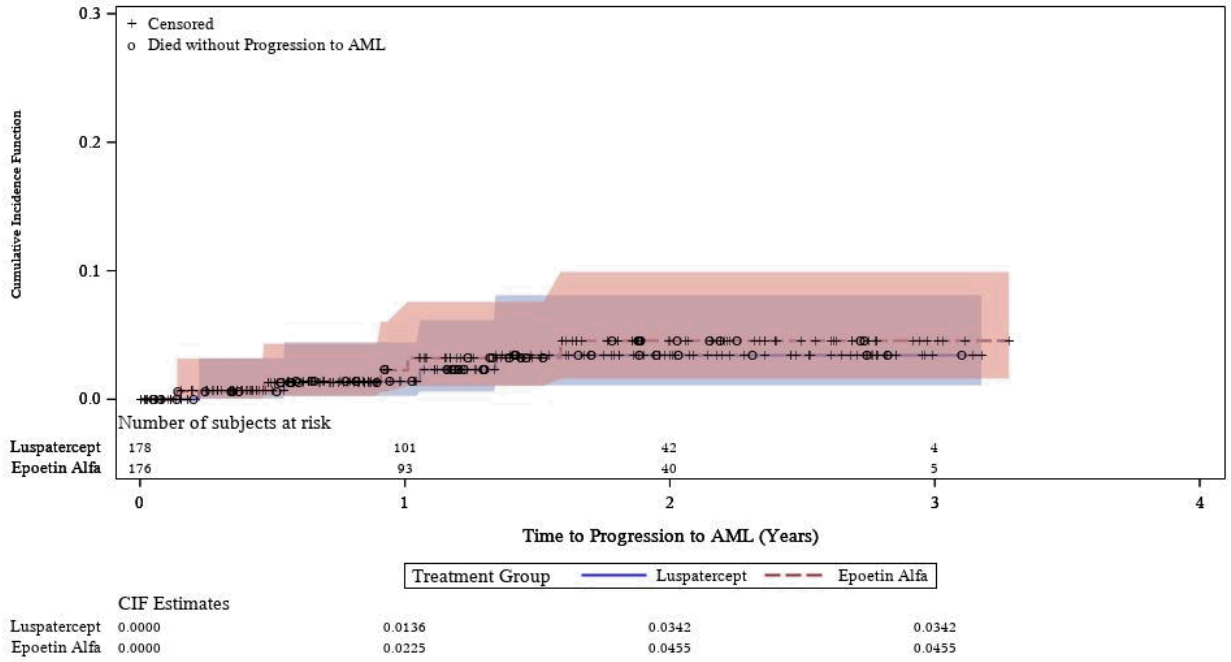
Figure 2.1.6.3-2: Cumulative Incidence Curve for Progression to AML using Death as Competing Risk in Phase 3 Study - ACE536-MDS-001 Safety Population



Subjects who didn't progress to AML and didn't die were censored on the last known alive date.
The reference starting date is the start date of treatment.
Source: 1L TD ISS Figure 14.3.4.1

Approved v2.0

Figure 2.1.6.3-3: Cumulative Incidence Curve for Progression to AML Using Death as Competing Risk - ACE-536-MDS-002 Safety Population



Subjects who didn't progress to AML and didn't die were censored on the last known alive date.
The reference starting date is the start date of treatment.
Source: 1L TD ISS Figure 14.3.4.2

以上、MDS 患者を対象とした 5 試験の結果、lusptercept の投与により疾患進行又は悪性転換のリスクが増加する傾向は認められなかった。

2.1.6.4 血栓塞栓症

β-サラセミア患者を対象とした第 3 相試験で、luspatercept 群の血栓塞栓性事象の発現割合が高かったため、luspatercept の血栓塞栓症への影響を評価することとした。

2.1.6.4.1 MDS-001 試験

血栓塞栓症の発現割合は、luspatercept 群（n＝153）で 2.6%（4 例）であり、プラセボ群（n＝76）の 3.9%（3 例）より低かった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.6.d）。

luspatercept 群では、播種性血管内凝固（グレード 4、重篤）、急性心筋梗塞（グレード 3、重篤）、ラクナ梗塞（グレード 2、非重篤）及び末梢動脈閉塞性疾患（グレード 2、非重篤）が各 1 例に認められた。プラセボ群では、心筋梗塞（グレード 3、重篤及びグレード 2、非重篤）が 2 例、脳虚血（グレード 4、重篤）が 1 例に認められた。いずれの投与群でも、治験薬の投与中止、減量及び休薬に至った事象は認められなかった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.6.d、Listing 16.2.7.9.d）。luspatercept 群の血栓塞栓症を発現した被験者で、同時期に高血圧を併発していたかヘモグロビンの

Approved v2.0

急激な上昇を伴う事象はなかった（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.1.1.d、Listing 16.2.7.7.d、Listing 16.2.7.9.d、Listing 16.2.8.2.1.d）。

2.1.6.4.2 MDS-002 試験

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）。一方、Week 24 時点での発現割合は同程度であった（1.7%、2.3%）（1L TD ISS Table 14.3.1.17.7.1）。2 例以上に発現した事象は luspatercept 群の脳虚血及び脳血管発作であった。グレード 3 又は 4 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（2.8% 5 例、0.6% 1 例）（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.16.2）。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（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.6.7）。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複数有していた（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.4.3）。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（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.6.7）。luspatercept 群の血栓塞栓症を発現した被験者で、同時期に高血圧を併発していたか Hb の急激な上昇を伴う事象はなかった（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.6.2、Listing 16.2.7.6.7、Listing 16.2.8.1）。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（Table 2.1.6.4-1）。

Table 2.1.6.4-1: Treatment-emergent Events of Interest: Thromboembolic Events (TEE) by Preferred Term （Safety Population） : MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
血栓塞栓症	**8 (4.5)**	**4.6**	**5 (2.8)**	**3.6**
脳虚血	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
脳血管発作	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0.6	1 (0.6)	0.7
心筋梗塞	1 (0.6)	0.6	1 (0.6)	0.7
虚血性脳卒中	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
血栓症	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
肺塞栓症	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
不全片麻痺	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
網膜動脈閉塞	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7

Approved v2.0

EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; EOI = Events of Interest; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
[a] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.17.7, 1L TD ISS Table 14.3.2.13.1.

2.1.6.4.3 MDS-003 試験

本試験では、試験期間中に特に注目すべき有害事象で定義した血栓塞栓症を発現した被験者はいなかった。

2.1.6.5 腎障害

ラット及びサルを用いた毒性試験で糸球体腎炎が認められたため【モジュール 2.6.6、1 項】、luspetercept の腎障害への影響を評価することとした。腎障害への影響を包括的に評価するため、腎障害に関連する TEAE に加え、腎機能検査値（血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス、アルブミン／クレアチニン比）も併せて評価した。

2.1.6.5.1 MDS-001 試験

腎障害の発現割合は、luspatercept 群（N = 153）で 11.1%（17 例）、プラセボ群（N =76）で 6.6%（5 例）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（70 代、女性、白人）は、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。本被験者は、治験薬投与終了後 28 日目にグレード 4 の腎不全を、31 日目にグレード 5 の腎不全（重篤）を発現した。同時期に、末梢性浮腫、全身性浮腫及び胆汁うっ滞も併発していた。腎臓専門医は、腎不全が腎前性によるものとの見解を示した。いずれの事象も、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.4.d、14.3.3 項、Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.7.1.1.d、Listing 16.2.7.8.d）。

重篤な腎障害は、luspatercept 群で急性腎障害（2 例）、腎不全（1 例 2 件、上述参照）、プラセボ群で腎不全（1 例）であった。急性腎障害を発現した 2 例中 1 例は、試験期間中に処置なく回復した。本事象は治験薬との関連なしと判定された。残りの 1 例（70 代、男性、白人）は、治験薬投与終了後 14 日目に本事象を発現し、急性膵炎等を併発していた（3.1 項参照）。本事象は治験薬との関連ありと判定された。なお、luspatercept 群の 3 例は、試験開始時に心不全又はうっ血性心不全を合併していたか、ブドウ球菌性肺炎及び敗血症性ショックを併発していた（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.4.d、14.3.3 項、Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.7.1.1.d、Listing 16.2.7.8.d）。

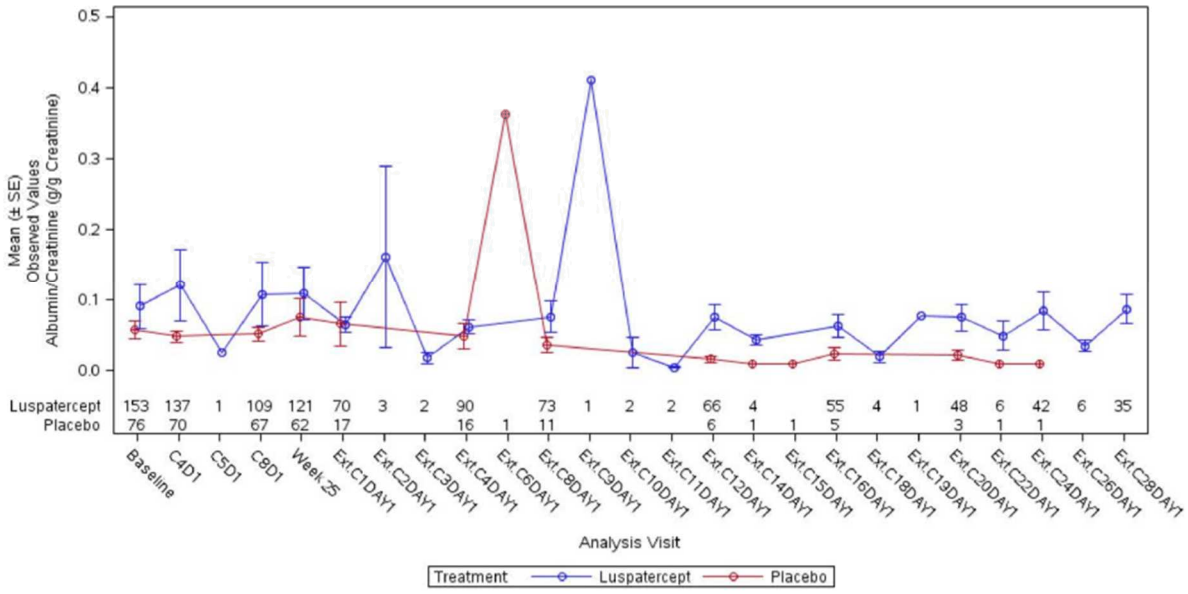
Approved v2.0

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 からグレード 2 以上に変動した被験者は各群ともに少なかった［7/153 例（4.6%）、1/75 例（1.3%）］。また、治験薬投与後に、血清クレアチニン値がグレード 3 又は 4 に変動した被験者は各群ともにいなかった。クレアチニンクリアランス値が、試験期間中にベースライン時のグレード 0 からグレード 2 以上に変動した被験者数は各群ともに少なかった［1/153 例（0.7%）、2/75 例（2.7%）］。また、治験薬投与後に、クレアチニンクリアランス値がグレード 3 又は 4 に変動した被験者は各群ともにいなかった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.2.2.2.d）。このことから、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）に該当した被験者数は、両群少なく、luspatercept 群（N = 153）で 6 例（3.92%）、プラセボ群（N = 76）で 1 例（1.32%）であり、これらの被験者のうち、lusptatercept 群 4 例（2.61%）、プラセボ群 1 例（1.32%）は、血清クレアチニン高値（ベースラインから 2 倍超の上昇）にも該当した（MDS-001 Final CSR Table 14.3.2.3.2.d）。いずれも一過性の変動であるか、試験開始時に腎障害を伴う合併症又は慢性心不全による腎機能障害を有していた（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.8.1.d）。

アルブミン／クレアチニン比（平均値）は、各群ともに、治験薬投与後、一過性の上昇を除き、大きな変動はなく低値で推移した（Figure 2.1.6.5-1）。

Figure 2.1.6.5-1: Albumin to Creatinine Ratio by Time Point (Safety Population) :MDS-001



C = cycle; D = day; Ext = extension; SE = standard error.
Source: MDS-001 Final CSR Figure 14.2.9.d.

Approved v2.0

2.1.6.5.2 MDS-002 試験

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（Table 2.1.6.5-1）。luspatercept 群でグレード 4 以上の事象はなく、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）（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.16.2、Listing 16.2.7.6.4）。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（1L TD ISS Table 14.3.2.13.2）。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（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.10、Table 14.3.1.11、Table 14.3.1.12）。

Table 2.1.6.5-1: Treatment-emergent Events of Interest: Kidney Toxicity by Preferred Term (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
腎障害	**14 (7.9)**	**8.3**	**10 (5.7)**	**7.4**
血中クレアチニン増加	8 (4.5)	4.6	3 (1.7)	2.2
腎機能障害	3 (1.7)	1.7	1 (0.6)	0.7
糸球体濾過率減少	2 (1.1)	1.1	1 (0.6)	0.7
急性腎障害	1 (0.6)	0.6	3 (1.7)	2.1
腎不全	1 (0.6)	0.6	3 (1.7)	2.1
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
高窒素血症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
蛋白尿	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
尿細管間質性腎炎	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7

EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; EOI = Events of Interest; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
[a] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.17.4, 1L TD ISS Table 14.3.2.13.1.

Approved v2.0

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）に該当した被験者の割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かった（4.5%、1.1%）。血清クレアチニン高値（ベースラインから 2 倍の上昇）に該当した被験者の割合は、両群同じであった（1.7%）（1L TD ISS Table 14.3.4.1）。

血清クレアチニン及び尿中アルブミン／クレアチニン比が、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（1L TD ISS Table 14.3.4.2、Table 14.3.4.3）。

2.1.6.5.3 MDS-003 試験

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、9.5%）及び糸球体濾過率減少（1 例、4.8%）であった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.10.4、Listing 16.2.7.6.4）。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。これらの事象の大部分は治験薬との関連なしと判定された。血中クレアチニン増加を発現した 1 例のみ治験薬との関連ありと判定され、休薬に至ったが、処置なく回復したため、その後治験薬が再開された。（MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.7.6.4, Narrative）

2.1.6.6 高血圧

高血圧は、Hgb 値を上昇させる薬剤で確認されており、luspatercept の第 2 相試験でも確認されていることから、評価することとした。収縮期血圧及び拡張期血圧の結果は 4 章に示す。

2.1.6.6.1 MDS-001 試験

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）（MDS-001 Final CSR Table 14.1.2.3.1）。

高血圧（SMQ narrow）の発現割合は、luspatercept 群（N = 153）で 10.5%（16 例）、プラセボ群（N =76）で 9.2%（7 例）と同程度であった。3 例以上に発現した PT 別 TEAE は、高血圧（luspetercept 群：10.5%、16 例、プラセボ群：7.9%、6 例）であった。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、グレード 4 又は 5 の事象は報告されなかった。また、全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（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.2.d、Listing 16.2.7.7.d）。

2.1.6.6.2 MDS-002 試験

本試験では、約半数の被験者が試験開始時に高血圧の合併症又は既往歴を有していた（luspatercept 群 51.1%、エポエチンアルファ群 45.5%、以下同順）（MDS-002 Interim-CSR Table 14.1.9.1）。

Approved v2.0

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%）。高血圧（PT 名）を除き、2 例以上の発現はなかった（Table 2.1.6.6-1）。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 lusptercept 群に 2 例（高血圧切迫症、高血圧性腎症）発現し、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。いずれの事象も試験期間中に消失又は消失（後遺症あり）となり、治験薬との関連なしと判定された。投与中止に至った事象は各群 1 例（高血圧性腎症、不安定高血圧）であった。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（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.16.2、Listing 16.2.7.6.2）。

高血圧（PT 名）の初回発現までの期間（中央値）は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ短かった（64.0 日、147.0 日）（1L TD ISS Table 14.3.2.12）。推定ハザード比は、Week 12（Day 84）までは luspatercept 群でエポエチンアルファ群よりも高かったが、Week 12 以降はおおむね重なっていた（Figure 2.1.6.6-1）。

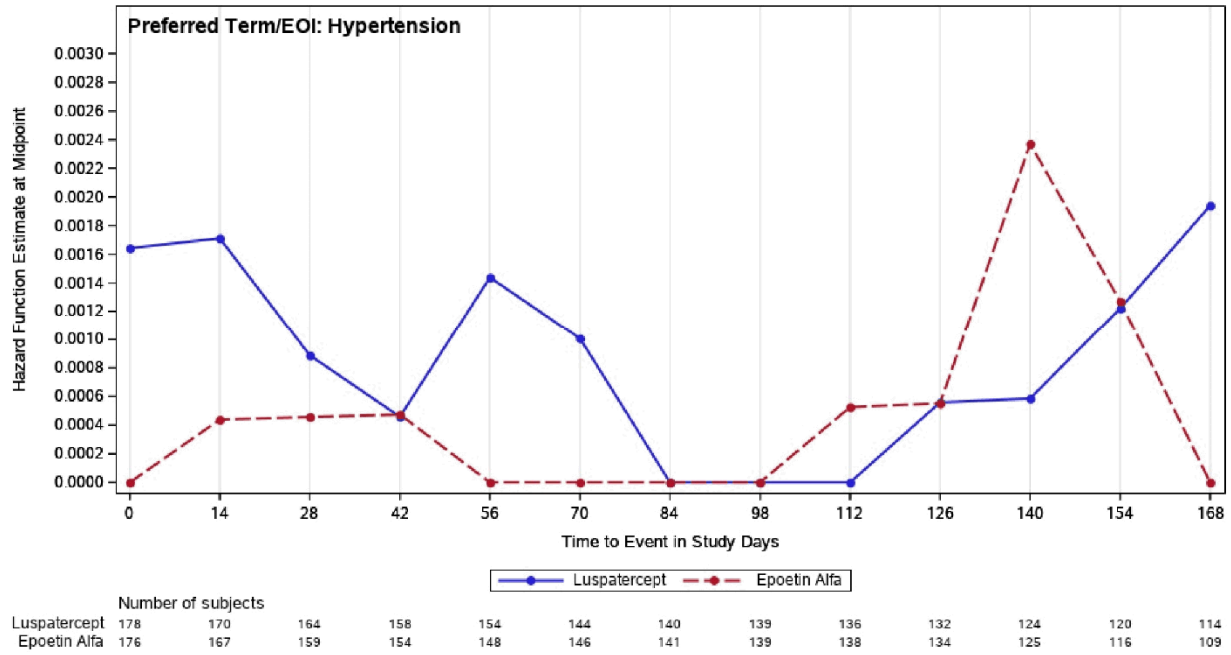
Table 2.1.6.6-1: Treatment-emergent Events of Interest: Hyperternsion by Preferred Term (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
高血圧	**25 (14.0)**	**15.9**	**13 (7.4)**	**10**
高血圧	23 (12.9)	14.4	12 (6.8)	9.2
本態性高血圧症	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
高血圧切迫症	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
高血圧性腎症	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
不安定高血圧	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7

EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; EOI = Events of Interest; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
[a] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.17.2, 1L TD ISS Table 14.3.2.13.1.

Approved v2.0

Figure 2.1.6.6-1: Estimated Hazard Rate for Hypertension Events by Time Within First 24 Weeks of Treatment - TD MDS Safety Population in ACE-535-MDS-002



Time to event is defined as the days between the first dose date and the earliest onset date of the event.
Treatment-Emergent Adverse Events are defined as any new AE or AE that worsened in severity on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as serious AEs made known to the Investigator at any time thereafter that are suspected to be related to the IP.
Hazard rate is estimated by Proc Lifetest.
Source: 1L TD ISS Figure 14.3.1

2.1.6.6.3 MDS-003 試験

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（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.10.2）。

1 例（7[redacted]歳、女性）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。1 例（6[redacted]歳、女性）は、治験薬との関連ありと判定され、治験薬を休薬後、グレード 1 に改善し、投与を再開した。本被験者はカットオフ日時点で未回復である（MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.7.6.2、Narrative）。

2.1.6.7 免疫原性反応

luspatercept はタンパク製剤であるため、他のタンパク製剤と同様に免疫原性の可能性があり、非臨床試験で ADA が検出されたことから【モジュール 2.6.6、1 項】、免疫原性反応を評価することとした。ADA は薬物クリアランスに影響を及ぼし、中和抗体が有効性を低下させる可能性や、免疫原性

Approved v2.0

反応を引き起こす可能性がある。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。

2.1.6.7.1 MDS-001 試験

免疫原性反応は、luspatercept 群の 14 例（9.2%）及びプラセボ群の 3 例（3.9%）に認められた（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.5.d）。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。重篤な事象はなく、重症度はグレード 1 又は 2 であった（MDS-001 試験 Final CSR Listing 16.2.7.10.d）。

2.1.6.7.2 MDS-002 試験

過敏症型の免疫原性反応

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）。いずれの群も 2 例以上に発現した事象はなかった（Table 2.1.6.7-1）。グレード 5 の事象はなく、グレード 3 又は 4 の事象は、エポエチンアルファ群に発現したアナフィラキシー反応及び薬物過敏症であった。重篤な過敏症型の免疫原性反応は、エポエチンアルファ群のアナフィラキシー反応のみであった（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.6.5）。

注射部位反応型の免疫原性反応

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%）（Table 2.1.6.7-1）。luspatercept 群では、注射部位紅斑（2 例）を除き、すべて 1 例の発現であった。両群ともに、事象の重症度はすべてグレード 1 であり、重篤な注射部位反応型の免疫原性反応は発現しなかった（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.6.6）。

Table 2.1.6.7-1: Treatment-emergent Events of Interest: Immunogenicity Hypersensitivity Type Reactions and Immunogenicity Injection Local Type Reactions by Preferred Term (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
過敏症型の免疫原性反応	**3 (1.7)**	**1.7**	**2 (1.1)**	**1.4**
眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
眼瞼腫脹	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
薬疹	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7
薬物過敏症	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7

Approved v2.0

Preferred Term [a]	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
	n (%)	EAIR/100 PY	n (%)	EAIR/100 PY
注射部位反応型の免疫原性反応	**5 (2.8)**	**2.9**	**1 (0.6)**	**0.7**
注射部位紅斑	2 (1.1)	1.1	0 (0.0)	0
注射部位そう痒感	1 (0.6)	0.6	1 (0.6)	0.7
注射部位発疹	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
注射部位反応	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0

EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; EOI = Events of Interest; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
[a] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.17.5, Table 14.3.1.17.6, 1L TD ISS Table 14.3.2.13.1.

2.1.6.7.3 MDS-003 試験

過敏症型の免疫原性反応

本試験では、特に注目すべき有害事象で定義した過敏症型の免疫原性反応は認められなかった（MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.7.6.5）。

注射部位反応型の免疫原性反応

注射部位反応型の免疫原性反応は 2 例（9.5%）に認められ、その内訳は注射部位反応及び注射部位そう痒感（各 1 例、4.8%）であった。いずれの事象も重篤ではなく、グレード 1 と判定された（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.10.6、Listing 16.2.7.6.6）。

2.1.6.8 肝毒性

2.1.6.8.1 MDS-002 試験

肝毒性の発現割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ低かった（lusptercept 群 1.7%、エポエチンアルファ群 2.8%）（Table 2.1.6.8-1）。lusptercept 群で 2 例以上に発現した事象はなかった。lusptercept 群に発現した肝毒性に関連する事象はすべてグレード 1 及び非重篤であり、いずれの事象も治験薬との関連はなしと判定された（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.6.10.）。

Approved v2.0

Table 2.1.6.8-1: Treatment-emergent Events of Interest: Liver Toxicity by Preferred Term (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
肝毒性	**3 (1.7)**	**1.7**	**5 (2.8)**	**3.6**
脂肪肝	1 (0.6)	0.6	1 (0.6)	0.7
門脈圧亢進症	1 (0.6)	0.6	1 (0.6)	0.7
門脈拡張	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
腹水	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0
肝障害	0 (0.0)	0	2 (1.1)	1.4
肝炎	0 (0.0)	0	1 (0.6)	0.7

EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; EOI = Events of Interest; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events.
Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.
[a] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.
Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.17.10, 1L TD ISS Table 14.3.2.13.1.

2.1.6.8.2 MDS-003 試験

本試験では、特に注目すべき有害事象で定義した肝毒性は認められなかった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.10.10）。

2.1.6.9 無力症

2.1.6.9.1 MDS-001 試験

無力症の発現割合は、luspatercept 群で 59.5%（91 例）であり、プラセボ群の 28.9%（22 例）より高かった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.14.1.d）。発現した TEAE は、疲労（luspatercept 群 30.1%、プラセボ群 14.5%、以下同順）、無力症（26.8%、11.8%）、倦怠感（5.2%、3.9%）及び嗜眠（2.0%、0%）であった。これらの事象は、無力症（luspatercept 群 1 例）を除きすべて非重篤で、大部分はグレード 1 又は 2 であり、サイクル 1～8 に認められた（2.1.2.5.2.1 項及び MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.12.2.d、Listing 16.2.7.6.d）。グレード 3 の重篤な無力症が luspatercept 群の 1 例に認められ、治験薬の投与中止に至った。本事象は 566 日目（延長サイクル 18）に発現し、治験薬との関連なしと判定された（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.7.6.d）。

Approved v2.0

2.1.6.9.2 MDS-002 試験

無力症の発現割合は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高かったが（lusptercept 群 27.0%、エポエチンアルファ群 21.6%、以下同順）、総曝露期間で調整した無力症の発現頻度（100 人年あたり）は、群間で同程度であった（34.1、33.9）。比較的多くみられた事象は疲労（14.6%、6.8%）及び無力症（12.4%、14.2%）であり、疲労は lusptercept 群でエポエチンアルファ群に比べ高く、無力症は両群で同程度であった。ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の無力症の発現割合は、各群で同程度であった（0.6% 1 例、1.7% 3 例）。両群ともに、グレード 4 以上の事象はなかった。重篤な無力症は lusptercept 群で発現せず、エポエチンアルファ群で 2 例に発現した（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.16.2、Listing 16.2.7.6.1）。lusptercept 群で無力症又は疲労により治験薬の減量、又は中止に至った被験者はいなかった。いずれの群も無力症による治験薬の休薬に至った被験者はおらず、疲労による治験薬の休薬に至った被験者数は、lusptercept 群で 2 例、エポエチンアルファ群で 1 例であった（MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.10、Table 14.3.1.11、Table 14.3.1.12）。3 例全員が治験薬の休薬後、回復し、治験薬の投与を再開した（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.5.1.1、Listing 16.2.5.1.2、Listing 16.2.7.6.1）。

疲労の初回発現までの期間（中央値）は、lusptercept 群で 68.0 日、エポエチンアルファ群で 37.0 日であった（1L TD ISS Table 14.3.2.12）。推定ハザード比は、Week 6-12 までは luspatercept 群でエポエチンアルファ群よりも高かったが、Week 12 以降は両群で同程度であった（Figure 2.1.6.9-1）。

無力症の初回発現までの期間（中央値）は、lusptercept 群で 21.0 日、エポエチンアルファ群で 43.0 日であった。無力症の持続期間（中央値）は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群に比べ長かった（151.5 日、93.0 日）（1L TD ISS Table 14.3.2.12）。推定ハザード比は、Week 3 までは luspatercept 群でエポエチンアルファ群よりも高かったが、Week 3 以降は両群で同程度であった（Figure 2.1.6.9-2）。

Table 2.1.6.9-1: Treatment-emergent Events of Interest: Asthenia by Preferred Term (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept (N=178)		Epoetin Alfa (N=176)	
Preferred Term [a]	**n (%)**	**EAIR/100 PY**	**n (%)**	**EAIR/100 PY**
無力症	**48 (27.0)**	**34.1**	**38 (21.6)**	**33.9**
疲労	26 (14.6)	16.5	12 (6.8)	9
無力症	22 (12.4)	13.7	25 (14.2)	20.6
倦怠感	1 (0.6)	0.6	2 (1.1)	1.4
嗜眠	1 (0.6)	0.6	0 (0.0)	0

EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rate; EOI = Events of Interest; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events.

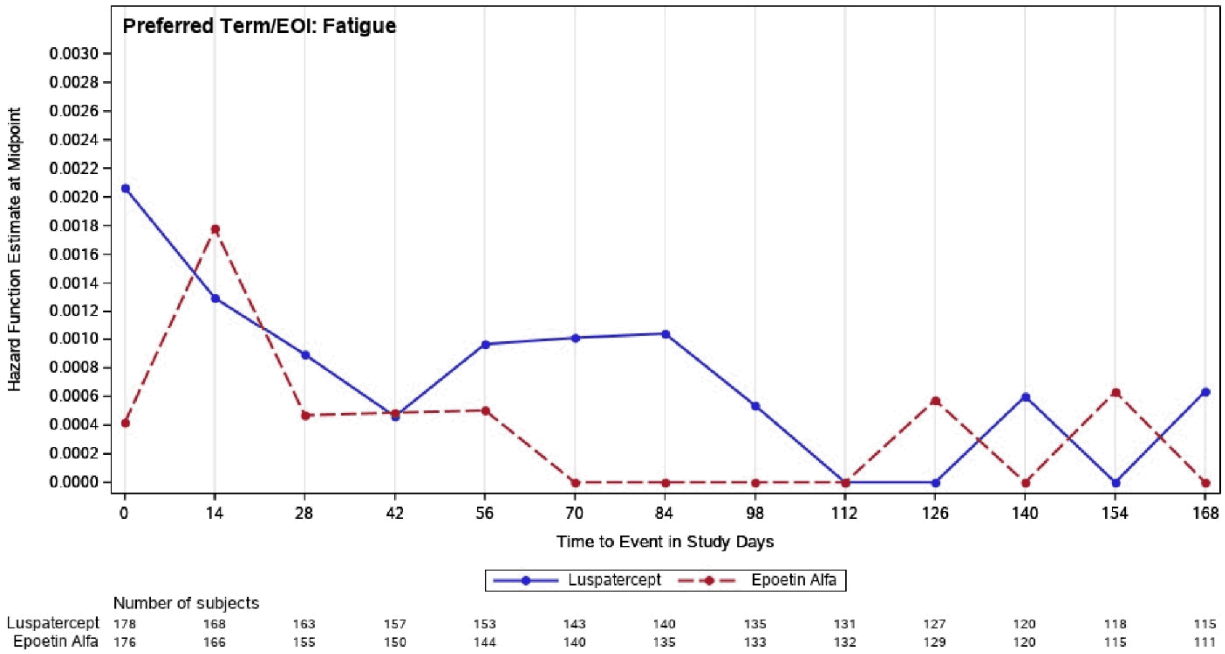
Approved v2.0

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
EAIR/100 PY = 100 * (the number of subjects with the specific TEAE) / the total exposure time (in years) to the event.

[a] Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. Preferred terms are listed in descending order of frequency by the Luspatercept column and then by the Epoetin Alfa column in case of equal rates within Luspatercept Arm. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.

Source: MDS-002 Interim CSR Table 14.3.1.17.1, 1L TD ISS Table 14.3.2.13.1.

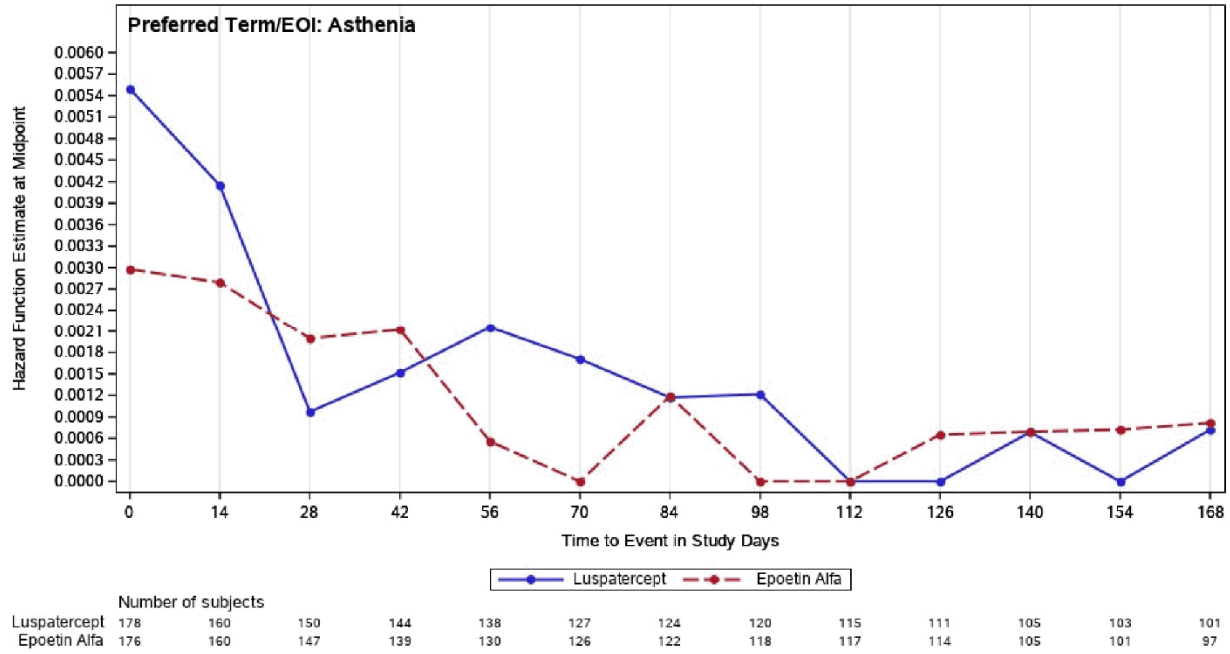
Figure 2.1.6.9-1: Estimated Hazard Rate for Fatigue by Time Within First 24 Weeks of Treatment - TD MDS Safety Population in ACE-535-MDS-002



TEAEs are defined as any new AE or AE that worsened in severity on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as Serious TEAEs made know to the Investigator at any time thereafter that are suspected to be related to the IP.
Time to event is defined as the days between the first dose date and the earliest onset date of the event.
Hazard rate is estimated by Proc Lifetest
Source: 1L TD ISS Figure 14.3.1

Approved v2.0

Figure 2.1.6.9-2: Estimated Hazard Rate for Asthenia by Time Within First 24 Weeks of Treatment - TD MDS Safety Population in ACE-535-MDS-002



TEAEs are defined as any new AE or AE that worsened in severity on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as Serious TEAEs made know to the Investigator at any time thereafter that are suspected to be related to the IP.
Time to event is defined as the days between the first dose date and the earliest onset date of the event.
Hazard rate is estimated by Proc Lifetest
Source: 1L TD ISS Figure 14.3.1

2.1.6.9.3 MDS-003 試験

無力症と定義した事象のうち、倦怠感が 1 例（4.8%）で 2 件認められ、1 件目は Day 40～232、2 件目は Day 336～379 の期間で発現した。いずれも非重篤、グレード 1 であり、治験薬との関連なしと判定された（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.10.1、Listing 16.2.7.6.1）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性の評価対象とした試験で報告された死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は、各治験総括報告書に示した。

Approved v2.0

3 臨床検査値の評価

3.1 MDS-001 試験

経時的推移

各群ともに、試験期間を通して、血液学的及び血液生化学的検査値、並びに尿検査の平均値に、臨床的に意味のある変動はみられなかった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.2.1.1.d, Table 14.3.2.1.2.d, Table 14.3.2.1.3.d）。なお、本試験では、BSC として輸血を許容していたことや luspatercept の薬理作用の影響を考慮すると、血液学的検査（特に Hgb 値）の結果の解釈には留意が必要である。

シフトテーブル

好中球数が、試験期間中にベースライン時のグレード 0（正常値）からグレード 3 又は 4 に変動した被験者数は、各群ともに少なかった［luspatercept 群 3/153 例、2.0%（いずれもグレード 3）、プラセボ群 1/76 例、1.3%（グレード 4）、以下同順］。血小板数が、試験期間中にベースライン時のグレード 0（正常値）からグレード 3 に変動した被験者は稀であり［1/153 例（0.7%）、0 例］、グレード 4 に変動した被験者はいなかった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.2.2.1.d）。

肝機能検査値（ALT、AST）が、試験期間中にベースライン時のグレード 0 からグレード 3 に変動した被験者数は少ないものの、プラセボ群に比べ、luspatercept 群で多かった［ALT：4/153 例（2.6%）、0 例、AST：2/153 例（1.3%）、0 例］（MDS-001 Final CSR Table 14.3.2.2.2.d）。これらの変動は、後述する死亡 1 例を除き、すべて一過性であり、試験期間中にグレード 0 に復した（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.8.1.d）。

臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合

直接ビリルビン高値［≥ ULN の 2 倍］に該当した被験者数は、luspatercept 群（N = 153）で 4 例（2.61%）、プラセボ群（N = 76）ではいなかった。これらの被験者のうち、lusptatercept 群で 1 例（0.65%）は、ALT 高値（≥ ULN の 3 倍）又は AST 高値（≥ ULN の 3 倍）、且つ直接ビリルビン高値（≥ ULN の 2 倍）にも該当した（MDS-001 Final CSR Table 14.3.2.3.2.d）。本被験者は、試験開始時に糖尿病及び慢性心不全を合併しており、Day 1 に慢性腎臓病と診断された。本被験者は、試験期間中に、AST 及び ALT が高値となり、乳酸アシドーシス、急性膵炎及び急性腎障害などの重篤な有害事象を併発し、その後、多臓器機能不全症候群により死亡した。なお、AST 増加及び ALT 増加は有害事象として報告され、治験薬との関連ありと判定された。乳酸アシドーシス、急性膵炎及び多臓器機能不全症候群は治験薬との関連なしと判定された（MDS-001 Final CSR 14.3.3 項、Listing 16.2.4.2, Listing 16.2.7.1.1.d, Listing 16.2.7.2.d）。

3.2 MDS-002 試験

経時的推移

Approved v2.0

各群ともに、試験期間を通して、血液学的及び血液生化学的検査値、並びに尿検査の平均値に、臨床的に意味のある変動はみられなかった（MDS-002 Interim-CSR Table 14.3.4.1.1, Table 14.3.4.1.2, Table 14.3.4.1.3）。

シフトテーブル

試験期間中に、白血球数がグレード 3 又は 4 の低値に変動した被験者の割合は、lusptercept 群でエポエチンアルファ群に比べ低かった。また、好中球数及び血小板数がグレード 3 又は 4 の低値に変動した被験者の割合は、群間で同程度であった（Table 3.2-1）。

Table 3.2-1: Hematology Parameters: Worst Shift in Post-Baseline Grade of 3 or 4 Results During the Study (Safety Population) :MDS-002

	Number (%) of Subjects					
	Luspatercept			Epoetin Alfa		
Laboratory Parameter	N[a]	Grade 3	Grade 4	N[a]	Grade 3	Grade 4
Leukocytes low (10^9/L)	175	15 (8.6)	2 (1.1)	163	26 (16.0)	0 (0.0)
Neutrophils low (segmented + band form) (10^9/L)	174	30 (17.2)	6 (3.4)	164	29 (17.7)	11 (6.7)
Platelets low(10^9/L)	152	10 (6.6)	3 (2.0)	147	11 (7.5)	4 (2.7)

The worst (highest) CTCAE Grade was used if subject had more than one lab value.
Baseline value is defined as the last value measured on or before the date and time of the first dose of study drug.
[a] Number of subjects with baseline value and at least one post-baseline value. This number is used as the denominator for calculation of percentages.
Source: MDS-002 Interim-CSR Table 14.3.4.2.1

臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合

臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合は、いずれも両群で同程度であった（Table 3.2-2）。また、本試験で Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

Table 3.2-2: Hepatic Function Tests Exceeding Predefined Thresholds - (Safety Population): MDS-002

	Number (%) of Subjects	
Parameters	Luspatercept (N=178)	Epoetin Alfa (N=176)
ALT ≥ 3 × ULN	9 (5.1)	11 (6.3)
AST ≥ 3 × ULN	4 (2.2)	5 (2.8)
Direct Bilirubin ≥ 2 × ULN	3 (1.7)	3 (1.7)
(ALT ≥ 3 × ULN or AST ≥ 3 × ULN) and Direct Bilirubin ≥ 2 × ULN	1 (0.6)	0 (0.0)
(ALT ≥ 3 × ULN or AST ≥ 3 × ULN) and Total Bilirubin ≥ 2 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)

ALT = Alanine Aminotransferase, AST=Aspartate Aminotransferase, ULN = Upper Limit of Normal
Baseline value is defined as the last value measured on or before the date and time of the first dose of study drug.
Source: MDS-002 Interim-CSR Table 14.3.4.3

Approved v2.0

3.3 MDS-003 試験

臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合

ALT 高値（≥ ULN の 3 倍）及び AST 高値（≥ ULN の 3 倍）に該当した被験者は 1 例（[redacted]）であったが、直接ビリルビンの高値（≥ ULN の 2 倍）は認められなかった（MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.8.7）。また、いずれも有害事象とは判定されず、ALT 及び AST の上昇の前に報告された脂肪肝に関連すると考えられた（MDS.003 Primary CSR 16.2.7.1）。

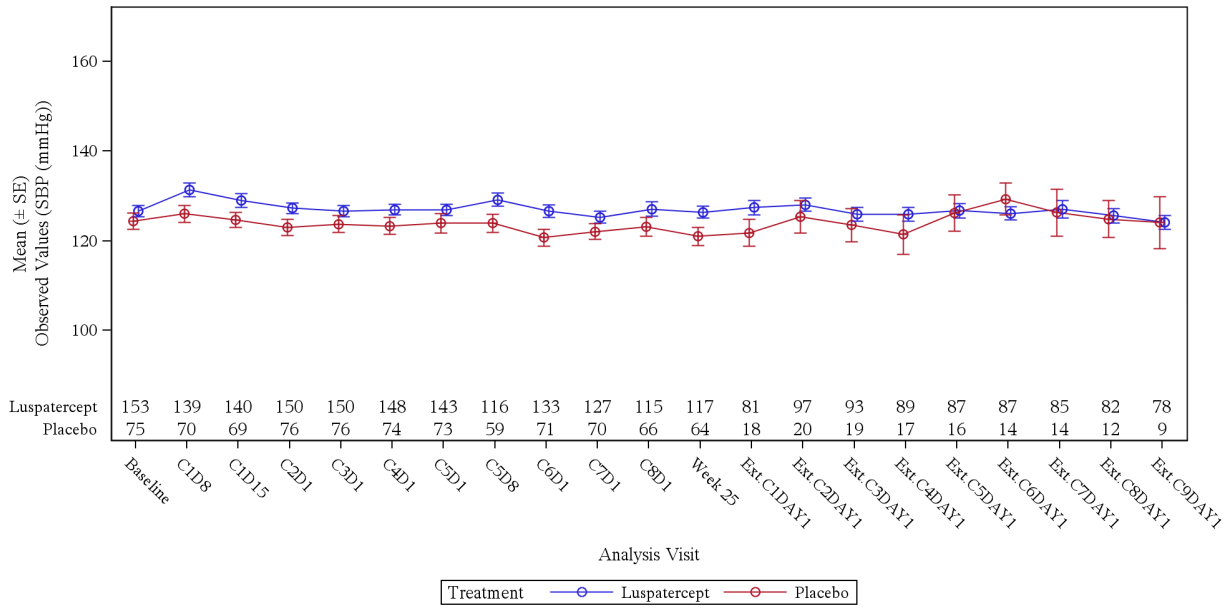
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 MDS-001 試験

経時的推移

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（MDS-001 Final CSR Table 14.3.4.1.d、Figure 4.1-1、Figure 4.1-2）。

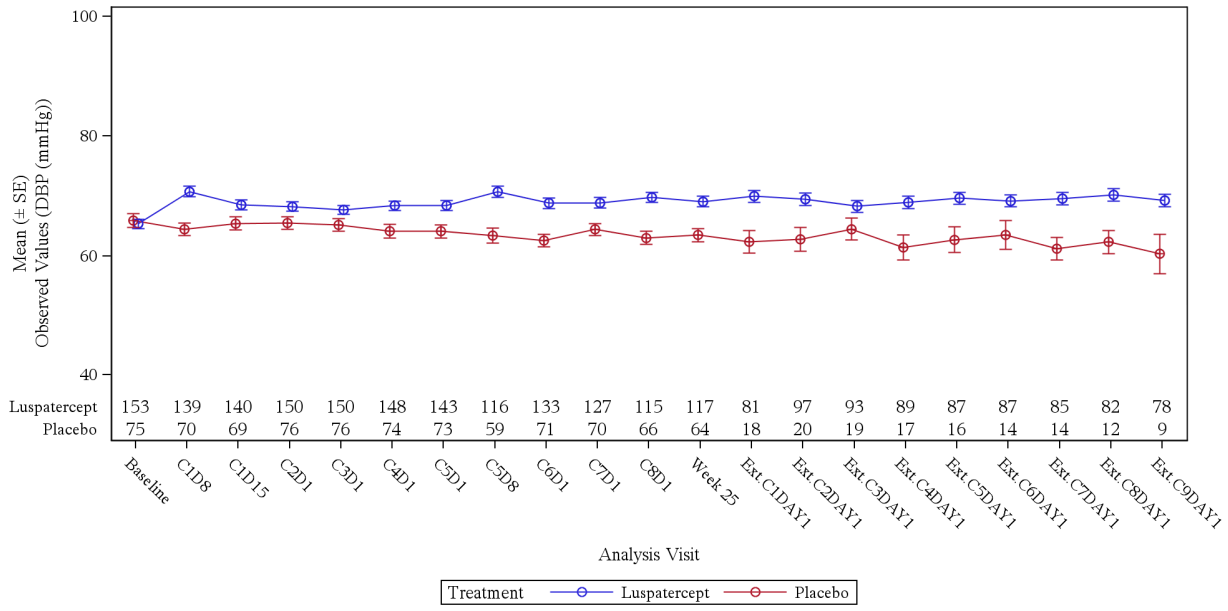
Figure 4.1-1: Mean Systolic Blood Pressure Values Over Time (Safety Population): MDS-001



C = cycle; D = day; Ext = extension; SBP = systolic blood pressure; SE = standard error.
Source: MDS-001 Final CSR Figure 14.2.14.d.

Approved v2.0

Figure 4.1-2: **Mean Diastolic Blood Pressure Values Over Time (Safety Population) : MDS-001**



C = cycle; D = day; Ext = extension; DBP = diastolic blood pressure; SE = standard error.
Source: MDS-001 Final CSR Figure 14.2.15.d.

シフトテーブル

本試験に組み入れられた被験者の約半数が高血圧の既往歴又は合併症を有していた［luspatercept 群 42.5%（65/153 例）、プラセボ群 34.2%（26/76 例）、以下同順］（MDS-001 Final CSR Table 14.1.2.3.1）。

ベースライン時の収縮期血圧が 130 mmHg 未満（正常値）であった被験者の割合は、56.9%、65.3%、ベースライン時の拡張期血圧が 80 mmHg 未満（正常値）であった被験者の割合は、91.5%、89.3%であった（Table 4.1-1 及び Table 4.1-2）。

試験期間中に、収縮期血圧がベースライン時の 130 mmHg 未満（正常値）から 140 mmHg 以上に変動した被験者の割合は、各群で同様であった（10.3%、6.1%）。また、試験期間中に、拡張期血圧がベースライン時の 80 mmHg 未満（正常値）から 90 mmHg 以上に変動した被験者はいずれの群でもいなかった（Table 4.1-1 及び Table 4.1-2）。

Approved v2.0

Table 4.1-1: Systolic Blood Pressure - Shift From Baseline to Last Available Assessment (Safety Population): MDS-001

				Post-Baseline Results		
Treatment	**m[a]**	**Baseline**	**n (%)[b]**	**< 130 mm Hg n (%)**	**≥ 130 - < 140 mm Hg n (%)**	**≥ 140 mm Hg n (%)**
Luspatercept	153	< 130	87 (56.9)	63 (72.4)	15 (17.2)	9 (10.3)
		≥ 130 - < 140	27 (17.6)	15 (55.6)	6 (22.2)	6 (22.2)
		≥ 140	39 (25.5)	19 (48.7)	11 (28.2)	9 (23.1)
		Total	153 (100.0)	97 (63.4)	32 (20.9)	24 (15.7)
Placebo	75	< 130	49 (65.3)	39 (79.6)	7 (14.3)	3 (6.1)
		≥ 130 - < 140	12 (16.0)	9 (75.0)	1 (8.3)	2 (16.7)
		≥ 140	14 (18.7)	3 (21.4)	4 (28.6)	7 (50.0)
		Total	75 (100.0)	51 (68.0)	12 (16.0)	12 (16.0)

[a] At a post-baseline time point, m = number of subjects with a baseline value and a post-baseline value at the time point.
[b] Percentages are based on m.
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.4.2.2.d.

Table 4.1-2: Diastolic Blood Pressure - Shift From Baseline to Last Available Assessment (Safety Population): MDS-001

				Post-Baseline Results		
Treatment	**m[a]**	**Baseline**	**n (%)[b]**	**< 80 mm Hg n (%)**	**≥ 80 - < 90 mm Hg n (%)**	**≥ 90 mm Hg n (%)**
Luspatercept	153	< 80	140 (91.5)	124 (88.6)	16 (11.4)	0
		≥ 80 - < 90	12 (7.8)	11 (91.7)	1 (8.3)	0
		≥ 90	1 (0.7)	1 (100.0)	0	0
		Total	153 (100.0)	136 (88.9)	17 (11.1)	0
Placebo	75	< 80	67 (89.3)	63 (94.0)	4 (6.0)	0
		≥ 80 - < 90	7 (9.3)	5 (71.4)	2 (28.6)	0
		≥ 90	1 (1.3)	0	1 (100.0)	0
		Total	75 (100.0)	68 (90.7)	7 (9.3)	0

[a] At a post-baseline time point, m = number of subjects with a baseline value and a post-baseline value at the time point.
[b] Percentages are based on m.
Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.4.2.3.d.

Approved v2.0

異常値に該当した被験者の割合

試験期間中に、収縮期血圧高値（ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇）に該当した被験者の割合は、luspatercept 群で 52.3%、プラセボ群で 31.6%であった。このうち、収縮期血圧が 160 mmHg 以上の被験者の割合は、luspatercept 群で 18.3%、プラセボ群で 9.2%であった（Table 4.1-3）。なお、Week 48 時点で収縮期血圧高値（ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇且つ 160 mmHg 以上）に該当した被験者の割合は、luspatercept 群で 2.0%（3 例）、プラセボ群で 0.0%であった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.4.2.1.d）。3 例は、試験開始時の収縮期血圧が高値であるか、試験開始時に高血圧を合併していた（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.8.6.d）。

試験期間中に、拡張期血圧高値（ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇）に該当した被験者の割合は、luspatercept 群で 28.8%、プラセボ群で 13.2%であった。このうち、拡張期血圧 100 mmHg 以上の被験者の割合は、luspatercept 群で 2.6%、プラセボ群で 0.0%であった（Table 4.1-3）なお、Week 48 時点で拡張期血圧高値（ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇且つ 100 mmHg 以上）に該当した被験者はいなかった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.4.2.1.d）。

Table 4.1-3: Mean Systolic and Diastolic Blood Pressure: Maximum Post-Baseline Increase from Baseline by Treatment (Safety Population): MDS-001

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)	Total (N=229)
Systolic Blood Pressure			
No Increase	14 (9.2)	7 (9.2)	21 (9.2)
Increased < 10 mmHg	19 (12.4)	12 (15.8)	31 (13.5)
Increased ≥ 10 and < 20 mmHg	40 (26.1)	32 (42.1)	72 (31.4)
Increased ≥ 20 mmHg	80 (52.3)	24 (31.6)	104 (45.4)
Increased ≥ 20 mmHg and Systolic Blood Pressure ≥ 160 mmHg	28 (18.3)	7 (9.2)	35 (15.3)
Increased ≥ 20 mmHg and Systolic Blood Pressure < 160 mmHg	52 (34.0)	17 (22.4)	69 (30.1)
Diastolic Blood Pressure			
No Increase	5 (3.3)	8 (10.5)	13 (5.7)
Increased < 10 mmHg	28 (18.3)	36 (47.4)	64 (27.9)
Increased ≥ 10 and < 20 mmHg	76 (49.7)	21 (27.6)	97 (42.4)
Increased ≥ 20 mmHg	44 (28.8)	10 (13.2)	54 (23.6)
Increased ≥ 20 mmHg and Diastolic Blood Pressure ≥ 100 mmHg	4 (2.6)	0	4 (1.7)
Increased ≥ 20 mmHg and Diastolic Blood Pressure < 100 mmHg	40 (26.1)	10 (13.2)	50 (21.8)

Source: MDS-001 Final CSR Table 14.3.4.2.4.d.

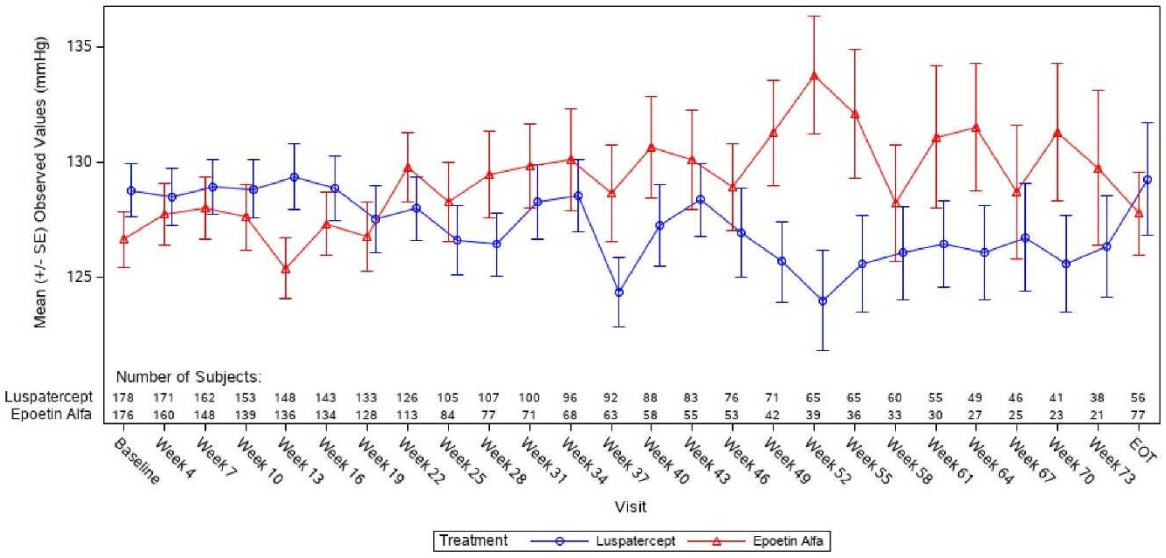
Approved v2.0

4.2 MDS-002 試験

経時的推移

収縮期血圧（平均値）は、治験薬投与開始後、Week 24 までは両群ともに大きな変動はなく、同様に推移したが、Week 24 以降、luspatercept 群は低下し、エポエチンアルファ群は上昇した（MDS-002 Interim-CSR Table 14.3.4.4.1）。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（130 mmHg 未満）で推移した（Figure 4.2-1）。

Figure 4.2-1: Mean (± SE) for Systolic Blood Pressure by Time Point (Safety Population) :MDS-002

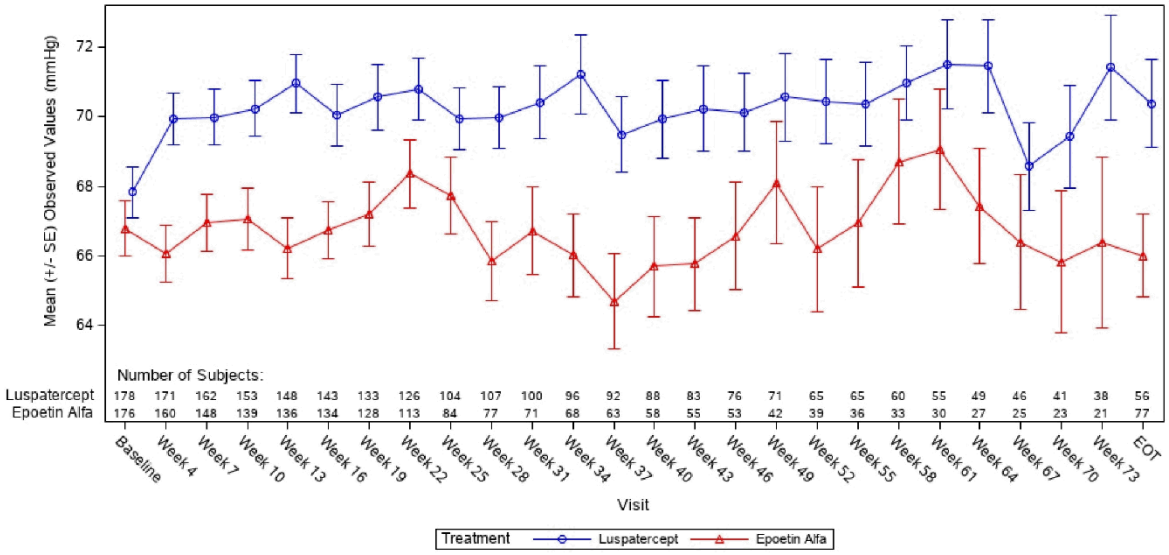


SE = Standard error, EOT = End of Treatment
Source: MDS-002 Interim-CSR Figure 14.3.4.2

拡張期血圧（平均値）は、lusptercept 群で Week 4 以降わずかに上昇したものの、その後は一定に推移した。luspatercept 群の拡張期血圧（平均値）は、試験期間を通じて、エポエチンアルファ群に比べ高かったが、臨床的に意味のある変動はみられず、正常範囲内（80 mmHg 未満）で推移した（Figure 4.2-2）。

Approved v2.0

Figure 4.2-2: **Mean (± SE) for Diastolic Blood Pressure by Time Point (Safety Population) :MDS-002**



SE = Standard error, EOT = End of Treatment
Source: MDS-002 Interim-CSR Figure 14.3.4.3

異常値に該当した被験者の割合

試験期間中に収縮期又は拡張期血圧高値に該当した被験者の割合は、群間で同程度であった（Table 4.2-1）

Table 4.2-1: **Summary of Blood Pressure (Safety Population) :MDS-002**

	Number (%) of Subjects	
	Luspatercept (N=178)	**Epoetin Alfa (N=176)**
Systolic Blood Pressure (maximum post-baseline)		
No Increase	12 (6.7)	14 (8.0)
Increased < 10 mmHg	36 (20.2)	42 (23.9)
Increased ≥ 10 mmHg and < 20 mmHg	57 (32.0)	54 (30.7)
Increased ≥ 20 mmHg	71 (39.9)	63 (35.8)
SBP ≥ 160 mmHg	28 (15.7)	18 (10.2)
SBP < 160 mmHg	43 (24.2)	45 (25.6)
Diastolic Blood Pressure (maximum post-baseline)		
No Increase	12 (6.7)	19 (10.8)
Increased < 10 mmHg	42 (23.6)	50 (28.4)
Increased ≥ 10 mmHg and < 20 mmHg	77 (43.3)	63 (35.8)

Approved v2.0

	Number (%) of Subjects	
	Luspatercept (N=178)	**Epoetin Alfa (N=176)**
Increased ≥ 20 mmHg	45 (25.3)	41 (23.3)
DBP ≥ 100 mmHg	7 (3.9)	2 (1.1)
DBP < 100 mmHg	38 (21.3)	39 (22.2)
Systolic Blood Pressure (last available assessment)		
No Increase	104 (58.4)	100 (56.8)
Increased < 10 mmHg	36 (20.2)	34 (19.3)
Increased ≥ 10 mmHg and < 20 mmHg	22 (12.4)	28 (15.9)
Increased ≥ 20 mmHg	14 (7.9)	11 (6.3)
SBP ≥160 mmHg	5 (2.8)	1 (0.6)
SBP < 160 mmHg	9 (5.1)	10 (5.7)
Diastolic Blood Pressure (last available assesssment)		
No Increase	77 (43.3)	92 (52.3)
Increased < 10 mmHg	60 (33.7)	52 (29.5)
Increased ≥ 10 mmHg and < 20 mmHg	29 (16.3)	22 (12.5)
Increased ≥ 20 mmHg	10 (5.6)	7 (4.0)
DBP ≥ 100 mmHg	0 (0.0)	0 (0.0)
DBP < 100 mmHg	10 (5.6)	7 (4.0)

Source: 1L TD ISS Table 14.3.5.1

4.3 MDS-003 試験

経時的推移

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（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.3.4.1）。

シフトテーブル

本試験に組み入れられた被験者の 66.7%（14 例）が高血圧の既往歴又は合併症を有していた（MDS-001 Primary CSR Table 14.1.2.5.1）。

ベースライン時の収縮期血圧が 120 mmHg 未満（正常値）であった被験者は、6 例（28.6%）であった。試験期間中に、収縮期血圧がベースライン時の 120 mmHg 未満（正常値）から 140 mmHg 以上に変動した被験者は 2 例（9.5%）であり、160 mmHg 以上に変動した被験者はいなかった（Table 4.3-1）。

Approved v2.0

ベースライン時の拡張期血圧が 80 mmHg 未満（正常値）であった被験者は、20 例（95.2%）であった。試験期間中に、拡張期血圧がベースライン時の 80 mmHg 未満（正常値）から 90 mmHg 以上に変動した被験者は 4 例（19.0%）であり、100 mmHg 以上に変動した被験者はいなかった（Table 4.3-2）。

なお、これらの被験者の血圧上昇は高血圧の有害事象としては報告されなかった。

Table 4.3-1: Systolic Blood Pressure - Shift from Baseline to Assessment with Highest Value (Safety Population): MDS-003

Baseline (N = 21) [a]	Post-Baseline				
	< 120 n (%)	≥ 120 to <140 n (%)	≥ 140 to <160 n (%)	≥ 160 n (%)	Total n (%)
< 120	1 (4.8)	3 (14.3)	2 (9.5)	0	6 (28.6)
≥ 120 to < 140	0	3 (14.3)	8 (38.1)	3 (14.3)	14 (66.7)
≥ 140 to < 160	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
≥ 160	0	0	0	0	0
Total	1 (4.8)	6 (28.6)	10 (47.6)	4 (19.0)	21 (100.0)

[a] Number of subjects with baseline value and at least one post-baseline value. This number was used as the denominator for calculation of percentages.
Note: Baseline value was defined as the last value measured on or before the date and time of the first dose of luspatercept. Data from unscheduled visits are included.
Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.3.3.4.4.

Table 4.3-2: Diastolic Blood Pressure - Shift from Baseline to Assessment with Highest Value (Safety Population): MDS-003

Baseline (N = 21) [a]	Post-Baseline				
	< 80 n (%)	≥ 80 to < 90 n (%)	≥ 90 to < 100 n (%)	≥ 100 n (%)	Total n (%)
< 80	7 (33.3)	9 (42.9)	4 (19.0)	0	20 (95.2)
≥ 80 to < 90	0	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
≥ 90 to < 100	0	0	0	0	0
≥ 100	0	0	0	0	0
Total	7 (33.3)	9 (42.9)	5 (23.8)	0	21 (100.0)

[a] Number of subjects with baseline value and at least one post-baseline value. This number was used as the denominator for calculation of percentages.
Note: Baseline value was defined as the last value measured on or before the date and time of the first dose of luspatercept.
Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.3.3.4.5.

Approved v2.0

異常値に該当した被験者の割合

試験期間中に、収縮期血圧高値（ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇）に該当した被験者は 11 例（52.4%）であった。このうち、収縮期血圧が 160 mmHg 以上の被験者は、4 例（19.0%）であった（Table 4.3-3）。なお、Week 48 時点で収縮期血圧がベースラインから 20 mmHg 以上上昇した被験者は 2 例（9.5%）であったが、160 mmHg 以上に変動した被験者はいなかった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.3.4.2）

試験期間中に、拡張期血圧高値（ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇）に該当した被験者は 7 例（33.3%）であったが、拡張期血圧が 100 mmHg 以上に上昇した被験者はいなかった（Table 4.3-3）。また、Week 48 時点で拡張期血圧高値がベースラインから 20 mmHg 以上上昇した被験者は 3 例（14.3%）であったが、100 mmHg 以上に変動した被験者はいなかった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.3.4.2）。

Table 4.3-3: Synolic and Dyastolic Blood Pressure: Maximum Post-Baseline Increase from Baseline (Safety Population): MDS-003

	Luspatercept (N=21)
Systolic Blood Pressure	
No Increase	1 (4.8)
Increased < 10 mmHg	3 (14.3)
Increased ≥ 10 and < 20 mmHg	6 (28.6)
Increased ≥ 20 mmHg	11 (52.4)
Increased ≥ 20 mmHg and Systolic Blood Pressure ≥ 160 mmHg	4 (19.0)
Increased ≥ 20 mmHg and Systolic Blood Pressure < 160 mmHg	7 (33.3)
Diastolic Blood Pressure	
No Increase	1 (4.8)
Increased < 10 mmHg	6 (28.6)
Increased ≥ 10 and < 20 mmHg	7 (33.3)
Increased ≥ 20 mmHg	7 (33.3)
Increased ≥ 20 mmHg and Diastolic Blood Pressure ≥ 100 mmHg	0
Increased ≥ 20 mmHg and Diastolic Blood Pressure < 100 mmHg	7 (33.3)

Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.3.3.4.3.

Approved v2.0

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

5.1.1.1 MDS-001 試験

MDS は比較的高齢で罹患する疾患である【モジュール 2.5、1.1.1 項】。本試験に組み入れられた被験者の年齢［中央値（範囲）］は、luspaterept 群で 71.0（40～95）歳、プラセボ群で 72.0（26～91）歳であった【モジュール 2.7.3、3.1.2.1 項】。64 歳以下の部分集団は、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。

年齢別の TEAE の発現頻度は、luspatercept 群の年齢区分で大きな偏りはなく、プラセボ群では、65～74 歳及び 75 歳以上に比べ、64 歳以下で低かった。群間及び部分集団間の例数に偏りがあるため、結果の解釈に留意する必要があるが、いずれの年齢区分でも、プラセボ群に比べ、luspatercept 群で特筆して高い発現頻度の TEAE は見られなかった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.10.d.）。

5.1.1.2 MDS-002 試験

本試験に組み入れられた被験者の年齢［中央値（範囲）］は、luspaterept 群で 74.0（46.0～93.0）歳、エポエチンアルファ群で 75.0（33.0～91.0）歳であった【モジュール 2.7.3、3.1.2.2 項】。年齢区分に群間で大きな偏りはなかった。64 歳以下の部分集団は、両群ともに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。

TEAE の発現割合は、いずれの群でも年齢別で大きな違いは認められなかった。luspatercept 群の重篤な TEAE 及びグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、年齢が低い集団に比べ、年齢が高い集団で高い傾向であったが、エポエチンアルファ群でも同様の傾向であった（Table 5.1.1.2-1）。また、特定の部分集団で、明らかに発現頻度が高かった事象はなかった（MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.3, Table 14.3.1.4.2, Table 14.3.1.6.1）。

Table 5.1.1.2-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Age (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept			Epoetin Alfa		
	≤ 64 (N = 27) n (%)	65 - 74 (N = 65) n (%)	≥ 75 (N = 86) n (%)	≤ 64 (N = 23) n (%)	65 - 74 (N = 64) n (%)	≥ 75 (N = 89) n (%)
Subjects with at Least One TEAE	24 (88.9)	63 (96.9)	77 (89.5)	20 (87.0)	53 (82.8)	77 (86.5)
Subjects with at Least One Serious TEAE	5 (18.5)	27 (41.5)	36 (41.9)	7 (30.4)	16 (25.0)	37 (41.6)
Subjects with at Least One NCI	10 (37.0)	39 (60.0)	48 (55.8)	7 (30.4)	24 (37.5)	44 (49.4)

Approved v2.0

	Luspatercept			Epoetin Alfa		
	≤ 64 (N = 27) n (%)	65 - 74 (N = 65) n (%)	≥ 75 (N = 86) n (%)	≤ 64 (N = 23) n (%)	65 - 74 (N = 64) n (%)	≥ 75 (N = 89) n (%)
CTCAE Grade 3/4 TEAE						

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
Source: MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.3, Table 14.3.1.4.2, Table 14.3.1.6.1

5.1.1.3 MDS-003 試験

本試験の部分集団別の TEAE の発現状況を Table 5.1.1.3-1 に要約した。本試験に組み入れられた被験者の年齢［中央値（範囲）］は、75.0（57～91）歳であった【モジュール 2.7.3、3.1.2.3 項】。

年齢別の TEAE の発現割合は、年齢区分別で大きな違いはなかった（Table 5.1.1.3-1）。また、特定の集団で明らかに発現割合が高い事象はなかった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.2.6）。

いずれの年齢区分も被験者数が少なく、特に 64 歳以下の集団は 2 例のみであるため、結果の解釈に留意する必要がある。

Table 5.1.1.3-1: Treatment-emergent Adverse Events by Subgroups (Safety Population): MDS-003

		Luspatercept n (%)
Category	**N**	**AEs Any Grade**
Total	21	20 (95.2)
By Age (years)		
≤ 64	2	2 (100.0)
65 to 74	8	8 (100.0)
≥ 75	11	10 (90.9)
By Gender		
Male	13	13 (100.0)
Female	8	7 (87.5)
By Ring Sideroblasts Status		
RS+	13	13 (100.0)
RS−	8	7 (87.5)
By Baseline Serum EPO		
≤ 200	14	13 (92.9)
> 200	7	7 (100.0)

Approved v2.0

Category	N	Luspatercept n (%) AEs Any Grade
≤ 500	17	16 (94.1)
> 500	4	4 (100.0)
By Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)		
< 60	4	4 (100.0)
60 to 90	7	6 (85.7)
> 90	10	10 (100.0)

Note: Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. The percentage indicates the number of subjects in the total number of subjects in each category.
Source: MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2.6, Table 14.3.1.2.7, Table 14.3.1.2.8, Table 14.3.1.2.9, Table 14.3.1.2.10.

5.1.2 性別

5.1.2.1 MDS-001 試験

性別の TEAE の発現割合は、いずれの群でも部分集団間で大きな偏りはなかった［luspatercept 群 男性 98.9%、女性 98.3%（以下同順）、プラセボ群 92.0%、92.3%］。luspatercept 群で、男性に比べ女性で 10%以上高かった TEAE は、悪心（14.9%、35.6%）、尿路感染（9.6%、22.0%）、上気道感染（7.4%、22.0%）、嘔吐（3.2%、18.6%）であった。同様に、プラセボ群でも、悪心（4.0%、15.4%）、尿路感染（2.0%、11.5%）、嘔吐（4.0%、11.5%）は、男性に比べて女性で発現割合が高かった（MDS-001 Final CSR Table 14.3.1.11.d.）。

5.1.2.2 MDS-002 試験

TEAE 及びグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、いずれの群でも性別で大きな違いは認められなかった。luspatercept 群の重篤な TEAE の発現割合は、女性に比べ男性で高かったが、エポエチンアルファ群でも同様の傾向であった（Table 5.1.2.2-1）。また、特定の集団で、明らかに発現頻度が高かった事象はなかった（MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.4, Table 14.3.1.4.3, Table 14.3.1.6.2）。

Table 5.1.2.2-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Gender (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept		Epoetin Alfa	
	Male N=107 n (%)	Female N=71 n (%)	Male N=89 n (%)	Female N=87 n (%)
Subjects with at Least One TEAE	101 (94.4)	63 (88.7)	81 (91.0)	69 (79.3)

Approved v2.0

	Luspatercept		Epoetin Alfa	
	Male N=107 n (%)	Female N=71 n (%)	Male N=89 n (%)	Female N=87 n (%)
Subjects with at Least One Serious TEAE	47 (43.9)	21 (29.6)	35 (39.3)	25 (28.7)
Subjects with at Least One NCI CTCAE Grade 3/4 TEAE	59 (55.1)	38 (53.5)	41 (46.1)	34 (39.1)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
Source: MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.4, Table 14.3.1.4.3, Table 14.3.1.6.2

5.1.2.3 MDS-003 試験

性別の TEAE の発現割合は、部分集団間で大きな違いはなかった（Table 5.1.1.3-1）。また、各集団でみられた事象の発現例数は 1～3 例であったため、発現した事象の解釈は困難であった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.2.7）。

5.1.3 環状鉄芽球の有無

5.1.3.1 MDS-002 試験

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（Table 5.1.3.1-1）。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。無力症はいずれの群も 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（MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.7, Table 14.3.1.4.6, 14.3.1.6.5）。

Table 5.1.3.1-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Ring Sideroblasts Status (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept		Epoetin Alfa	
	RS+ N=130 n (%)	RS- N=48 n (%)	RS+ N=126 n (%)	RS- N=49 n (%)
Subjects with at Least One TEAE	120 (92.3)	44 (91.7)	109 (86.5)	40 (81.6)
Subjects with at Least One Serious TEAE	49 (37.7)	19 (39.6)	38 (30.2)	21 (42.9)

Approved v2.0

	Luspatercept		Epoetin Alfa	
	RS+ N=130 n (%)	RS- N=48 n (%)	RS+ N=126 n (%)	RS- N=49 n (%)
Subjects with at Least One NCI CTCAE Grade 3/4 TEAE	71 (54.6)	26 (54.2)	51 (40.5)	23 (46.9)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
Source: MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.7, Table 14.3.1.4.6, Table 14.3.1.6.5

5.1.3.2 MDS-003 試験

環状鉄芽球の有無別の TEAE の発現割合は、部分集団間で大きな偏りはなかった（Table 5.1.1.3-1）。

RS-の集団に比べ RS+の集団で 3 例以上発現例数が多かった TEAE は、便秘（0 例、4 例）及び関節痛（0 例、3 例）であった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.2.8）。

5.1.3.3 RS- 2L MDS（A536-03 試験及び A536-05 試験）

本項では、A536-03 試験から A536-05 試験へ移行し、luspatercept を長期投与された 8 例の RS- 2L MDS 患者の安全性結果を以下に提示する。

A536-05 試験での 8 例の治験薬投与回数は 1 回～34 回であった（A536-05 CSR Listing 16.2.5）。試験期間中、すべての被験者で TEAE が発現した。ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 で非重篤と判定された。グレード 5 の事象は感染の 1 例（低赤血球輸血量）のみであった。本被験者は、Day 19 にウイルス性上気道感染を発現しており、Day 21 に死亡した。感染と治験薬との関連はなしと判定された。骨髄異形成症候群（PT 名）は 2 例に発現し、治験担当医師により、1 例は芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）-1 への疾患進行、残りの 1 例は、MDS-EB1 と報告された。それぞれ非重篤、重篤と判定され、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。2 例ともに、治験薬の投与を中止した。A536-05 試験の期間中に、AML への転化は報告されなかった（A536-05 Final CSR Listing 16.2.7.1）。

5.1.4 ベースラインの sEPO 値

5.1.4.1 MDS-002 試験

ベースラインの sEPO 値（≤ 200 U/L、＞ 200 U/L）別の部分集団では、200 U/L 超の集団が、200 U/L 以下の集団に比べ、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、ベースラインの sEPO 値別の 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（Table 5.1.4.1-1）。また、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（MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.8, 14.3.1.4.7, 14.3.1.6.6）。

Approved v2.0

Table 5.1.4.1-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Baseline Serum EPO (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept		Epoetin Alfa	
	<= 200 U/L N=141 n (%)	> 200 U/L N=37 n (%)	<= 200 U/L N=140 n (%)	> 200 U/L N=36 n (%)
Subjects with at Least One TEAE	130 (92.2)	34 (91.9)	120 (85.7)	30 (83.3)
Subjects with at Least One Serious TEAE	53 (37.6)	15 (40.5)	51 (36.4)	9 (25.0)
Subjects with at Least One NCI CTCAE Grade 3/4 TEAE	77 (54.6)	20 (54.1)	58 (41.4)	17 (47.2)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
Source: MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.8, 14.3.1.4.7, 14.3.1.6.6

5.1.4.2 MDS-003 試験

ベースラインの sEPO 値別の TEAE の発現割合は、部分集団間で大きな違いはなかった（Table 5.1.1.3-1）。また、特定の集団で明らかに発現割合が高い事象はなかった（MDS-003 Primary CSR Table 14.3.1.2.9）。

5.1.5 ベースラインの eGFR

5.1.5.1 MDS-002 試験

TEAE の発現割合は、いずれの群でも腎機能別［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（< 60 mL/min/1.73m^2）］で大きな違いは認められなかった。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、中等度及び軽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（Table 5.1.5.1-1）。特定の集団で、明らかに発現頻度が高かった事象はなかった（MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.9, 14.3.1.4.8, 14.3.1.6.7）。

Approved v2.0

Table 5.1.5.1-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by eGFR (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept			Epoetin Alfa		
	<60 mL/min /1.73m^2 N=47 n (%)	**60-90 mL/min /1.73m^2 N=83 n (%)**	**>90 mL/min /1.73m^2 N=48 n (%)**	**<60 mL/min /1.73m^2 N=48 n (%)**	**60-90 mL/min /1.73m^2 N=76 n (%)**	**>90 mL/min /1.73m^2 N=52 n (%)**
Subjects with at Least One TEAE	43 (91.5)	79 (95.2)	42 (87.5)	46 (95.8)	59 (77.6)	45 (86.5)
Subjects with at Least One Serious TEAE	20 (42.6)	36 (43.4)	12 (25.0)	21 (43.8)	22 (28.9)	17 (32.7)
Subjects with at Least One NCI CTCAE Grade 3/4 TEAE	31 (66.0)	47 (56.6)	19 (39.6)	29 (60.4)	31 (40.8)	15 (28.8)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
Source: MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.9, 14.3.1.4.8, 14.3.1.6.7

Approved v2.0

5.1.5.2 MDS-003 試験

腎機能（ベースラインの eGFR）別の TEAE の発現割合は、部分集団間で大きな違いはなかった。また、特定の集団で明らかに発現割合が高い事象はなかった（Table 5.1.1.3-1）。

5.2 外因性要因

5.2.1 ベースラインの赤血球輸血量（MDS-002 試験）

TEAE、重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、いずれの群もベースラインの赤血球輸血量（4 単位未満、4 単位以上）によらず大きな違いは認められなかった（Table 5.2.1-1）。また、特定の集団で、明らかに発現頻度が高かった事象はなかった（MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.6, 14.3.1.4.5, 14.3.1.6.4）。

Table 5.2.1-1: All, Serious and Grade 3/4 Treatment-emergent Adverse Events by Baseline Transfusion Burden (Safety Population): MDS-002

	Luspatercept		Epoetin Alfa	
	<4 Units N=114 n (%)	>=4 Units N=64 n (%)	<4 Units N=107 n (%)	>=4 Units N=69 n (%)
Subjects with at Least One TEAE	106 (93.0)	58 (90.6)	88 (82.2)	62 (89.9)
Subjects with at Least One Serious TEAE	42 (36.8)	26 (40.6)	36 (33.6)	24 (34.8)
Subjects with at Least One NCI CTCAE Grade 3/4 TEAE	60 (52.6)	37 (57.8)	46 (43.0)	29 (42.0)

Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
Source: MDS-002 Primary CSR Table 14.3.1.2.6, 14.3.1.4.5, 14.3.1.6.4

5.3 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

5.3.1 MDS-001 試験

MDS/MPN-RS-T 被験者集団の安全性を、MDS-001 試験の予備的解析の結果より検討した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）[3]。

本試験で、MDS/MPN-RS-T 被験者は luspaterept 群に 14 例、プラセボ群に 9 例割り付けられた。

MDS/MPN-RS-T 被験者に発現した TEAE は、浮動性めまい［luspatercept 群 7 例（50.0%）、プラセボ群 0 例、以下同順］、下痢［6 例（42.9%）、1 例（11.1%）］、悪心［6 例（42.9%）、2 例（22.2%）］、呼吸困難及び高血圧［3 例（21.4%）、0 例］、疲労［1 例（7.1%）、1 例（11.1%）］、

Approved v2.0

並びに関節痛［1 例（7.1%）、0 例］であった。Luspatercept 群の 1 例に複数回の血栓塞栓性事象（一過性脳虚血発作）が発現した。また、プラセボ群の 1 例に急性骨髄性白血病への進行が認められた。

5.3.2 MDS-002 試験

本試験で、MDS/MPN-RS-T 患者が luspatercept 群で 1 例、エポエチンアルファ群で 4 例が組み入れられた。カットオフ時点（2022 年 8 月 31 日）で 5 例全員が試験を継続しており、lupatercept 群の 1 例は Week 4 までの投与を終え、エポエチンアルファ群の 4 例は、それぞれ Week 26、Week 31、Week 49、Week 2 までの投与を終えた。各被験者の有害事象一覧を Table 5.3.2-1 に示す。有害事象は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。重篤な有害事象は、luspatercept 群で発現せず、エポエチンアルファ群で COVID-19（1 例）が発現した。なお、エポエチンアルファ群 1 例は、カットオフ時点で有害事象を発現していない。

Approved v2.0

Table 5.3.2-1: MDS/MPN-RS-T 患者の Adverse Events (Safety Population): MDS-002

Subject	Age/Sex/ Race	TEAE [a]	Preferred Term	AE Start Date/Stop Date (Study Day) [b]	AE Sev [c]	Suspected Relationship To the Study Drug [d]	Action Taken With the Drug [d]	Conmed/ Additional TX	Outcome [d]	SAE
Treatment=Luspatercept										
[redacted]	6[redacted]/M/ WHT	Y	末梢性浮腫	[redacted]20[redacted] (2)/ [redacted]20[redacted] (3)	G1	NS	DNC	Y	R	N
		Y	高血圧	[redacted]20[redacted] (15)/ Ongoing	G3	NS	DNC	N	NR	N
Treatment=Epoetin Alfa										
[redacted]	7[redacted]/M/ WHT	Y	高血圧	[redacted]20[redacted] (152)/ Ongoing	G2	NS	DNC	Y	NR	N
		Y	洞性頻脈	[redacted]20[redacted] (152)/ Ongoing	G2	NS	DNC	Y	NR	N
[redacted]	5[redacted]/M/ WHT	N	2 型糖尿病	[redacted]20[redacted] (-29)/ Ongoing	G3	NS	DNC	Y	NR	N
		Y	四肢痛	[redacted]20[redacted] (19)/ [redacted]20[redacted] (25)	G1	NS	DNC	N	R	N
		Y	背部痛	[redacted]20[redacted] (59)/ Ongoing	G1	NS	DNC	Y	NR	N
		Y	COVID-19	[redacted]20[redacted] (265)/ [redacted]20[redacted] (272)	G1	NS	Int	N	R	Y
[redacted]	7[redacted]/F/ WHT	Y	関節痛	[redacted]20[redacted] (6)/ Ongoing	G1	NS	DNC	N	RING	N

Sex: M = Male, F = Female; Race: WHT = White, Y = Yes, N = No; SAE = Serious Adverse Event.

[a] Treatment-emergent adverse events include adverse events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

[b] Study day = target date - first dose date of IP + 1 if target date is on or after first dose date of IP, study day = target date - first dose date of IP if target date is before first dose date of IP.

[c] Graded according to the NCI CTCAE version 4.03.

Approved v2.0

[d] NS = Not Suspected, DNC = Dose Not Changed, Int = Dose Interrupted, NR = Not Recovered/Not Resolved, R = Recovered/Resolved, RING = Recovering/Resolving.
MedDRA version 25.0.
Source: MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.4.2、Listing 16.2.7.1.

5.3.3 MDS-003 試験

本試験では、MDS/MPN-RS-T 患者は組み入れられなかった。

5.4 日本人部分集団（MDS-002 試験）

MDS-002 試験の日本人部分集団の被験者の内訳は【モジュール 2.7.3、3.3.4 項】に示す。

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）が組み入れられた。治験薬が 1 回以上投与された 20 例全員が安全性解析対象集団に含まれた（MDS-002 Interim-JP Table 14.1.2）。

日本人部分集団の治験薬投与期間［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（MDS-002 Interim-JP Table 14.1.14）。

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［lusptercept 群 6 例（85.7%）、エポエチンアルファ群 9 例（69.2%）］。重篤な TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE、投与中止に至った TEAE、並びに休薬に至った TEAE の発現例数は群間で同程度であった。いずれの群も治験薬の減量に至った TEAE は発現しなかった。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（Table 5.4-1）。

Table 5.4-1: Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Japan Subjects) (Safety Population): MDS-002

	Number (%) of Subjects	
Subjects With at Least 1:	**Luspatercept (N = 7)**	**Epoetin Alfa (N = 13)**
TEAE	6 (85.7)	9 (69.2)
Serious TEAE	2 (28.6)	3 (23.1)
NCI CTCAE Grade 3 or 4 TEAE	3 (42.9)	3 (23.1)
TEAE Leading to Study Drug Withdrawn	2 (28.6)	0 (0.0)
TEAE Leading to Dose Interruption	1 (14.3)	1 (7.7)
TEAE Leading to Dose Reduction	0 (0.0)	0 (0.0)
NCI CTCAE Grade 5 TEAE	0 (0.0)	1 (7.7)

AE = adverse event; IP = investigational product; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Treatment-emergent AEs included AEs that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. The NCI CTCAE Version 4.03 was used.
Source: MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.1.

Approved v2.0

luspatercept 群で 2 例以上に発現した TEAE はなかった。エポエチンアルファ群で 2 例以上に発現した TEAE は、悪心（3 例）、挫傷、肺炎、上気道感染、高尿酸血症（各 2 例）であった。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（MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.6、Table 14.3.1.7）。グレード 5 の TEAE は luspatercept 群で報告されず、エポエチンアルファ群で 1 例（栄養障害）に報告された（MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.8）。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（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.1）。

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（MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.4、Listing 16.2.7.2）。すべての重篤な TEAE は、治験薬との関連なしと判定された（MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.5）。

治験薬の投与中止に至った TEAE 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）であった。いずれの事象もカットオフ時点で未消失であった。また、治験薬との関連なしと判定された（MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.12、MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.7.1）。

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。咳嗽を除き、すべての事象が消失した。いずれの事象も、治験薬との関連なしと判定された（MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.10、Listing 16.2.7.5.2）。

注目すべき有害事象では、前癌状態が各群 1 例（PT 名：骨髄異形成症候群）に発現した（Table 5.4-2）。各事象は、治験担当医師により高リスク MDS への進行（luspatercept 群）、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（MDS-002 Interim-JP Listing 16.2.7.5.2）。その他の注目すべき有害事象は、luspatercept 群で発現せず、エポエチンアルファ群で無力症、注射部位反応型の免疫原性反応、腎障害（各 1 例）が発現した。いずれの群でも、急性骨髄性白血病は発現しなかった（MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.2）。

以上、日本人部分集団の安全性成績は全体集団の安全性と大きく異なることはなく、日本人部分集団で特異的に発現した事象はなかった。

Approved v2.0

Table 5.4-2: Summary of Treatment-emergent Events of Interest (Japanese Subjects) (Safety Population): MDS-002

	Number (%) of Subjects	
Subjects With at Least 1:	**Luspatercept (N = 7)**	**Epoetin Alfa (N = 13)**
前癌状態	1 (14.3)	1 (7.7)
無力症	0 (0.0)	1 (7.7)
注射部位反応型の免疫原性反応	0 (0.0)	1 (7.7)
腎障害	0 (0.0)	1 (7.7)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症型の免疫原性反応	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)
髄外造血巣	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = adverse event; IP = investigational product; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Treatment-emergent AEs included AEs that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those Serious TEAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Treatment-emergent EOI categories used either MedDRA version 25.0 SMQ or sub-SMQ or SOC or high-level terms or list of preferred terms. EOI categories are listed in descending order of frequency based on the Luspatercept column. A subject is counted only once for multiple events within each EOI category.
Source: MDS-002 Interim-JP Table 14.3.1.16.1.

5.5 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 妊娠及び授乳時の使用

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。また、妊娠中及び授乳中の女性に対する luspatercept の安全性を検討する臨床試験は実施していない。各試験のデータカットオフ日時点で、luspatercept の臨床試験に参加した女性被験者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。

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 2.6.4、3.2 項】。これらの結果か

Approved v2.0

ら、luspatercept は胎児に有害な影響を及ぼす可能性があり、妊娠可能な女性への投与は注意しなければならない。また、luspatercept は妊娠中又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましいと考えられる。

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】。

5.7 過量投与

MDS-001、MDS-002 及び MDS-003 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 試験では、2 例の被験者で各 1 回の過量投与が認められたが、過量投与による有害事象は報告されなかった。これらの被験者はそれぞれ 155.0 mg（予定用量：140.0 mg）及び 80.0 mg（予定用量：71.0 mg）を単回投与されたため、投与用量は規定用量より約 11～13%高かった（MDS-001 Final CSR Listing 16.2.5.2.d）。

MDS-002 試験では、2 例の被験者で各 1 回の過量投与が認められた（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.5.2.1）。それぞれ 93 mg、1.1 mg/kg（予定用量：1 mg/kg）及び 75 mg、1.14 mg/kg（予定用量：1 mg/kg）を単回投与されたため、投与量は規定用量より約 10～14%高かった。そのうち、75 mg を投与された被験者は頭痛を発現した。頭痛は Day 4 に発現し、治験薬との関連ありと判定されたが、Day 6 には消失した（MDS-002 Interim CSR Listing 16.2.5.2.1、Listing 16.2.7.1）。

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（MDS-003 Primary CSR Listing 16.2.5.2）。

5.8 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。

5.9 離脱症状及び反跳現象

luspatercept の平均半減期は MDS 患者で 9～15 日であり、有害事象の追跡調査期間は治験薬の最終投与日の 42 日後までであったため、臨床試験では離脱症状及び反跳現象は検討されなかった。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ていない。

5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。2.1.2.2 項で示した通り、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おり、自動車運転又は機械操作などに影響する可能性がある。

Approved v2.0

6 市販後データ

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 リスクの環状鉄芽球を伴う MDS（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。

7 付録

該当なし

8 参考文献

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

[2] 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.

[3] 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.

Approved v2.0

1 参考文献

引用した参考文献は、各モジュールの参考文献の項にそれぞれ記載した。

Approved v1.0

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験

該当なし

3 臨床薬物動態（PK）試験

3.1 A536-02 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.1.1）

3.1.1 試験の標題

A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of ACE-536 in Healthy Postmenopausal Women【A536-02 CSR, Synopsis】

3.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.1.3 試験期間

試験開始日：2011 年 9 月 6 日

試験終了日：2012 年 9 月 5 日

3.1.4 試験の相

第 1 相

3.1.5 目的

3.1.5.1 主要目的

- 閉経後の健康女性を対象に luspatercept 用量漸増反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する

3.1.5.2 副次目的

- luspatercept を用量漸増反復皮下（SC）投与したときの薬物動態（PK）パラメータを評価する
- luspatercept を用量漸増反復 SC 投与したときの薬力学（PD）を評価する

3.1.6 試験デザイン

本試験は、閉経後の健康女性を対象に luspatercept の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 1 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増試験であった。試験期間は、スクリーニング期：4 週間、投与期：8 週間、投与後の追跡調査期：10 週間を含め、計約 22 週間であった。各コホートで被験者 8 例を luspatercept（6 例）又はプラセボ（2 例）のいずれかにランダム化した。

Approved v2.0

治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング評価を実施後、組入れ基準を満たした被験者を登録し、Day 1 に治験薬（luspatercept 又はプラセボ）の投与を開始した。

治験薬は Day 1 及び Day 15 に計 2 回 SC 投与することとした。luspatercept は、コホート 1～5 でそれぞれ 0.0625 mg/kg、0.125 mg/kg、0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 及び 0.75 mg/kg を投与する計画であった。

3.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 40 例

解析時：32 例が登録され、24 例に luspatercept、8 例にプラセボを投与した。

3.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

スクリーニング時及び Day 1 のヘモグロビン（Hgb）値が 11.0 g/dL 以上 14.5 g/dL 以下で、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しない閉経後の女性を本試験に適格とした。

3.1.9 治験薬及び投与方法

3.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

3.1.6 項を参照

3.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

3.1.6 項を参照

3.1.10 評価項目

3.1.10.1 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、凝固検査、鉄検査及び電気泳動検査）、バイタルサイン、注射部位反応及び心電図により評価した。

3.1.10.2 薬物動態

luspatercept の PK パラメータは、標準的なノンコンパートメント解析及びコンパートメント解析により算出した。
主な PK パラメータ：AUC、Cmax、Tmax、T-HALF、CL/F 及び Vz/F

3.1.10.3 薬力学

PD バイオマーカー：ヘプシジン、エリスロポエチン（EPO）、骨型アルカリフォスファターゼ（BSAP）、プラスミノゲンアクチベータインヒビター1（PAI-1）、C 末端テロペプチド（CTX）及び脳性 B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）

Approved v2.0

3.1.11 統計手法

3.1.11.1 被験者数の設定

異なる 5 つの用量レベルに対し、合計約 40 例を登録することとした。この被験者数は実施可能性に基づく臨床的判断により決定した。なお用量漸増反復投与試験では、一般的に実薬 6 例及びプラセボ 2 例からなるコホートが用いられる。

3.1.11.2 安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 14.1 を用いてコード化し、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類し、用量群ごとに要約した。有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサインの記述統計量を示し、一覧表を作成した。臨床検査値、心電図及びバイタルサインはベースラインからの変化量を算出した。また臨床検査値についてはシフトテーブルを作成し、心電図についてはカテゴリカル解析を行った。

3.1.11.3 薬物動態

ノンコンパートメント解析及びコンパートメント解析により算出した PK パラメータを、用量群別に要約した。

3.1.11.4 薬力学

PD バイオマーカーは、要約表及び一覧表を作成した。

3.1.12 結果

3.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

計 32 例（luspatercept 投与：24 例、プラセボ投与：8 例）を登録し、全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

コホート 1（0.0625 mg/kg 投与）では、すべての被験者に luspatercept 又はプラセボが 2 回投与された。コホート 2（0.125 mg/kg 投与）では、FDA によるクリニカルホールドの結果 8 例すべてに 2 回目が投与されなかった。その後、当該用量について追加コホート（コホート 2A）での 2 回投与が再度検討され、血圧上昇のため 2 回目が投与されなかった luspatercept 投与の 1 例を除き、残る 7 例は 2 回目が投与された。コホート 3（0.25 mg/kg 投与）では、luspatercept 投与の 5 例に 2 回目が投与されなかった。その理由の内訳は、Day 1 から 1 g/dL 以上の Hgb 値上昇が 4 例、及び有害事象（丘疹性皮疹）が 1 例であった。

<u>ベースライン及び人口統計学的特性</u>

32 例の女性被験者のうち、28 例が白人、2 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、2 例がアメリカ先住民／アラスカ先住民であった。全被験者の平均年齢は 59.4 歳（範囲：49～71 歳）、平均体重は

Approved v2.0

68.8 kg（範囲：52.9～84.1 kg）、平均身長は 162.6 cm（範囲：151～175 cm）、平均 BMI は 26.1 kg/m^2（範囲：20.9～31.6 kg/m^2）であった。Hgb 値の平均値は、スクリーニング時で 13.3 g/dL、Day -1 で 13.2 g/dL であった（基準範囲：12.1～15.4 g/dL）。

3.1.12.2 安全性

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現により試験を中止した被験者はいなかったが、コホート 3（0.25 mg/kg×2）の luspatercept 投与 1 例は軽度の丘疹性皮疹が発現したため、2 回目の投与を行わなかった。コホート 3 で Hgb 値の上昇が認められた luspatercept 投与 4 例、及びコホート 2A（0.125 mg/kg×2）で血圧逸脱が認められた luspatercept 投与 1 例は、治験実施計画書の規定に従って 2 回目の投与を行わなかった。またコホート 2（0.125 mg/kg×1）の 1 例に 2 件の好中球数減少の有害事象が認められた。

22 例（69%）に計 71 件の TEAE が報告された。TEAE の発現割合はプラセボを含め用量群間で同程度であった。最も多く報告された事象は頭痛で、7 例（22%）に報告された。その他の事象はすべて 3 例以下（9%以下）の報告であった。重症度は、59 件が軽度、12 件が中等度と判断された。治験薬との因果関係は、31 件が関連なし（unrelated）、26 件が関連ないらしい（unlikely related）、8 件が関連あるかもしれない（possibly related）、6 件が多分関連あり（probably related）と判断された。注射部位反応の報告は全体的にごくわずかであった。

ヘモグロビン A 及び S について基準範囲外の値が一部の被験者に認められたが、全体として、投与に関連して血液学的検査値に明確な傾向は認められなかった。その他の臨床検査値異常については、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、凝固検査及び鉄検査で特記すべき傾向は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン又は心電図の評価において、特記すべき所見は認められなかった。

3.1.12.3 薬物動態

ノンコンパートメント解析の結果、初回投与後の luspatercept の Cmax 及び AUC(0-14d)は、0.0625 mg/kg から 0.25 mg/kg の投与量の範囲で概ね用量比例性を示した。Tmax の平均値は 7.8～11.2 日、T-HALF の平均値は 14.9～18.2 日であった。

3.1.12.4 薬力学

PD 評価では、luspatercept 投与 0.125 mg/kg で Hgb 値の上昇が認められ、0.25 mg/kg ではより持続的な上昇が認められた。また Hgb、EPO 及び網状赤血球数のベースラインからの変化量は、プラセボと比較して luspatercept 投与例で増加が認められた。ヘプシジン、PAI-1、CTX 及び BSAP のバイオマーカー解析では、投与に関連した顕著な傾向は認められなかった。0.25 mg/kg で血清中卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度にわずかな減少が認められた。

Approved v2.0

3.1.13 結論

安全性

閉経後の健康女性被験者において、0.25 mg/kg までの用量で luspatercept の忍容性は良好であった。

薬物動態

初回投与後の Cmax 及び AUC(0-14d)は、0.0625 mg/kg から 0.25 mg/kg の範囲で概ね用量比例性を示した。Tmax の平均値は 7.8～11.2 日、T-HALF の平均値は 14.9～18.2 日であった。

薬力学

PD 評価では、0.125 mg/kg で Hgb 値の上昇が認められ、0.25 mg/kg ではより持続的な傾向が認められた。luspatercept 0.125 mg/kg 及び 0.25 mg/kg の用量群では、網状赤血球数及び EPO 値のわずかな増加が見られた。

4 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

5 有効性及び安全性試験

5.1 MDS-001 試験（評価資料：モジュール 5.3.5.1.1）

5.1.1 試験の標題

A Phase 3, Double-blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes in Subjects with Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions 【MDS-001 Final CSR, Synopsis】

5.1.2 治験実施施設及び地域

11 ヵ国（ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、トルコ、英国、米国）の 65 施設

5.1.3 試験期間

試験開始日：2016 年 2 月 9 日

試験終了日：2020 年 11 月 26 日

5.1.4 試験の相

第 3 相

Approved v2.0

5.1.5 目的

5.1.5.1 主要目的

- 赤血球輸血を必要とする環状鉄芽球を有する患者を対象に、国際予後判定システム改訂版（IPSS-R）で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの骨髄異形成症候群（MDS）による貧血の治療として、luspatercept の赤血球輸血非依存性（RBC-TI）をプラセボを対照として評価する

5.1.5.2 副次目的

- luspatercept の安全性及び忍容性をプラセボと比較する
- 赤血球輸血量の減少、ヘモグロビン（Hgb）値の上昇、RBC-TI 持続期間、健康関連生活の質（HRQoL）［European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ-C30）］の改善、好中球数の増加、血小板数の増加、血清フェリチン値の減少、鉄キレート療法使用の減少、及び RBC-TI までの期間について、luspatercept をプラセボと比較する
- MDS 患者での luspatercept の母集団薬物動態（PPK）及び曝露－反応（E-R）関係を評価する

5.1.6 試験デザイン

本試験は、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 にリスク分類される MDS 患者を対象に、luspatercept の有効性及び安全性をプラセボと比較する第 3 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同試験であった。

本試験は、スクリーニング期、二重盲検下の治療期（主要期及び継続投与期）及び投与後の追跡調査期から構成された。

スクリーニング期中に、中央判定での骨髄穿刺液塗抹標本及び生検標本、末梢血塗抹標本、並びに細胞遺伝学的解析に基づき、WHO 分類又は French-American-British（FAB）分類に従って MDS の診断を確認するとともに、ベースラインの IPSS-R リスク分類を判定した。

被験者は（1）ベースライン時の赤血球輸血量［8 週間あたり 6 単位以上 vs 6 単位未満（ランダム化直前の連続する 8 週間 2 回の平均値に基づく）］及び（2）ベースライン時の IPSS-R スコア（Very Low 又は Low vs Intermediate）に基づいて層別化し、2:1 の比で luspatercept 群［開始用量 1 mg/kg で 3 週間間隔（Q3W）で皮下（SC）投与］又はプラセボ群（実薬群と同様に Q3W で SC 投与）にランダムに割り付けられた。luspatercept 群では、治験実施計画書の規定に基づき、1.33 又は 1.75 mg/kg まで漸増するか、0.8、0.6 又は 0.45 mg/kg に減量可能とした。

被験者は、二重盲検下の治療期の主要期中、治験薬投与の継続を許容できない毒性を発現、同意撤回又はその他の投与中止基準に該当しない限り、少なくとも 24 週間治験薬の投与を受けた。

Week 25 に国際ワーキンググループ（IWG）の MDS の基準に基づき、臨床効果（例：赤血球輸血量のベースラインからの減少又は Hgb 値のベースラインからの上昇）及び疾患進行の有無を評価し、

Approved v2.0

その結果に基づき、被験者は治験薬の投与を中止（投与後の追跡調査期に移行）するか、二重盲検下で投与を継続（継続投与期に移行）することとした。

Week 25 の MDS 疾患評価後、投与継続の基準を満たした被験者は、許容できない毒性を発現、IWG-MDS の基準に基づく疾患進行、同意撤回又はその他の中止基準に該当しない限り、二重盲検下で投与を継続した（継続投与期）。治験担当医師は、被験者が治験薬の投与を中止するまで、8 サイクル（約 24 週）ごとに MDS 疾患評価を繰り返した。

輸血データは、治験薬の最終投与後 16 週又は投与終了来院（いずれか遅い方）まで継続して収集した。投与後の追跡調査期では、被験者が本試験を中止するか、長期安全性追跡調査試験（ACE-536-LTFU-001 試験、以下 LTFU-001 試験）に登録された場合を除き、治験薬の最終投与日から少なくとも 3 年間、全生存期間（OS）、急性骨髄性白血病（AML）への移行、他の悪性腫瘍／前癌状態及びその後の MDS 治療に関するデータを収集した。

5.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：210 例

解析時：229 例（ランダム化され治験薬を投与された被験者：luspatercept 群 153 例、プラセボ群 76 例）

5.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下を満たす患者を対象とした。

- IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに該当し、WHO/FAB 分類に基づき MDS の診断が確認されており、かつ（1）骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%以上、又は SF3B1 変異を有する場合は 5%以上（15%未満）、（2）骨髄内の芽球が 5%未満、（3）末梢血白血球数が 13,000/μL 未満である。
- 赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による前治療に対して不応（単剤又は併用の ESA 治療が無効又は効果が持続しない）、不耐容（単剤又は併用の ESA 治療開始後に不耐容又は有害事象により中止）又は不適格［内因性血清エリスロポエチン（EPO）値>200 U/L］の患者で、ESA はランダム化の少なくとも 4 週間前に投与を中止している。
- ランダム化前の 16 週間に 8 週間あたり 2 単位以上の赤血球輸血を必要とし、赤血球輸血時又は実施前 7 日以内の Hgb 値が 10.0 g/dL 以下で、ランダム化前の 16 週間に赤血球輸血を受けていない期間が連続 56 日間未満である。

原疾患である MDS に対する疾患修飾薬（例：レナリドミド、DNA メチル化阻害薬又は免疫抑制療法）、luspatercept 又は sotatercept による前治療を受けた患者、続発性 MDS、del(5q)細胞遺伝学的異常を伴う MDS 又は AML の既往歴を有する患者は除外した。

Approved v2.0

5.1.9 治験薬及び投与方法

5.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

5.1.6 項を参照

5.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

5.1.6 項を参照

5.1.10 評価項目

5.1.10.1 有効性

主要評価項目

- 8 週間以上の RBC-TI：Week 1 から Week 24 までの期間で、8 週間（連続 56 日間）にわたり赤血球輸血を受けなかった被験者の割合

重要な副次評価項目

- 12 週間以上の RBC-TI：Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間で、12 週間（連続 84 日間）にわたり赤血球輸血を受けなかった被験者の割合

その他の副次評価項目

- Week 1 から Week 48 までの期間の、8 週間以上の RBC-TI
- Week 9 から Week 24 まで及び Week 33 から Week 48 までの期間で、規定された 16 週間に輸血された総赤血球単位数の平均変化量
- Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間の、血液学的改善-赤血球反応（HI-E）［IWG 2006 基準に基づく改訂版 HI-E（mHI-E）を使用］
- Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間で、8 週間（連続 56 日間）にわたり赤血球輸血を受けることなく平均 Hgb 値が 1 g/dL 以上の上昇
- Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間で、8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の最長 RBC-TI 持続期間
- OS：ランダム化された日付から死亡（理由を問わず）までの期間
- Week 1 から Week 48 まで及びベースラインから投与終了時までの、EORTC QLQ-C30 スコアの変化量
- Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間の、8 週間（連続 56 日間）の血液学的改善-好中球反応（HI-N）
- Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間の、8 週間（連続 56 日間）の血液学的改善-血小板反応（HI-P）
- Week 9 から Week 24 まで及び Week 33 から Week 48 までの期間の、血清フェリチン値の平均減少量
- Week 9 から Week 24 まで及び Week 33 から Week 48 までの期間の、鉄キレート療法使用の平均減少量

Approved v2.0

- Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間の、8 週間以上の RBC-TI 達成までの期間

5.1.10.2 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見等により評価した。また注目すべき有害事象として悪性腫瘍及び前癌状態を評価した。

5.1.10.3 薬物動態

- luspatercept の薬物動態（PK）及びその変動を特徴づけるための PPK 解析
- 有効性の主要評価項目、注目すべき有害事象及び特定の副次評価項目に関する E-R 解析

5.1.11 統計手法

5.1.11.1 被験者数の設定

治療反応割合（luspatercept 群：0.30、プラセボ群：0.10）の差を 90%の検出力で検出するために必要な被験者数は合計 210 例（luspatercept 群 140 例、プラセボ群 70 例）と算出された。被験者数の算出は、片側 α 水準 0.025、併合した分散推定値を用いた割合の差の検定統計量、及び 10%の脱落率に基づいて行った。

5.1.11.2 有効性

複数の評価項目について仮説検定を行うため、全体の第 1 種過誤率を制御する目的で逐次的なゲートキーピング法を用いた。有効性の主要評価項目は片側有意水準 0.025 で検定し、有効性の主要評価項目で luspatercept の優越性が示された場合は、次の重要な副次評価項目を片側有意水準 0.025 で検定した。

有効性の主要評価項目の RBC-TI は、二重盲検下の治療期の主要期（最初の 24 週間）の間で連続 56 日間（8 週間）赤血球輸血を受けていない被験者（レスポンダー）の割合と定義した。Week 24 までに 56 日間以上の RBC-TI を達成しなかった被験者はノンレスポンダーとした。有効性の主解析は、intent to treat（ITT）集団とし、レスポンダー数を ITT 集団（レスポンダー＋ノンレスポンダー）の被験者数で除して算出した。また、luspatercept 群及びプラセボ群にランダム化された被験者において、治療反応割合を算出した。

Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い、有意水準は片側 0.025 として、ベースライン時の平均赤血球輸血量（8 週間あたりの赤血球輸血量が 6 単位以上 vs 6 単位未満）及びベースライン時の IPSS-R スコア（Very Low 又は Low vs Intermediate）で層別化し、治療反応割合の群間差を検定した。

層別化 CMH カイ二乗検定の p 値が 0.025 未満の場合、RBC-TI を達成した被験者の割合が 2 投与群間で等しいとする帰無仮説は棄却され、luspatercept 群における真の治療反応割合はプラセボ群よりも高いことが示される。

Approved v2.0

重要な副次評価項目である Week 1 から Week 48 まで及び Week 1 から Week 24 までの期間で、12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は、主要評価項目と同様に CMH 検定を用いて検定した。

その他の副次評価項目は、特に記載のない限り、ITT 集団を対象に記述的に解析した。Kaplan-Meier 法を用いて、副次評価項目のイベント発生までの期間を推定した。カテゴリ変数の記述には、計数及び割合を用いた。

5.1.11.3 安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.0 を用いてコード化した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に要約した。死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE；version 4.0）グレード別（全グレード及びグレード 3 又は 4）TEAE、治験薬と関連のある TEAE をそれぞれ要約した。

臨床検査値を投与群別に記述的に要約した。臨床的に重要な血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常は、投与群別に NCI CTCAE（version 4.03）に従って一覧を作成し、要約した。

身体所見及びバイタルサインは、測定時点ごとに被験者別に一覧を作成した。バイタルサインの記述統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を投与群別に要約した。

5.1.11.4 薬物動態

本試験及び他の試験から得られた luspatercept 濃度データを併合し、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析を実施した。luspatercept の PK パラメータに影響を及ぼす可能性のある共変量として、被験者別因子（人口統計学的特性、ベースライン特性、臓器機能のマーカー、抗薬物抗体等）を探索的に用いた。最終的な PPK モデルを用いて、PK パラメータの個別のベイズ推定値を得た。これらの個々のパラメータ推定値を用いて、各被験者の luspatercept の適切な曝露指標（AUC、Cmax、他の曝露指標）を算出した。

5.1.12 結果

本試験は、すべての被験者で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った。これらの有効性及び PK については、データカットオフ日：2018 年 5 月 8 日の解析結果を示した。それ以外（その他の有効性及びすべての安全性）については、すべての被験者（早期中止又は LTFU-001 試験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［最終被験者の最終来院（LSLV）時：2020 年 11 月 26 日］までの追跡調査の結果を示した。

5.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

計 290 例をスクリーニングし、このうち 229 例を 2:1 の比で luspatercept 群（153 例）又はプラセボ群（76 例）にランダム化した。

Approved v2.0

全被験者の 85%超（luspatercept 群 83.7%、プラセボ群 89.5%、以下同順）が二重盲検下の治療期の主要期（24 週間投与）を完了した。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% vs 15.8%）。

LSLV 時点で、すべての被験者が本試験の投与を中止していた。治験薬の投与中止の主な理由は効果不十分であり、その割合はプラセボ群よりも luspatercept 群の方が低かった（48.4% vs 65.8%）。被験者の同意撤回による投与中止の割合は、luspatercept 群とプラセボ群で同程度であった（11.8% vs 13.2%）。有害事象及び疾患進行（AML への移行又は高リスク MDS への進行）による投与中止の割合は、それぞれ luspatercept 群で 10.5%及び 5.2%、プラセボ群で 5.3%及び 2.6%であった。

計 16 例［luspatercept 群 4/153 例（2.6%）、プラセボ群 12/76 例（15.8%）］が試験を完了し、213 例［luspatercept 群 149/153 例（97.4%）、プラセボ群 64/76 例（84.2%）］が試験を中止した。試験中止の主な理由は、LTFU-001 試験への移行（luspatercept 群 34.0%、プラセボ群 27.6%、以下同順）、死亡（29.4%、31.6%）、被験者の同意撤回（22.9%、17.1%）、追跡不能（3.3%、1.3%）及びその他（7.8%、6.6%）であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ベースライン時の人口統計学的特性は、投与群間で概ね均衡がとれていた。全被験者の年齢の中央値は 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。被験者の半数以上（62.9%）は男性であった。ベースライン時の体重及び BMI の中央値はそれぞれ 76.0 kg（範囲：46～153 kg）及び 26.6 kg/m^2（範囲：17～48 kg/m^2）であった。

ベースライン時の疾患特性についても、MDS の初回診断からの期間の中央値（luspatercept 群：44.0 ヵ月、プラセボ群：36.1 ヵ月）及び ECOG スコア 2 の割合（luspatercept 群：5.2%、プラセボ群：14.5%）を除き、投与群間で概ね均衡がとれていた。

5.1.12.2 有効性

主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成し、luspatercept 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある RBC-TI を達成した。

- Week 1 から Week 24 までの期間で、8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は luspatercept 群 37.91%及びプラセボ群 13.16%であった；p＜0.0001
- Week 1 から Week 24 までの期間で、12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は luspatercept 群 28.10%及びプラセボ群 7.89%であった；p=0.0002
- Week 1 から Week 48 までの期間で、12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は luspatercept 群 33.33%及びプラセボ群 11.84%であった；p=0.0003

その他の副次評価項目においても luspatercept の臨床的ベネフィットが認められた。

Approved v2.0

Week 1 から Week 48 までの期間で 8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合は、luspatercept 群の方がプラセボ群より高かった（45.10% vs 15.79%；名目上の p＜0.0001）。

8 週間以上の RBC-TI を達成するまでの期間は Week 1 から Week 24 までで中央値 1.0 日、Week 1 から Week 48 までで中央値 2.0 日であり、luspatercept の速やかな反応が見られた。

Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までのいずれの期間においても、レスポンダーにおける RBC-TI 持続期間の中央値は 30.6 週間であり、luspatercept の効果は持続的であった。

Hgb 値の 1.0 g/dL 以上の上昇率は Week 1 から Week 24 まで（luspatercept 群 35.3% vs プラセボ群 7.9%、以下同順；名目上の p＜0.0001）及び Week 1 から Week 48 まで（41.2% vs 10.5%；名目上の p＜0.0001）で luspatercept 群において高かった。luspatercept 群では、規定された 16 週間での赤血球輸血量の中央値は、ベースライン時の 10.0 単位から、主要期中（Week 9 から Week 24 の間に評価）に 6.0 単位に減少し、継続投与期中（Week 33 から Week 48 の間に評価）に 4.0 単位に減少した。一方、プラセボ群では、赤血球輸血量の中央値は、ベースライン時の 10.0 単位から主要期（Week 9 から Week 24）には 12.0 単位に増加し、継続投与期（Week 33 から Week 48）には 7.5 単位に減少した。ただし継続投与期への移行は、Week 25 時点で疾患進行が認められなかった被験者や、臨床的効果が認められた被験者に限定されているため、結果の解釈には注意が必要である。

mHI-E は、Week 1 から Week 24 までの期間で、luspatercept 群の 52.9%及びプラセボ群の 11.8%が達成し（名目上の p＜0.0001）、Week 1 から Week 48 までの期間でも同様であった（58.8% vs 17.1%；名目上の p＜0.0001）。

LSLV までの OS のイベント発生数は、luspatercept 群で 45 例（29.4%）及びプラセボ群で 24 例（31.6%）であり、追跡期間の中央値は両投与群で約 34 ヵ月であった。luspatercept 群のプラセボ群に対する OS のハザード比（Kaplan-Meier 法で推定）は、0.986（95%信頼区間：0.595, 1.636）で、OS の中央値は luspatercept 群で 46.0 ヵ月、プラセボ群では推定できなかった。

主要評価項目、重要な副次評価項目及び mHI-E に関するサブグループ解析では、すべてのサブグループでプラセボ群よりも luspatercept 群で高い効果を示した。

本試験の対象集団では、一般的な集団と比較してベースライン時の HRQoL が低下していた。主な HRQoL 解析では、投与群にかかわらず主要期（Week 24 まで）を通じて全体的に HRQoL が維持され、Week 25 以降は luspatercept 群の被験者で HRQoL が長期にわたり維持された。全体として、luspatercept 群はプラセボ群と比較して RBC-TI を達成した被験者が有意に多く、HRQoL 解析の結果からも、投与期間を通して HRQoL が維持されたことが示唆された。

5.1.12.3 安全性

ランダム化されたすべての被験者が 1 回以上の治験薬の投与を受けた。LSLV 時点で、luspatercept 群の曝露期間の中央値はプラセボ群の約 2 倍であり［50.9 週間（17 回投与）vs 24.0 週間（8 回投与）］、

Approved v2.0

その理由は Week 25 の継続投与期に移行した被験者数が luspatercept 群で多かったためと考えられる（5.1.12.1 項）。累積投与量の中央値は、luspatercept 群で 1812.0 mg、プラセボ群で 920.5 mg であった。

TEAE は、luspatercept 群で 98.7%及びプラセボ群で 92.1%に報告された。用量漸増と TEAE の発現割合に明らかな傾向は認められなかった。年齢別及び性別の部分集団解析では、TEAE の発現割合は両群間で概ね同程度であった。

luspatercept 群の 5%以上に報告され、プラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった TEAE は、疲労、下痢、無力症、末梢性浮腫、背部痛、咳嗽、浮動性めまい、悪心、呼吸困難、転倒、頭痛、便秘、尿路感染、気管支炎、上気道感染、上咽頭炎、食欲減退、鼻出血、上腹部痛、高尿酸血症、回転性めまい、インフルエンザ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、錯乱状態、高カリウム血症、失神、良性前立腺肥大症及び頻脈であった。総曝露期間で調整した発現頻度が luspatercept 群でプラセボ群より 100 人年あたり 5 件以上高かった TEAE は、下痢、浮動性めまい、悪心、気管支炎、回転性めまい及びインフルエンザであった。

luspatercept 群でよくみられた TEAE は、疲労、下痢及び無力症で、いずれの発現割合もプラセボ群より 5%以上高かったが、概ねグレード 1～2 で治療期（最初の 8 サイクル中）の発現であった。その後、これらの事象の発現割合は、4 サイクルごとの集計（継続投与期まで）で漸減傾向がみられた。グレード 3 又は 4 の疲労及び無力症は、プラセボ群と比較して luspatercept 群で発現割合が 2%以上高かったが、早期（最初の 4 サイクル中）に発現が最も多く、継続投与期のサイクル 1～8 には報告されなかった。

感染症は主に上気道感染又は尿路感染であり、luspatercept 群の被験者の 5%以上に発現し、発現割合はプラセボ群よりも 5%以上高く、重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であった。日和見感染は認められなかった。グレード 3 又は 4 の感染症の種類及び発現割合は luspatercept 群とプラセボ群で同程度であり、ほとんどが好中球減少症を伴わなかった。

グレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、luspatercept 群で 56.2%及びプラセボ群で 44.7%であった。PT 別ではほとんどのグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は、いずれの投与群でも 2%未満であった。総曝露期間で調整した場合、調整した発現頻度が luspatercept 群でプラセボ群より 100 人年あたり 3 件以上高かったグレード 3 又は 4 の TEAE は認められなかった。

投与期間中（治験薬の初回投与から最終投与 42 日後まで）に死亡した被験者の割合は、luspatercept 群及びプラセボ群でそれぞれ 5.2%及び 5.3%、投与後の追跡調査期中（治験薬の最終投与 43 日後以降）に死亡した被験者の割合は、それぞれ 24.2%及び 26.3%であった。いずれの死亡も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

Approved v2.0

その他の重篤な TEAE の発現割合は luspatercept 群で 43.1%及びプラセボ群で 30.3%であり、多くの重篤な TEAE の発現例数は 3 例以下であった。総曝露期間で調整した発現頻度では、luspatercept 群でプラセボ群より 100 人年あたり 3 件以上高かった重篤な TEAE は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、luspatercept 群で 14.4%及びプラセボ群で 7.9%であり（以下同順）、治験薬の減量に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 5.9%及び 0%、治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 27.5%及び 5.3%であった。

前癌状態及び悪性腫瘍を注目すべき有害事象として検討した（MDS-001 Final CSR Listing 16.1.9）。SOC「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」に分類される TEAE の発現割合は、luspatercept 群で 15.0%、プラセボ群で 5.3%であった。前癌状態の TEAE は、luspatercept 群で 5.9%、プラセボ群で 3.9%に報告された。悪性腫瘍の TEAE は、luspatercept 群の 5.9%、プラセボ群の 1.3%に報告された。前癌状態又は悪性腫瘍の TEAE のうち、総曝露期間で調整した発現頻度が luspatercept 群でプラセボ群より 100 人年あたり 2 件以上高かった事象は認められなかった。luspatercept 群及びプラセボ群で報告された悪性腫瘍の TEAE は、基底細胞癌（2.0% vs 0%）、皮膚有棘細胞癌（2.0% vs 0%）、急性骨髄性白血病への転化（2.0% vs 1.3%）、扁平上皮癌（0.7% vs 0%）及び全身性肥満細胞症（0.7% vs 0%）であった。

追跡調査期中（投与中止 43 日後以降）に発現した事象を含め、9 例［luspatercept 群 6/153 例（3.9%）、プラセボ群 3/76 例（3.9%）］が高リスク MDS へ進行、計 7 例［luspatercept 群 4/153 例（2.6%）、プラセボ群 3/76 例（3.9%）］が AML へ移行した。いずれの投与群でも、高リスク MDS へ進行又は AML へ移行したすべての被験者に内因性の進行リスク因子が認められた。本試験の結果からは、luspatercept 投与による高リスク MDS への進行又は AML への移行のリスクの増加は示唆されなかった。さらに、luspatercept 群の 9 例（5.9%）及びプラセボ群の 1 例（1.3%）に二次性悪性腫瘍（追跡調査期中に発現した事象を含む）が認められた。ほとんどの被験者が二次性悪性腫瘍の発現の理由として説明可能な他の病歴を有していたため、本試験の結果からは luspatercept 投与による二次性悪性腫瘍のリスク増加は示唆されなかった。

血液生化学検査、血液学的検査、バイタルサイン又は心電図の平均値に、臨床的に問題となる顕著な変動傾向は認められなかった。白血球増加は高リスク MDS へ進行又は AML へ移行した被験者に見られたが、その他の白血球増加は一過性かつ孤発性であり、多くが感染症を伴うものであった。luspatercept に関連する重大な肝毒性、腎毒性又は心毒性を示唆する臨床的に重要な所見は認められなかった。

luspatercept 群の免疫原性反応は、治験薬投与後の抗薬物抗体の発現頻度は低く、すべての反応はグレード 1 の注射部位反応であった。全身性の過敏反応は報告されなかった。

Approved v2.0

5.1.12.4 薬物動態

luspatercept の PK 及び E-R 関係の評価では、レスポンダーとノンレスポンダーの間で luspatercept の PK パラメータに大きな差はなかった。Week 1 から Week 48 までの期間で、8 週間以上又は 12 週間以上の RBC-TI を達成したレスポンダーのうち、1 mg/kg から増量せずに初回 RBC-TI を達成した割合は、それぞれ約 68%（47/69 例）又は 65%（33/51 例）であった。また、8 週間以上の RBC-TI を達成したレスポンダーのうち、約 35%（24/69 例）が Week 48 まで（又は早期に中止した場合は投与終了まで）1 mg/kg を維持した。初回 RBC-TI を達成するためにレスポンダーの 7%が 1.33 mg/kg への増量を必要とし、レスポンダーの 10%が 1.75 mg/kg への増量を必要とした。用量漸増は、疾患が進行し赤血球輸血の依存度が高い被験者でより高頻度に認められた。

本試験の投与レジメンでは、全被験者の約 85%が Week 1 から Week 24 までの期間の、8 週間以上の RBC-TI 及び mHI-E に関する有効性の曝露量－反応曲線はほぼ平坦であり、ほとんどの被験者で最大有効曝露量に到達したことが示唆された。年齢及びベースラインの EPO 値の影響を考慮した結果、早期レスポンダーではプラセボ群と比較して luspatercept 群で RBC-TI の持続期間の有意な延長が認められた。この影響は曝露量の低い群と高い群で同程度であり、治療反応を維持するのに十分な曝露量が得られたことが示された。Hgb 値の中間変化率は低く（約 0 g/dL/3 週間）、中間変化率と投与前の Hgb 値には逆相関が認められたことから、luspatercept が急激な Hgb 値の上昇をもたらすリスクは低いと考えられた。

5.1.13 結論

本試験に登録された患者集団は、環状鉄芽球を有し、IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate にリスク分類される MDS による貧血を有する患者で構成され、定期的な輸血を必要とするため、ESA の有効性が得られない又は忍容性が認められない場合、支持療法以外の治療選択肢は限定的となる。

本試験の結果から、これらの本患者集団において、luspatercept の持続的かつ臨床的に意義のあるベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが示され、luspatercept は輸血に代わる安全かつ有効な治療となり得ることが示唆された。

5.2 MDS-002 試験（評価資料：モジュール 5.3.5.1.2）

5.2.1 試験の標題

A Phase 3, open-label, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ACE-536) versus epoetin alfa for the treatment of anemia due to International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes (MDS) in erythropoiesis stimulating agent (ESA) naive subjects who require red blood cell transfusions 【MDS-002 Interim CSR, Synopsis】

Approved v2.0

5.2.2 治験実施施設及び地域

26 ヵ国（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、リトアニア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ロシア連邦、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、米国）の 142 施設

5.2.3 試験期間

試験開始日：2019 年 1 月 2 日

試験終了日：実施中

5.2.4 試験の相

第 3 相

5.2.5 目的

5.2.5.1 主要目的

- 赤血球輸血を必要とする、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による治療歴のない患者を対象に、国際予後判定システム改訂版（IPSS-R）で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの骨髄異形成症候群（MDS）による貧血の治療として、赤血球輸血非依存性（RBC-TI）［ヘモグロビン（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］に対する luspatercept の有効性をエポエチンアルファと比較する

5.2.5.2 副次目的

- luspatercept の安全性及び有効性をエポエチンアルファと比較する
- luspatercept の健康関連生活の質（HRQoL）及び貧血アウトカムを、エポエチンアルファと比較する
- MDS 患者における luspatercept の薬物動態（PK）を評価する

5.2.6 試験デザイン

本試験は、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 による貧血を有する、ESA による治療歴のない患者を対象に、luspatercept の有効性及び安全性をエポエチンアルファと比較する第 3 相、実薬対照、オープンラベル、ランダム化試験であった。

約 350 例をランダム化する計画とした。主要評価項目に関する事前規定では、約 300 例の被験者が 24 週間の治療を完了するか、24 週間の治療を完了する前に治療を中止した時点で中間解析を実施することとした。

本試験は、スクリーニング期、治療期及び投与後の追跡調査期から構成された。

Approved v2.0

治療期

被験者は、以下のいずれかの投与群に 1:1 の比でランダム化された。

- luspatercept群：開始用量1.0 mg/kgを3週間間隔で皮下（SC）投与し、開始用量から1.33 mg/kg、最大 1.75 mg/kg まで漸増可能とした。
- エポエチンアルファ群：開始用量450 IU/kg（最大総開始用量：40,000 IU）を1週間間隔で SC 投与し、開始用量から 787.5 IU/kg、最大 1,050 IU/kg（最大総用量：80,000 IU）まで漸増可能とした。

ランダム化は以下の因子に基づいて層別化した。

- ベースライン時の赤血球輸血量：8 週間あたり 4 単位未満 vs. 4 単位以上
- ベースライン時の環状鉄芽球（RS）状態：RS+（骨髄内の RS が赤血球前駆細胞の 15%以上、又は SF3B1 変異を有する場合は 5%以上 15%未満を RS+と定義する）vs. RS-
- ベースライン時の内因性血清エリスロポエチン（sEPO）値：200 U/L 以下 vs. 200 U/L 超（治験実施計画書に従い、sEPO 値は 500 U/L 未満であることとした）

投与期間中、投与群間のクロスオーバーは許容されなかった。

両群とも、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、並びに栄養補給療法等とした。本試験では、治験薬以外の ESA を BSC から除外した。

ランダム化された被験者は、Day 169 に予定された MDS 疾患評価来院まで少なくとも 24 週間治験薬の投与を受けた（ただし、被験者に許容できない毒性が認められた場合、被験者が同意を撤回した場合、又は被験者がその他の投与中止基準に合致した場合を除く）。

以下の両方の基準を満たす被験者は、Day 169 以降も投与中止基準に該当するまで非盲検で投与を継続できることとした。

- Day 169 及び以降 24 週ごとの時点（Day 337、Day 505 等）の直前 12 週間以内のいずれか連続 8 週間に、ベースラインと比較して 8 週間あたり 2 単位以上の赤血球輸血の減少と定義される臨床効果が確認されている。
- 中央判定での骨髄及び末梢血の形態学的評価、並びに細胞遺伝学的解析の結果に基づき、MDS の自然経過の変化に関する国際ワーキンググループ（IWG）の効果判定基準に従った疾患進行が認められていない。

投与後の追跡調査期

投与後の追跡調査期は、42 日間安全性追跡調査（有害事象、併用薬及び赤血球輸血に関する情報の収集）及び長期追跡調査で構成された。

輸血情報の収集は、治験薬の最終投与日から 8 週後又は投与終了来院日（いずれか遅い方）まで継続した。

Approved v2.0

長期追跡調査では、他の悪性腫瘍／前癌状態及び急性骨髄性白血病（AML）への移行、その後のMDS治療及び全生存期間（OS）に関するデータの収集を、治験薬の初回投与日から5年間又は最終投与から 3 年間のいずれか遅い方まで継続することとした（ただし、被験者が同意を撤回するか、死亡又は追跡不能となった場合を除く）。調査は、治験薬の最終投与日から最初の3年間は12週ごと、その後は6ヵ月ごとに来院（治験実施医療機関からの電話連絡でも可）で実施した。

luspatercept 群に割り付けられた被験者のうち、1 年間の抗薬物抗体（ADA）モニタリング期間前に治療期を中止した被験者については、投与中止時点で ADA 陽性の場合、投与後の追跡調査期にADA検体を採取することとした。

5.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：350例

解析時：ランダム化された被験者 356 例（各群 178 例）、治験薬を投与された被験者 354 例（luspatercept群178例、エポエチンアルファ群176例）。

5.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下を満たす患者を対象とした。

- IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに該当し、WHO 2016 分類に従って診断が確認されており、かつ骨髄内の芽球が5%未満の患者
- ESAによる前治療歴がなく、sEPO値が500 U/L未満の患者
- 赤血球輸血が必要で、ランダム化前の 8 週間の赤血球輸血量が 2～6 単位［Hgb 値が、貧血の症状を伴う患者では 9.0 g/dL（5.6 mmol/L）以下、貧血の症状を伴わない患者では 7 g/dL（4.3 mmol/L）以下のときに実施した輸血のみ計数する］の患者
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0、1 又は 2 の患者

以下の治療歴又は背景因子を有する患者は除外した。

- エポエチンアルファの投与歴が3回以上（最終投与からランダム化まで8週間未満）
- ランダム化前にダルベポエチンを投与
- ランダム化前 8 週間以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を投与（発熱性好中球減少症の治療を目的とした場合を除く）
- DNA メチル化阻害薬の投与歴が3回以上（最終投与からランダム化まで8週間未満）
- ランダム化前8週間以内に疾患修飾薬（レナリドミド等）を1週間を超えて投与
- luspatercept、sotatercept、MDSに対する免疫抑制療法又は造血幹細胞移植
- del(5q)細胞遺伝学的異常

5.2.9 治験薬及び投与方法

5.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

5.2.6 項を参照

Approved v2.0

5.2.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

5.2.6 項を参照

5.2.10 評価項目

5.2.10.1 有効性

主要評価項目

- Week 1 から 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）にわたる RBC-TI

重要な副次評価項目

- Week 1 から Week 24 までの期間の、IWG 2006 基準に基づく血液学的改善-赤血球反応（HI-E）
- Week 1 から Week 24 までの期間の、24 週間にわたる RBC-TI
- Week 1 から Week 24 までの期間の、12 週間（84 日）以上の RBC-TI

その他の副次評価項目

- Week 1 から Week 24 までの期間の、24 週間にわたる Hgb 値の平均変化量
- Week 1 から Week 24 までの期間の、HI-E 達成までの期間
- Week 1 から投与終了までの期間の、12 週間（84 日間）以上の RBC-TI の持続期間
- Week 1 から Week 24 までの期間の、12 週間（84 日間）以上の RBC-TI 達成までの期間
- Week 1 から投与終了までの期間の、初回赤血球輸血までの期間
- Week 1 から Week 24 までの期間の、治験薬投与中の赤血球輸血量
- Week 1 から Week 24 までの期間の、8 週間（56 日間）以上の RBC-TI
- スクリーニングから Week 24 までの期間の、HRQoL
- ランダム割付から初回投与 5 年後まで又は最終投与 3 年後まで（いずれか遅い方）の AML への移行
- ランダム割付から初回投与 5 年後まで又は最終投与 3 年後まで（いずれか遅い方）の OS

5.2.10.2 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見等により評価した。また、注目すべき有害事象として、悪性腫瘍、前癌状態、血栓塞栓症、腎障害、高血圧、肝毒性、髄外造血巣、免疫原性反応（注射部位反応及び過敏症型）及び無力症を評価した。

5.2.10.3 薬物動態

初回投与後 1 年までの血清中 luspatercept 濃度データを用いて PK を評価した。

Approved v2.0

5.2.11 統計手法

5.2.11.1 被験者数の設定

主要評価項目（反応割合を luspatercept 群 36%、エポエチンアルファ群 20%と想定）の群間差を 90%の検出力で検出する被験者数として、各投与群 175 例（合計 350 例）とした。被験者数は、割合のオッズ比の片側 α 水準 0.025 の検定統計量に基づいて算出した。

5.2.11.2 有効性

主要評価項目

主要評価項目である Hgb 値の平均 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う 12 週間の RBC-TI は、Week 1 から Week 24 終了時までのいずれか 12 週間に赤血球輸血を受けておらず、Hgb 値のベースラインからの平均増加量が 1.5 g/dL 以上であった被験者の割合と定義した。主要評価項目の反応割合は、治療反応を達成した被験者数（レスポンダー）を intent to treat（ITT）集団の被験者数（レスポンダー+ノンレスポンダー）で除して算出した。

Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い、ランダム化因子（ベースライン時の赤血球輸血量、ベースライン時の RS 状態及びベースライン時の sEPO 値）で層別化し、両群間の治療反応の割合の差を検定した。優越性についての本中間解析では、片側有意水準を 0.015 とした。エポエチンアルファ群の RBC-TI を達成した被験者の割合が、luspatercept 群の RBC-TI を達成した被験者の割合と同じか高いとする帰無仮説の p 値が 0.015 以下の場合、luspatercept の治療効果がエポエチンアルファよりも統計学的に有意に高いことが示される。

両投与群間の治療反応の割合のリスク差及びその両側 95%信頼区間（CI）、オッズ比及びその両側 95%CI を要約した。

副次評価項目

重要な副次評価項目について、第一種の過誤率を制御するために、逐次的なゲートキーピング法を用いた。主要評価項目の結果から統計学的有意性が示された後、重要な副次評価項目について以下の順序に従って片側有意水準 0.015 で CMH 検定した。

- HI-E を達成した被験者の割合（Week 1 から Week 24）
- 24 週間の RBC-TI を達成した被験者の割合（Week 1 から Week 24）
- 12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合（Week 1 から Week 24）

他の副次評価項目は、第一種の過誤率を制御するための方法を用いなかった。

5.2.11.3 安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 25.0 を用いてコード化した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は器官別大分類及び基本語別に要約した。死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI

Approved v2.0

CTCAE；version 4.03）グレード別（全グレード及びグレード 3 又は 4）の TEAE、治験薬と関連のある TEAE をそれぞれ要約した。

臨床検査値は投与群別に記述的に要約した。臨床的に重要な血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常は、投与群別に NCI CTCAE（version 4.03）に従って一覧を作成し、要約した。

身体所見及びバイタルサインは、測定時点ごとに被験者別に一覧を作成した。バイタルサインの記述統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を投与群別に要約した。

5.2.11.4 薬物動態

本試験及び他の試験から得られた luspatercept 濃度データを併合し、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。luspatercept の PK パラメータに影響を及ぼす可能性のある共変量として、被験者別因子（人口統計学的特性、ベースライン特性、臓器機能のマーカー、luspatercept に対する ADA 等）を探索的に用いた。最終的な PPK モデルを用いて、PK パラメータの個別のベイズ推定値を得た。これらの個々のパラメータ推定値を用いて、各被験者の luspatercept の適切な曝露指標（AUC、Cmax、他の曝露指標）を算出した。

5.2.12 結果

5.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

データカットオフ日（2022 年 8 月 31 日）時点で、計 672 例をスクリーニングし、このうち 356 例（各群 178 例）をランダム化し、354 例（luspatercept 群 178 例、エポエチンアルファ群 176 例）に治験薬を投与した。エポエチンアルファ群の 2 例は、初回投与前に同意を撤回したため治験薬を投与されなかった。

治験薬投与を継続した被験者の全体的な割合は、luspatercept 群（56.2%）の方がエポエチンアルファ群（40.3%）よりも高かった。最も多かった治験薬投与中止の理由は両群とも効果不十分であり、その割合は luspatercept 群（15.7%）の方がエポエチンアルファ群（32.4%）よりも低かった。

治験薬の投与を中止して 42 日間安全性追跡調査期に移行した被験者の割合は、luspatercept 群（25.8%）の方がエポエチンアルファ群（42.7%）よりも低く、長期追跡調査期に移行した被験者の割合も luspatercept 群（25.8%）の方がエポエチンアルファ群（39.9%）よりも低かった。

試験期間全体（投与期間中又は追跡調査期間中）で、全被験者の 32.9%（luspatercept 群 30.3%、エポエチンアルファ群 35.4%）が試験を中止した。最も多かった試験中止理由は、両群とも死亡（いずれの群も 18.0%）であった。

Approved v2.0

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

人口統計学的特性、疾患特性及び臨床検査値は両群間で概ね均衡がとれていた。全被験者の年齢の中央値は 74.0 歳（範囲：33～93 歳）であり、約 86%が 65 歳以上、49%超が 75 歳以上であった。治験実施計画書に従い、すべての被験者の sEPO 値は 500 U/L 未満であった。

5.2.12.2 有効性

データカットオフ日までの追跡期間の中央値（ランダム化日から死亡日又は最終生存確認日までの期間の中央値）は、luspatercept 群で 13.9 ヵ月、エポエチンアルファ群で 13.0 ヵ月であった。

有効性評価項目（AML への移行及び OS を除く）の解析対象集団は、ランダム化され、24 週間の投与を完了又は早期中止したすべての被験者とした。AML への移行及び OS の解析対象集団は、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（ITT 集団）とした。

主要評価項目及び階層的に検定した 3 つの副次評価項目の結果は、いずれも統計学的有意性の閾値を満たした。

主要評価項目

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（84 日間）にわたる 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 群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた［主要評価項目を達成した被験者の割合：luspatercept 群 58.5% vs. エポエチンアルファ群 31.2%（以下同順）、リスク差：26.6（95% CI:15.8, 37.4）、CMH 検定 p＜0.0001］。

重要な副次評価項目

- Week 1～Week 24 の期間で HI-E の反応を示した被験者の割合：74.1% vs. 51.3%、CMH 検定 p＜0.0001
- Week 1～Week 24 までの期間で 24 週間の RBC-TI を達成した被験者の割合：47.6% vs. 29.2%、CMH 検定 p =0.0006
- Week 1～Week 24 までの期間で 12 週間以上の RBC-TI を達成した被験者の割合：66.7% vs. 46.1%、CMH 検定 p =0.0002

血液学的改善に関連するその他の副次評価項目

血液学的改善に関連するその他の副次評価項目の結果は、Week 1 から Week 24 までの Hgb 値の平均変化量（g/dL）及び HI-E 達成までの期間（日）で、luspatercept の方がエポエチンアルファより優れていた。

Approved v2.0

その他の副次評価項目

ランダム化から初回投与の 5 年後又は最終投与の 3 年後（いずれか遅い方）までに AML に移行した被験者の割合は、luspatercept 群とエポエチンアルファ群で同程度であった。中間解析時点で、OS に投与群間差は認められなかった。

5.2.12.3 安全性

投与期間の中央値は luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりも長かった（41.6 週 vs.27.0 週）。

TEAE の発現割合は、luspatercept 群とエポエチンアルファ群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%）。また、グレード 3 又は 4 の TEAE、投与中止に至った TEAE を除き、各カテゴリの TEAE の発現割合は群間で同程度であった。

注目すべき有害事象では、悪性腫瘍、前癌状態、肝障害及び過敏症型の免疫原性反応の発現割合は、luspatercept 群とエポエチンアルファ群で概ね一致していた。

以下の注目すべき有害事象は luspatercept 群でエポエチンアルファ群より発現割合が高かったが、総曝露期間で調整した発現頻度（EAIR）は投与群間で同程度であった。

- 無力症：発現割合 27.0%（100 人年あたりの EAIR：34.1）vs. 21.6%（33.9）
- 腎障害：7.9%（8.3）vs. 5.7%（7.4）
- 血栓塞栓症：4.5%（4.6）vs. 2.8%（3.6）

注射部位反応型の免疫原性反応の発現割合（及び EAIR）は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群よりも高かった［2.8%（2.9）vs. 0.6%（0.7）］が、luspatercept 群でのこれらの事象はすべてグレード 1 又は 2 であった。

高血圧の発現割合（及び EAIR）は、luspatercept 群でエポエチンアルファ群よりも高かった［14.0%（15.9） vs. 7.4%（10.0）］が、いずれの投与群でも、高血圧を発現した被験者の大部分（72.0%以上）に高血圧の既往歴があり、高血圧の半数以上は投与期間中に回復した。

髄外造血巣は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象の全体的な発現割合は、luspatercept 群とエポエチンアルファ群で同程度であった（4.5% vs. 3.4%）。両群で高頻度にみられた治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象は、悪性腫瘍（luspatercept 群 2 例、エポエチンアルファ群 1 例）及び前癌状態（luspatercept 群 5 例、エポエチンアルファ群 3 例）であった。

5.2.12.4 薬物動態

本試験で luspatercept を投与した被験者の大部分（164 例、92.1%）から、評価可能な luspatercept の PK データが得られ、データカットオフ日（2022 年 8 月 31 日）までの血清中 luspatercept 濃度を測定した。

Approved v2.0

全体として、Day 336 のトラフ濃度は、用量調節なしの被験者、増量 1 回の被験者及び増量 2 回の被験者で同程度であったが、減量 1 回の被験者ではわずかに低かった。

- 減量 1 回、用量調節なし、又は増量 1 回の被験者では、Day 1 から Day 336 にかけて luspatercept の平均トラフ濃度が徐々にわずかに上昇した。Day 336 の平均トラフ濃度は、減量 1 回、用量調節なし、及び増量 1 回の被験者でそれぞれ約 5、8 及び 8 μg/mL に増加した。
- 増量 2 回の被験者の血清中濃度は、Day 1 から Day 336 まで 5～10 μg/mL の範囲で推移した。

5.2.12.5 その他

<u>免疫原性</u>

- luspatercept に対する ADA 評価可能被験者（178 例）における ADA 発現割合は、ベースライン時（2.2%）及び治験薬投与後（5.6%）とも低かった。
- luspatercept 投与後に中和抗体が発現した被験者は 9 例（5.1%）であり、抗体価は 12～736 であった。
- luspatercept 投与後の ADA 発現は、安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

<u>健康関連生活の質</u>

- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ-C30）及び Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia（FACT-An）の質問票への回答遵守割合は、両群ともベースライン時で 94%以上、Week 25 で 75%以上であった。
- EORTC QLQ-C30 及び FACT-An 尺度／サブスケールのベースラインスコアに若干の不均衡が認められ、健康状態は luspatercept 群の方がエポエチンアルファ群よりもわずかに良好であった。
- HRQoL の変化量は luspatercept 群とエポエチンアルファ群で同程度であり、EORTC QLQ-C30 及び FACT-An はベースラインから Week 25 まで概ね維持された。luspatercept 群とエポエチンアルファ群の両群で、多くのドメインでベースラインからのわずかな改善が認められた。

5.2.13 結論

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 による貧血を有する ESA による治療歴のない被験者において、lupatercept はエポエチンアルファと比較して臨床的に意味のある、持続的なベネフィットの改善をもたらした。

本試験における luspatercept の安全性プロファイルは忍容可能かつ管理可能であり、MDS 患者における luspatercept の既知の安全性プロファイルと一致していた。

5.3 MDS-003 試験（評価資料：モジュール 5.3.5.2.1）

5.3.1 試験の標題

A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk

Approved v2.0

Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Japanese Subjects who are Not Requiring Red Blood Cell Transfusion
【MDS-003 Interim CSR, Synopsis】

5.3.2 治験実施施設及び地域

国内 16 施設

5.3.3 試験期間

試験開始日：2019 年 6 月 19 日

データカットオフ日：2022 年 7 月 1 日

5.3.4 試験の相

第 2 相

5.3.5 目的

5.3.5.1 主要目的

- 赤血球輸血を必要としない日本人患者を対象に、国際予後判定システム改訂版（IPSS-R）で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの骨髄異形成症候群（MDS）による貧血の治療として、Week 1 から Week 24 までの国際ワーキンググループ（IWG）2006 基準に基づく血液学的改善-赤血球反応（HI-E）を評価する

5.3.5.2 副次目的

- Week 1 から Week 48 までの IWG 2006 基準に基づく HI-E を評価する
- IWG 2006 基準に基づく改訂版 HI-E（mHI-E）を評価する
- HI-E 達成までの期間及び HI-E 持続期間を評価する
- mHI-E 達成までの期間及び mHI-E 持続期間を評価する
- Week 24、Week 48 及び Week 72 に赤血球輸血非依存性（RBC-TI）を維持する被験者の割合を評価する
- luspatercept の安全性を評価する
- luspatercept の薬物動態（PK）を評価する
- 抗薬物抗体（ADA）の発現頻度、並びに ADA が luspatercept の有効性、安全性又は PK に及ぼす影響を評価する
- 急性骨髄性白血病（AML）へ移行した被験者の例数及び割合、並びに AML への移行までの期間を評価する
- 全生存期間（OS）を評価する

5.3.6 試験デザイン

本試験は、赤血球輸血を必要としない、IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS による貧血を有する日本人患者を対象に、luspatercept の有効性、安全性及び PK を評価する第 2 相、単群、多施設共同、国内試験であった。

Approved v2.0

試験デザインは、スクリーニング期、治療期及び投与後の追跡調査期から構成された。

スクリーニング期中に、中央判定での骨髄穿刺液塗抹標本及び末梢血塗抹標本の評価に基づき、WHO 2016 分類（実際には 2017 分類を使用）に従って MDS の診断を確認するとともに、ベースラインの IPSS-R リスク分類を判定することとした。

治療期中、開始用量 1.0 mg/kg で luspatercept を 3 週間間隔で皮下投与した。luspatercept は、治験実施計画書の規定に基づき、1.33 又は 1.75 mg/kg まで漸増するか、0.8、0.6 又は 0.45 mg/kg に減量可能とした。治験責任医師の判断で必要に応じてベストサポーティブケアを併用できることとした。被験者は、Day 169 に予定される MDS 疾患評価来院まで少なくとも 24 週間 luspatercept の投与を受けた（ただし、被験者に許容できない毒性が認められた場合、被験者が同意を撤回した場合、又は被験者がその他の投与中止基準に合致した場合を除く）。Day 169 の MDS 疾患評価後、投与継続の基準を満たした被験者は、許容できない毒性を発現、同意撤回又はその他の中止基準に該当しない限り、投与を継続した。規定来院時に安全性及び有効性を継続的に評価した。投与を中止した被験者に対して投与終了時の評価を実施した。

投与後の追跡調査期は、42 日間安全性追跡調査及び長期追跡調査から構成された。輸血情報の収集は、luspatercept の最終投与日から 8 週後又は投与終了来院日（いずれか遅い方）まで継続した。長期追跡調査では、その他の悪性腫瘍／前癌状態、AML への移行、その後の MDS 治療及び OS に関するデータの収集を、luspatercept の初回投与日から 5 年間又は最終投与から 3 年間のいずれか遅い方まで継続することとした（ただし、被験者が同意を撤回した場合、死亡した場合、又は追跡不能となった場合を除く）。

5.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：20 例

解析時：21 例が登録され、全例に治験薬を投与した。

5.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下を満たす患者を対象とした。

- IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクに該当し、WHO 2016 分類に基づき診断が確認されており、かつ骨髄内の芽球が 5%未満の患者。
- 赤血球輸血を必要としない患者（Day 1 前 16 週間以内に赤血球輸血を受けていないこと。ただし、Day 1 の 16 週前から 8 週前までの間に生じた失血又は感染症に起因する輸血を除く）。
- 赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による治療歴がない患者、又は治療歴がある場合は Day 1 前 8 週間以内に投与を受けていない患者。
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0、1 又は 2 の患者。

以下のいずれかに該当する患者は除外した。

Approved v2.0

- 原疾患である MDS に対して疾患修飾薬（例：レナリドミド、DNA メチル化阻害薬）、luspatercept、sotatercept、又は同種若しくは自家造血幹細胞移植による前治療を受けた患者。
- WHO2016 分類に従った骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍（MDS/MPN）、続発性 MDS 又は AML の既往歴を有する患者。

5.3.9 治験薬及び投与方法

5.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

5.3.6 項を参照

5.3.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当せず

5.3.10 評価項目

5.3.10.1 有効性

主要評価項目

- Week 1 から Week 24 までの期間の HI-E

副次評価項目

- Week 1 から Week 48 までの期間の HI-E
- Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間の mHI-E
- Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間の、HI-E 達成までの期間
- Week 1 から Week 24 まで及び Week 1 から Week 48 までの期間の、mHI-E 達成までの期間
- Week 1 から投与終了時までの期間の、HI-E 持続期間
- Week 1 から投与終了時までの期間の、mHI-E 持続期間
- Week 1 から Week 24 まで、Week 1 から Week 48 まで及び Week 1 から Week 72 までの期間の RBC-TI
- Week 1 から初回投与 5 年後まで又は最終投与 3 年後まで（いずれか遅い方）の AML への移行
- Week 1 から初回投与 5 年後まで又は最終投与 3 年後まで（いずれか遅い方）の OS

なお本試験の HI-E、mHI-E 及び RBC-TI は、以下の定義とした。

- IWG 2006 基準に基づく HI-E：赤血球輸血を受けることなく、いずれかの時点で連続 56 日間にわたりヘモグロビン（Hgb）値の 1.5 g/dL 以上の上昇を維持した被験者の割合
- IWG 2006 基準に基づく mHI-E：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 値のベースラインからの平均増加量が 1.5 g/dL 以上の被験者の割合
- RBC-TI：Week 24、Week 48 及び Week 72 のそれぞれの時点で RBC-TI を維持している被験者の割合

Approved v2.0

5.3.10.2 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び心電図等により評価した。また、注目すべき有害事象として、悪性腫瘍、前癌状態、血栓塞栓症、腎障害、高血圧、肝毒性、髄外造血巣、免疫原性反応（注射部位反応及び過敏症型）及び無力症を評価した。

5.3.10.3 薬物動態

各被験者について AUC、Cmax、Tmax 等の PK パラメータを算出した。

5.3.11 統計手法

5.3.11.1 被験者数の設定

被験者数は、1 標本、正確二項検定に基づいて算出した。帰無仮説「HI-E を達成する被験者の割合≤10%」、対立仮説「HI-E を達成する被験者の割合>10%」として仮設検定を行った。これらの仮説に基づき、HI-E を達成する被験者の割合を 45%と想定した場合、片側有意水準 0.025 で 95%の検出力を得るために必要な被験者数は 20 例であった。この基準では、HI-E の 95%信頼区間（CI）の下限が 10%を上回る必要がある。

5.3.11.2 有効性

主要評価項目では、赤血球輸血を受けることなく、Week 1 から Week 24 までのいずれかの時点で連続 56 日間にわたり Hgb 値の 1.5 g/dL 以上の上昇を維持する HI-E の基準を満たした被験者をレスポンダーとした。HI-E を達成せずに治療期を中止した被験者はノンレスポンダーとした。有効性の主解析では、intent to treat（ITT）集団を対象に、1 標本、片側、正確二項検定を行い、p 値（有意水準：0.025）を算出した。ITT 集団を対象に、レスポンダーの例数及び割合、並びにその 95% CI を示した。

副次評価項目は記述的に解析した。イベント発生までの期間に関する副次評価項目の曲線推定には Kaplan-Meier 法を用いた。カテゴリ変数は計数及び割合を用いて記述した。

5.3.11.3 安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 25.0 を用いてコード化した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に要約した。死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE；version 4.03）グレード別（全グレード及びグレード 3 又は 4）TEAE、luspatercept と関連のある TEAE 等をそれぞれ要約した。

臨床検査結果は記述的に要約した。臨床的に重要な血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常は NCI CTCAE に従って一覧を作成し、要約した。また、ADA の発現頻度も示した。

Approved v2.0

身体検査及びバイタルサインは、測定時点ごとに被験者別に一覧を作成した。バイタルサインの記述統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を要約した。

5.3.11.4 薬物動態

luspatercept の血清中濃度を規定した時点ごとに要約した。初回投与後の血清中 luspatercept 濃度を要約した。平均（SD）血清中濃度-時間プロファイルを、線形スケール及び片対数スケールで頻回（dense）PK 又はスパース（sparse）PK 別に示した。PK パラメータは被験者別に一覧にし、記述的に要約した。

また、本試験及び他の試験から得られた luspatercept 濃度データを併合し、母集団薬物動態解析を実施した。

5.3.12 結果

5.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

データカットオフ日（2022 年 7 月 1 日）時点で 36 例をスクリーニングし、計 21 例を組み入れた。全 21 例が luspatercept の投与を受け、データカットオフ日時点で 12 例（57.1%）が投与を継続していたが、9 例（42.9%）が投与を中止していた。投与中止の主な理由は疾患進行［5 例（23.8%）］であった。

<u>ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性</u>

年齢の中央値は 75.0 歳（範囲：57～91 歳）であり、約 90%が 65 歳以上、約 52%が 75 歳以上であった。21 例中 13 例が男性であった。ベースライン時の体重及び BMI の中央値はそれぞれ 61.70 kg（範囲：48.8～87.9 kg）及び 23.01 kg/m^2（範囲：19.8～30.2 kg/m^2）であった。

MDS の初回診断からの期間の中央値は 9.72 ヵ月（範囲：0～164.5 ヵ月）であった。ベースラインの Hgb の平均値は 8.56 g/dL であった。被験者の多く（81.0%）はベースラインの血清エリスロポエチン値が 500 U/L 以下であった。被験者の半数以上（61.9%）が RS+（骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%以上）であった。

5.3.12.2 有効性

- 主要評価項目である Week 1 から Week 24 までの期間に HI-E を達成した被験者は 21 例中 10 例（47.6%）であった。帰無仮説（HI-E≤10%）は棄却された（片側有意水準 0.025、正確二項検定、p＜0.0001）。
- 副次評価項目である Week 1 から Week 24 までの期間に mHI-E を達成した被験者の割合、並びに Week 1 から Week 48 までの期間に HI-E 及び mHI-E を達成した被験者の割合は、それぞれ 57.1%、57.1%及び 66.7%であった。

Approved v2.0

- Week 1 から Week 24 又は Week 48 までの期間に HI-E を達成した被験者における HI-E 達成までの期間の中央値は、それぞれ 26.5 日及び 36.5 日であり、HI-E 持続期間の中央値は 35.4 週間であった。
- Week 1 から Week 24 又は Week 48 までの期間に mHI-E を達成した被験者における mHI-E 達成までの期間の中央値はいずれも 0.0 日であり、mHI-E 持続期間の中央値は 65.1 週間であった。
- Week 24、Week 48 及び Week 72 時点で RBC-TI を維持していた被験者の割合はいずれも 81.0%であった。
- データカットオフ日時点で AML への移行は認められなかった。
- データカットオフ日時点で死亡例は認められず、OS は評価不能であった。

5.3.12.3 安全性

luspatercept の投与期間の中央値（範囲）は 48.0（3.0～147.4）週であった。投与回数の中央値（範囲）は 13.0（1～48）回であった。

- 有害事象全体：
  - TEAE が 20 例（95.2%）に、グレード 3 又は 4 の TEAE が 7 例（33.3%）に発現した。
  - 最も発現割合の高かった TEAE は便秘（4 例、19.0%）であり、最も発現割合の高かったグレード 3 又は 4 の TEAE は高血圧（2 例、9.5%）であった。
  - 治験薬と関連のある TEAE は 7 例（33.3%）、治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE は 3 例（14.3%）に認められた。
- 本試験では死亡は報告されなかった。
- 重篤な TEAE が 5 例（23.8%）に報告された。最も発現割合の高かったのは、骨髄異形成症候群（3 例、14.3%）であった。
- 投与中止に至った TEAE は 5 例（23.8%）に認められた。最も発現割合の高かったのは骨髄異形成症候群（3 例、14.3%）であった。
- 注目すべき有害事象の発現状況は以下のとおりであった：
  - 無力症：1 例（4.8%）
  - 高血圧：2 例（9.5%）
  - 前癌状態：4 例（19.0%、すべて骨髄異形成症候群）
  - 腎障害：3 例（14.3%）
  - 免疫原性反応：2 例（9.5%）
  - 血栓塞栓症、悪性腫瘍、髄外造血巣、肝毒性：発現なし

5.3.12.4 薬物動態

ノンコンパートメント解析において、初回投与後の Cmax 及び AUC0-21d の幾何平均値は、それぞれ 5.713 µg/mL 及び 94.28 day•µg/mL であった。Tmax の中央値は 7.921 日であった。日本人被験者におけるこれらの PK パラメータは、MDS 被験者を対象とした過去の試験の結果と大きな差はなかった。

Approved v2.0

5.3.12.5 その他

初回投与から 24 週間後のデータカットオフ時点で、既存又は試験治療下で発現した luspatercept に対する ADA 陽性の被験者は存在しなかった。

5.3.13 結論

MDS-003 試験は、赤血球輸血を必要としない、IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS による貧血を有する患者を対象に、luspatercept の臨床的有用性を示した最初の試験であった。luspatercept は赤血球輸血なしで Hgb 値を有意に改善した。また luspatercept の新たな安全性シグナルは特定されず、忍容性は良好であり、非日本人から得られている既存の安全性プロファイルと一致していた。

本試験の結果から、赤血球輸血を必要としない低リスクの MDS による貧血の治療における、luspatercept の持続的かつ臨床的に意義のあるベネフィット及び許容可能な安全性プロファイルが示された。

5.4 A536-03 試験（参考資料：モジュール 5.3.5.2.2）

5.4.1 試験の標題

A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) 【A536-03 Final CSR, Synopsis】

5.4.2 治験実施施設及び地域

1 ヵ国（ドイツ）の 13 施設

5.4.3 試験期間

試験開始日：2013 年 1 月 21 日

試験終了日：2018 年 10 月 22 日

5.4.4 試験の相

第 2 相

5.4.5 目的

5.4.5.1 主要目的

- 以下に定義する赤血球反応を示す被験者の割合を評価する
  1. 低輸血負荷（LTB、サイクル 1 Day 1 直前 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位未満）患者：赤血球輸血なしで 14 日間以上ヘモグロビン（Hgb）値がベースラインから 1.5 g/dL 以上の上昇
  2. 高輸血負荷（HTB、サイクル 1 Day 1 直前 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位以上）患者：投与前に比べて赤血球輸血量が 4 単位以上又は 50%以上減少

Approved v2.0

5.4.5.2 副次目的

- luspatercept の安全性及び忍容性を評価する
- 骨髄異形成症候群（MDS）の国際ワーキンググループ（IWG）2006 基準に基づく赤血球反応、好中球反応、血小板反応を示す割合を検討する
- IWG 基準に基づく赤血球反応までの期間及び持続期間を評価する
- HTB 患者における赤血球輸血の頻度を評価する
- luspatercept の薬物動態（PK）プロファイルを検討する
- その他の薬力学（PD）作用［例：鉄代謝、エリスロポエチン（EPO）、網状赤血球、骨代謝バイオマーカー］を検討する

5.4.6 試験デザイン

本試験は、luspatercept 投与前 28 日以内に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による治療を受けていない、国際予後判定システム（IPSS）で Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者を対象に、貧血に対する luspatercept の効果を評価する第 2 相、非盲検、用量漸増反復投与試験であった。本試験は、用量漸増コホート及び拡大コホートの 2 つのパートから構成された。

治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング評価を実施後、組入れ基準を満たした被験者を登録し、全コホートの被験者に、luspatercept を 3 週間間隔（Q3W）で最大 5 サイクル皮下（SC）投与した。用量調節基準に従って、個々の被験者に対して必要に応じて休薬及び減量を行った。

各用量漸増コホートに少なくとも 3 例を組み入れる計画とした。コホート 1 の luspatercept の用量は 0.125 mg/kg とし、以降のコホートの用量は Fibonacci の用量漸増法を改変し、最高用量はコホート 2 で 0.25 mg/kg、コホート 3 で 0.5 mg/kg、コホート 4 で 0.75 mg/kg、コホート 5 で 1.0 mg/kg、コホート 6 で 1.33 mg/kg、コホート 7 で 1.75 mg/kg、最高用量は 1.75 mg/kg 以下とした。各コホートの 3 例以上の被験者が Day 29 を完了した後、Safety Review Team（SRT）が予備的な安全性及び血液学的改善データをレビューし、当該コホートに 3 例を追加登録するか、より高い用量又は低い用量で新たなコホートに登録するか、又は拡大コホート 1 に移行するかについて治験依頼者に勧告した。

拡大コホート 1 では、luspatercept の開始用量を 1.0 mg/kg とし、HTB 患者及び LTB 患者を少なくとも各 10 例組み入れることとした。

拡大コホート 2 では、luspatercept の開始用量を 1.0 mg/kg とし、拡大コホート 2A 及び拡大コホート 2B の 2 群に分け、各群の予定組入れ例数は約 25 例（22～28 例）とした。

- 拡大コホート 2A：スクリーニング時に骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%以上（RS+）で、ESA の投与期間が 4 週間未満、血清 EPO 値が 200 U/L 以下、サイクル 1 Day 1 の直前 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位未満の被験者
- 拡大コホート 2B：サイクル 1 Day 1 の直前 8 週間の骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%未満（RS-）で、赤血球輸血量が 6 単位以下の被験者。ESA の投与期間は、4 週間未満が 10 例以上、4 週間以上が 5 例以上とした。

Approved v2.0

拡大コホート 3 では、luspatercept の開始用量を 1.0 mg/kg とし、RS-、スクリーニング時のベースラインの EPO 値が 500 U/L 以下、サイクル 1 Day 1 の直前 8 週間の赤血球輸血量が 6 単位以下、及び ESA による前治療歴がない被験者を最大約 25 例組み入れることとした。

拡大コホートでは、治験実施計画書の規定に基づいて用量を漸増した。最高用量は、用量漸増コホートで評価された最高用量レベルを超えないこととした。拡大コホートの被験者には、luspatercept を Q3W で、最大 5 回投与した。

5.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 153 例

解析時：116 例が登録され、全 116 例が治験薬を投与された。

5.4.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

1. 18 歳以上の男女
2. WHO 分類（白血球数 13,000/μL 未満）に基づき特発性／de novo MDS 又は非増殖性慢性骨髄単球性白血病と診断された記録があり、スクリーニング時に得られた骨髄及び末梢血全血球数の顕微鏡検査及び標準的な細胞遺伝学的解析により、国際予後判定システム（IPSS）で Low 又は Intermediate-1 リスクに該当することが確認されている患者
3. 以下のいずれかに該当する貧血患者：
    - LTB（サイクル 1 Day 1 の直前 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位未満）患者は、2 回測定（サイクル 1 Day 1 前 1 日以内及びサイクル 1 Day 1 前 7～28 日に実施し、測定前 7 日以内の赤血球輸血による影響を受けていない）の平均 Hgb 値が 10.0 g/dL 未満（すべてのコホートへの参加に対して）
    - 輸血依存（サイクル 1 Day 1 の直前 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位以上）：HTB 患者は用量漸増コホート及び拡大コホート 1 にのみ組入れ可、サイクル 1 Day 1 の直前 8 週間の赤血球輸血量が 6 単位以下であった患者は拡大コホート 2B 及び拡大コホート 3 に組入れ可
4. 以下に示す血清 EPO 値及び ESA による前治療歴がある患者：
    - 用量漸増コホート及び拡大コホート 1：血清 EPO 値が 500 U/L 超の患者、又は 500 U/L 以下の場合は、ESA が不応／不耐容である、又は ESA が禁忌／使用できない患者
    - 拡大コホート 2：RS+（骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%以上）患者の場合、ESA の投与期間が 4 週間未満、かつ血清 EPO 値が 200 U/L 以下。RS-（骨髄内の環状鉄芽球が赤血球前駆細胞の 15%未満）患者の場合、血清 EPO 値は問わない。
    - 拡大コホート 3：ベースラインの EPO 値が 500 U/L 以下で、ESA の前治療歴がない RS-患者
5. 治験担当医師により、実施国の MDS ガイドラインに従った他の治療選択肢がない、又は適切でないと判断された患者

Approved v2.0

主な除外基準

1. アザシチジン（注射剤又は経口剤）又は decitabine による前治療歴
2. サイクル 1 Day 1 の直前 28 日以内に以下の薬剤の投与を受けた患者
   - ESA
   - 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）
   - レナリドミド
3. 鉄キレート療法（サイクル 1 Day 1 の直前 56 日以内に開始した場合）
4. サイクル 1 Day 1 の直前 28 日以内、又は半減期が判明している場合にはその 5 倍以内（両方該当する場合はいずれか長い方）に、他の治験薬による治療を受けた患者

5.4.9 治験薬及び投与方法

5.4.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

5.4.6 項を参照

なお本試験では 2 種類の製剤を使用した。用量漸増コホート及び拡大コホート 1 では凍結液剤（25 mg／バイアル）を、拡大コホート 2 及び 3 では凍結乾燥粉末製剤（50 mg／バイアル）を使用した。

5.4.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当せず

5.4.10 評価項目

5.4.10.1 有効性

主要評価項目

以下に定義する赤血球反応が認められた被験者の割合

- LTB 患者：赤血球輸血なしで 14 日間以上 Hgb 値がベースラインから 1.5 g/dL 以上の上昇
- HTB 患者：サイクル 1 Day 1 直前の 8 週間と比べて、赤血球輸血量が連続 8 週間にわたり 4 単位以上又は 50%以上減少

副次評価項目

- IWG 2006 基準に基づく、8 週間以上の赤血球反応の割合
  LTB 患者：投与前の Hgb 値から 1.5 g/dL 以上の上昇が 8 週間以上持続
  HTB 患者：サイクル 1 Day 1 の直前 8 週間と比べて、治験期間中のいずれか 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位以上減少（Hgb 値が 9.0 g/dL 以下の場合）
- IWG 2006 基準に基づく 8 週間以上の赤血球反応までの期間及び持続期間
- HTB 患者における赤血球輸血の頻度及び赤血球輸血非依存性（RBC-TI）の達成割合
- バイオマーカー（鉄代謝、骨代謝）

Approved v2.0

- バイオマーカーと反応の関係
- 好中球反応及び血小板反応の割合

5.4.10.2 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見の結果に基づいて評価した。

5.4.11 統計手法

5.4.11.1 被験者数の設定

本試験の用量漸増コホートでは統計学的な被験者数の設定は行わなかった。Fibonacci 変法による用量漸増を実施し、赤血球反応を評価するため、最大 42 例を最大で 7 用量レベルのコホートに登録することとした。

拡大コホート 1 の目標被験者数は、赤血球反応が認められる被験者の割合を 10%から 30%と想定し、Fisher の直接確率検定に基づき、片側有意水準 0.05 として 90%の検出力で検出するために必要な被験者数として、30 例と設定した。

拡大コホート 2（A 及び B）の目標被験者数は、赤血球反応が認められる被験者の割合を 10%から 30%と想定し、Fisher の直接確率検定に基づき、片側有意水準 0.05 として 80%の検出力で検出するために必要な被験者数として、各 25 例と設定した。

拡大コホート 3 の目標被験者数は、拡大コホート 2 と同様に算出し、25 例と設定した。

5.4.11.2 有効性

連続データは記述統計量［例数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を用いて要約した。カテゴリーデータは頻度及び割合を用いて要約した。用量コホート又はサブグループの列ごとに割合を算出し、適宜 95%信頼区間（CI）を示した。

欠測データは、特に明記しない限り欠測値として処理し補完しなかった。欠測データにより、百分率の合計が 100 にならない場合は、欠測データの行を追加した。

Time-to-event 変数については、被験者数が 5 例を超える場合に Kaplan-Meier 曲線を示した。

すべての要約は用量コホート別に算出し、適宜 HTB 患者又は LTB 患者別、低用量群（0.125～0.5 mg/kg）又は高用量群（0.75～1.75 mg/kg）別に示した。正式な仮説検定は計画しなかった。

5.4.11.3 安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 20.0 を用いてコード化した。有害事象の重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）version 4.0 のグレード別に示した。

Approved v2.0

安全性の結果は、用量制限毒性（DLT）及び試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の変化等を用量コホート別に要約した。

5.4.11.4 薬物動態

luspatercept の血清中濃度測定用の血液検体は、規定されたスケジュールに従ってすべての被験者から採取した。

luspatercept の PK パラメータは、Phoenix WinNonlin（version 8.0）を用いて、ノンコンパートメント解析及び一次吸収及び消失を伴う 1 コンパートメントモデルより算出した。

5.4.12 結果

本試験は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータカットオフを行い、予備的に解析を実施したが、本項には最終解析の結果（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を示した。

5.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳

計 116 例が登録され、101 例（87.1%）が治験実施計画書に規定された投与を完了した。15 例（12.9%）が投与を中止し、中止理由は「その他」及び医師の判断が各 4 例（3.4%）、疾患進行及び被験者の同意撤回で各 2 例（1.7%）、効果不十分、末梢血中の芽球の割合が 1%以上及び治験実施計画書からの逸脱が各 1 例（0.9%）であった。また 8 例が試験を中止し、その理由は、その他が 5 例（4.3%）、被験者の同意撤回が 2 例（1.7%）、追跡不能が 1 例（0.9%）であった。

ベースライン及び人口統計学的特性

すべての投与群で、年齢、人種、身長及び体重に関して概ね均衡がとれていた。全体として、被験者の半数以上は男性［72 例（62.1%）］及び非ヒスパニック系又は非ラテン系［105 例（90.5%）］であった。平均年齢は 70.4 歳（範囲：27～90 歳）であり、全例が白人であった。

LTB 及び HTB 患者別の人口統計学的特性は、すべての被験者集団と概ね同様であった。

5.4.12.2 有効性

主要評価項目とした赤血球反応が認められた被験者の割合は、LTB 患者（赤血球輸血なしで 14 日間以上 Hgb 値がベースラインから 1.5 g/dL 以上の上昇）が 67.7%（65 例中 44 例）、HTB 患者（サイクル 1 Day 1 直前の 8 週間と比べて、赤血球輸血量が連続 8 週間にわたり 4 単位以上又は 50%以上減少）が 51.0%（51 例中 26 例）であった。HTB 患者 13 例（25.5%）は 8 週間以上の RBC-TI を達成した。LTB 患者の 44 例全例及び HTB 患者の 88.5%（26 例中 23 例）が 0.75 mg/kg 以上の用量で投与を受けた。

8 週間以上の赤血球反応（すべての値又は平均値）が認められた被験者の大部分は、0.75 mg/kg 以上の用量で投与を受けていた。LTB 患者及び HTB 患者において、8 週間以上の赤血球反応までの期間

Approved v2.0

の平均値（SD）はそれぞれ 21（12.7）日及び 16（23.4）日であり、持続期間の中央値はそれぞれ 74 日及び 101 日であった。また全体として、RS+被験者及び RS-被験者の 8 週間以上の赤血球反応は、それぞれ 48.5%及び 17.0%であった。

ベースライン時に赤血球輸血量が 2 単位以上であった 80 例中 33 例（41.3%）が 8 週間以上の RBC-TI を達成した。この 33 例における最長 RBC-TI 期間の中央値は 96 日であり、最初の RBC-TI までの期間の中央値は 1 日であった。環状鉄芽球の有無別では、8 週間以上の RBC-TI を達成した被験者は、RS+被験者 23 例（48.9%）及び RS-被験者 10 例（32.3%）であった。最初の RBC-TI 達成までの期間の中央値は RS+被験者及び RS-被験者ともに 1 日であり、最初の RBC-TI までの期間の平均値（SD）は RS+被験者で 13 日（20.5）、RS-被験者で 7 日（13.7）であった。RBC-TI 持続期間の中央値は RS+被験者で 103 日（範囲：56～139 日）、RS-被験者で 92 日（範囲：63～113 日）であった。

HTB 患者全体では、赤血球輸血頻度のベースラインからの平均変化量（SD）は、連続する 8 週間で-0.60（1.25）回であった。用量範囲別の平均変化量は、0.75～1.75 mg/kg のコホートで-0.70、0.125～0.5 mg/kg のコホートで-0.01 であった。

5.4.12.3 安全性

治験薬の投与を受けた 116 例中 87 例（75.0%）が 5 サイクルすべての治験薬投与を完了し、すべての被験者の治験薬の平均曝露期間（SD）は 97.8（17.5）日であった。15 例（12.9%）が治験薬を休薬又は減量し、51 例（44.0%）が試験期間中に治験薬の用量漸増を行った。

TEAE は 116 例中 95 例（81.9%）に 1 件以上発現し、グレード 2 の TEAE の発現が最も多かった［40 例（34.5%）］。

治験薬との関連性が疑われる［関連あるかもしれない（possibly related）又は多分関連あり（probably related）］と判断された TEAE のうち、多くの被験者で報告されたのは、頭痛及び高血圧［各 6 例（5.2%）］、疲労及び骨痛［各 5 例（4.3%）］であった。高血圧はいずれも一過性のものであり、臓器障害を伴わなかった。また、骨痛の大半は軽度かつ一過性であり、速やかに消失した。

試験期間中、30 例（25.9%）にグレード 3 の TEAE が発現した；7 例（6.0%）は治験薬と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された。1 例にグレード 4 の重篤な有害事象（貧血）が発現したが、治験薬と関連なしと判断された。グレード 5 の TEAE は認められなかった。

試験期間中に死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、20 例（17.2%）に計 22 件発現し、治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象は 2 例（1.7%）に認められた［全身健康状態低下及び筋肉痛、いずれも関連あるかもしれない（possibly related）］。治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例（4.3%）に発現し、その内訳は全身健康状態低下、骨髄異形成症候群［高リスク MDS である芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）-2 への疾患進行］、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、急性骨髄性白血病への転化及び呼吸困難（各 1 例）であった。DLT は報告されなかった。

Approved v2.0

注目すべき有害事象として前癌状態及び悪性腫瘍を評価した。前癌状態又は悪性腫瘍は、116 例中 5 例に発現し、急性骨髄性白血病への転化が 2 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 1 例（以上、悪性腫瘍）、骨髄異形成症候群及び骨髄線維症が各 1 例（以上、前癌状態）であった。いずれの被験者も MDS への進行のリスク因子（65 歳以上、ベースライン時に遺伝子変異あり等）を有していた。

5.4.12.4 薬物動態

116 例に luspatercept を SC 投与したときの PK パラメータを算出した。ノンコンパートメント解析の結果、luspatercept の曝露量（Cmax 及び AUC0-21d）は 0.125～1.75 mg/kg の範囲で用量増加にほぼ比例して増加した。Tmax の中央値は、いずれの用量においても 7～10 日であった。T-HALF の平均値は 0.125 mg/kg 及び 1.75 mg/kg の投与群（それぞれ 24 日及び 25 日）を除き、11～15 日であり、健康な閉経後女性で報告された値（約 15～18 日）よりも短かった（3.1.12.3 項）。luspatercept の血清中濃度は 5 回目の投与時点で定常状態に近く、蓄積はわずかであった。luspatercept の血清中曝露量は、凍結液剤と凍結乾燥粉末製剤で概ね同程度であった。

5.4.12.5 免疫原性

luspatercept を投与した 116 例中 12 例（10.3%）に治験薬投与後に抗薬物抗体（ADA）反応が認められた。サイクル 4 の Day 1 までに治験薬投与後の ADA 反応が認められた被験者は 8 例（6.9%）であり、抗体価の中央値は 34.5 であったが、試験終了時までに 12 例（10.3%）に増加し、抗体価の中央値は 46 であった。luspatercept のクリアランスは、投与中の ADA 陽性被験者の方が ADA 陰性被験者よりも約 20%高かった。しかし、いずれの連続 8 週間の期間でも、投与期間中の Hgb 値の最大変化量は ADA 陰性被験者と ADA 陽性被験者で差がなかったため、このクリアランスの増加は Hgb 反応の変化とは関連しないと考えられた。ADA 反応が認められた 20 例のうち、少数にアレルギー反応が見られたがごく軽微なものであった。ADA の発現と臨床的に重要な有害事象との間に相関は認められなかった。PK 解析の結果、ADA 陽性被験者でクリアランスの増加が認められたが、PD に対する影響は認められなかった。1.75 mg/kg までの用量で忍容性は概ね良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。

5.4.13 結論

LTB 患者では、14 日間以上にわたり 1.5 g/dL 以上の Hgb 値上昇が認められた被験者の割合は 67.7%であり、赤血球反応が認められたいずれの被験者も 0.75 mg/kg 以上の用量で投与を受けていた。連続 8 週間にわたり Hgb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した被験者は、1.5 g/dL 以上上昇した被験者の 2 倍であった［それぞれ 32 例（49.2%）vs 16 例（24.6%）］。全 LTB 患者において、連続 8 週間の期間での Hgb 値の最大増加量の平均値（SD）は 1.5 (0.9) g/dL（範囲：-0.9～4.2）であった。これらのデータから、ノンレスポンダーにおいても Hgb 値の改善傾向が示された。

Approved v2.0

HTB 患者では、連続する 8 週間で赤血球輸血量が 4 単位以上減少又は 50%以上減少した被験者の割合は 51.0%であり、赤血球反応が認められた大部分の被験者が 0.75 mg/kg 以上の用量で投与を受けていた。HTB 患者 13 例（25.5%）は 8 週間以上の RBC-TI を達成した。全 HTB 患者における赤血球輸血頻度のベースラインからの平均変化量（SD）は、連続する 8 週間で-0.60（1.25）回であった。

LTB 患者及び HTB 患者において、8 週間以上の赤血球反応までの期間の平均値（SD）はそれぞれ 21（12.7）日及び 16（23.4）日、持続期間の平均値（SD）はそれぞれ 79（16.3）日及び 93（24.3）日といずれも同程度であった。

1.75 mg/kg までの用量で luspatercept の忍容性は概して良好であり、SRT により重大な安全性上の懸念は特定されなかった。試験中に死亡又は DLT は報告されなかった。重篤な有害事象は 20 例に計 22 件発現し、治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象は 2 例（1.7%）に認められた［全身健康状態低下及び筋肉痛、いずれも関連あるかもしれない（possibly related）］。治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 例に発現した（全身健康状態低下、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病への転化、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び呼吸困難各 1 例］。ほとんどの被験者に TEAE が発現したが、多くがグレード 1～3 であり、この被験者集団での発現が予測される事象であった。

バイタルサイン、身体所見、心電図、臨床検査評価及びその他の安全性評価について、luspatercept に関連する安全性上の懸念は認められなかった。

ADA 反応が認められた 20 例のうち、少数にアレルギー反応が見られたがごく軽微なものであった。ADA の発現と臨床的に重要な有害事象との間に相関は認められなかった。PK 解析の結果、ADA 陽性被験者でクリアランスの増加が認められたが、PD に対する影響は認められなかった。

5.5 A536-05 試験（参考資料：モジュール 5.3.5.2.3）

5.5.1 試験の標題

An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 【A536-05 Final CSR, Synopsis】

5.5.2 治験実施施設及び地域

1 ヵ国（ドイツ）の 12 施設

5.5.3 試験期間

試験開始日：2014 年 10 月 9 日

試験終了日：2020 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5.5.4 試験の相

第 2 相

Approved v2.0

5.5.5 目的

5.5.5.1 主要目的

- A536-03 試験に登録された Low 又は Intermediate-1 リスクの骨髄異形成症候群（MDS）患者を対象に、luspatercept の長期安全性及び忍容性を評価する

5.5.5.2 副次目的

- 以下に定義する国際ワーキンググループ（IWG）2006 基準に基づく改訂-赤血球反応を示す被験者の割合を評価する
  - 低輸血負荷（LTB）患者：赤血球輸血なしで 8 週間以上平均ヘモグロビン（Hgb）値がベースラインから 1.5 g/dL 以上の上昇
  - 高輸血負荷（HTB）患者：サイクル 1 Day 1 直前の 8 週間と比べて赤血球輸血量が 4 単位以上又は 50%以上減少
- IWG 2006 基準に基づく赤血球反応、好中球反応及び血小板反応を示す割合を評価する
- HTB 患者における 8 週間以上の赤血球輸血非依存性（RBC-TI）達成割合を評価する
- IWG 2006 基準に基づく赤血球反応までの期間及び持続期間を評価する
- HTB 患者における赤血球輸血量の平均変化量及び LTB 患者における Hgb 値の平均変化量を評価する
- luspatercept の薬物動態（PK）プロファイルを検討する
- その他の薬力学（PD）作用［例：鉄過剰／代謝、エリスロポエチン（EPO）及び網状赤血球］を検討する

5.5.6 試験デザイン

本試験は、A536-03 試験に参加して luspatercept の投与を受けた Low 又は Intermediate-1 リスクの MDS 患者を対象に、luspatercept の長期的な安全性及び忍容性を検討する第 2 相、非盲検、継続投与試験であった。

継続投与試験である A536-05 試験の被験者には、luspatercept を 3 週間間隔（Q3W）で最大で 60 ヵ月間（87 サイクル）皮下（SC）投与し、最終投与から 3 年間の追跡調査を実施した。

同意が得られ、A536-05 試験の適格性基準を満たした被験者は、A536-03 試験の luspatercept の最終投与後の追跡調査（PTFU）及び試験終了来院を実施せず、直ちに A536-05 試験に移行した。これらの被験者は「投与が中断されなかった被験者」とみなし、A536-05 試験のサイクル 1 Day 1 は A536-03 試験の投与終了来院と同日であり、A536-03 試験の最終投与から 28（±7）日後に行われた。A536-05 試験のサイクル 1 Day 1 前に A536-03 試験の試験終了来院を完了した被験者は「投与が中断された被験者」とみなし、A536-05 試験の 28 日間のスクリーニング期間に追加の選択基準を満たしているか適格性を再評価した。

Approved v2.0

投与が中断されなかった被験者には、A536-03 試験の最終投与時と同用量で引き続き luspatercept を投与した（A536-05 試験の「被験者の用量調節基準」に基づき減量が必要となった場合を除く）。投与が中断された被験者には、開始用量 1.0 mg/kg で luspatercept を投与した。

5.5.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：A536-03 試験を終了し、本試験に適格な被験者を組入れできることとした。

解析時：A536-03 試験に登録された 116 例中計 75 例が本試験に移行した。

5.5.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

1. 先行試験である A536-03 試験の投与期を終了した被験者

投与が中断された被験者は以下の基準を満たすこととした。

2. WHO 分類（白血球数 13,000/μL 未満）に基づき特発性／de novo MDS 又は非増殖性慢性骨髄単球性白血病と診断された記録があり、スクリーニング時に得られた骨髄及び末梢血全血球数の顕微鏡検査及び標準的な細胞遺伝学的解析により、国際予後判定システム（IPSS）で Low 又は Intermediate-1 リスクに該当することが確認されている患者
3. 以下のいずれかに該当する貧血患者
   - LTB（サイクル 1 Day 1 の直前 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位未満）患者は、2 回測定（サイクル 1 Day 1 前 1 日以内に及びサイクル 1 Day 1 前 7～28 日に実施）の平均 Hgb 値が 10.0 g/dL 未満
   - 輸血依存（サイクル 1 Day 1 の直前 8 週間の赤血球輸血量が 4 単位以上）

主な除外基準

1. アザシチジン（注射剤又は経口剤）又は decitabine による前治療歴
2. サイクル 1 Day 1 の直前 28 日以内に以下の薬剤の投与を受けた被験者
   - 赤血球造血刺激因子製剤（ESA）
   - 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）
   - レナリドミド
3. 投与が中断された被験者のみ：鉄キレート療法（サイクル 1 Day 1 の直前 56 日以内に開始した場合）
4. ヒト免疫不全ウイルス陽性、活動性 B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎が確認されている患者

5.5.9 治験薬及び投与方法

5.5.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

5.5.5.2 項を参照

5.5.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当せず

5.5.10 評価項目

5.5.10.1 有効性

主要評価項目

該当せず（本試験の目的は、luspatercept の長期投与時の安全性及び忍容性の評価であるため）

副次評価項目

- IWG 2006 基準に基づく改訂-赤血球反応を示す被験者の割合
  - LTB 患者：赤血球輸血なしで、8 週間にわたり平均 Hgb 値がベースラインから 1.5 g/dL 以上の上昇
  - HTB 患者：サイクル 1 Day 1 直前の 8 週間と比べて赤血球輸血量が 8 週間にわたり 4 単位以上又は 50%以上減少
- IWG 2006 基準に基づく赤血球反応までの期間及び持続期間
- 平均赤血球輸血量
- HTB 患者における 8 週間以上の RBC-TI 達成割合
- LTB 患者における Hgb 値の平均変化量
- バイオマーカー（鉄過剰／鉄代謝等）
- バイオマーカーと反応の関係
- 赤血球反応、好中球反応及び血小板反応の割合

5.5.10.2 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の変化等に基づいて評価した。

5.5.11 統計手法

5.5.11.1 被験者数の設定

本試験では統計学的な被験者数の算出は行わなかった。A536-03 試験に登録された被験者最大 116 例を本試験に登録可能とした。

5.5.11.2 有効性

連続データは記述統計量［例数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を用いて要約した。カテゴリーデータは頻度及び割合を用いて要約した。用量コホート又はサブグループの列ごとに割合を算出し、適宜 95%信頼区間（CI）を示した。

欠測データは、特に明記しない限り欠測値として処理し補完しなかった。欠測データにより、百分率の合計が 100 にならない場合は、欠測データの行を追加した。

Time-to-event 変数については、被験者数が 5 例を超える場合に Kaplan-Meier 曲線を示した。

Approved v2.0

また、適宜LTB患者又はHTB患者別に要約を示した。すべての要約は記述的であり、正式な仮説検定は計画しなかった。

5.5.11.3 安全性

有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）version 20.0を用いてコード化した。有害事象の重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）version 4.0のグレード別に示した。

安全性の結果は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の変化等を要約した。

5.5.11.4 薬物動態

luspatercept の血清中濃度測定用の血液検体は、サイクル 1 Day 1、以降の 4 サイクルごとの Day 1、投与終了時及び試験終了時に採取した。

luspatercept の血清中濃度を規定した時点ごとに要約した［N、算術平均値、SD、変動係数（CV%）、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値及び最大値等］。平均（SD）血清中濃度－時間プロファイルを示した。

5.5.12 結果

本試験は、20■ 年 ■ 月 ■ 日にデータカットオフを行い、予備的に解析を実施したが、本項には最終解析の結果（データカットオフ日：2020年■月 ■ 日）を示した。

5.5.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

<u>被験者の内訳</u>

A536-03 試験に登録された 116 例中 75 例が継続投与試験である A536-05 試験に移行した。このうち 67 例（89.3%）が A536-05 試験に直接移行し（投与が中断されなかった被験者）、8 例（10.7%）が A536-03 試験から A536-05 試験までの間に投与を中断した（A536-05 試験のサイクル 1 Day 1 前に A536-03 試験の試験終了来院を完了した、投与が中断された被験者）。A536-05 試験では全例が投与を中止した。14 例（18.7%）が試験を完了し（投与を中止した場合でも追跡調査来院を完了すれば、投与を完了していなくても試験完了となった）、61 例（81.3%）が試験を中止した。投与中止の理由は、治験依頼者による試験中止［20 例（26.7%）］、医師の判断［12 例（16.0%）］、その他［11 例（14.7%）］、被験者の同意撤回［10 例（13.3%）］、疾患進行［7 例（9.3%）］、効果不十分［7 例（9.3%）］、死亡［5 例（6.7%）］、末梢血中の芽球の割合が 1%以上［2 例（2.7%）］及び治験実施計画書からの逸脱［1 例（1.3%）］であった。

<u>ベースライン及び人口統計学的特性</u>

被験者の半数以上は男性［50 例（66.7%）］及び非ヒスパニック系又は非ラテン系［67 例（89.3%）］であった。平均年齢は 70.9 歳（範囲：29～90 歳）であり、全例が白人であった。

Approved v2.0

LTB 患者と HTB 患者の人口統計学的特性は概ね同様であった。

5.5.12.2 有効性

- LTB 患者 50 例中 40 例（80.0%）で、IWG 2006 基準に基づく改訂-赤血球反応が認められた（赤血球輸血なしで 8 週間にわたり平均 Hgb 値が 1.5 g/dL 以上上昇した）。このうち、投与が中断されなかった被験者が 47 例中 37 例（78.7%）、投与が中断された被験者が 3 例中 3 例であった。
- HTB 患者 25 例中 21 例（84.0%）で、IWG 2006 基準に基づく改訂-赤血球反応が認められた（サイクル 1 Day 1 直前の 8 週間と比べて、連続する 8 週間で赤血球輸血量が 4 単位以上又は 50%以上減少した）。このうち、投与が中断されなかった被験者が 20 例中 17 例（85.0%）、投与が中断された被験者が 5 例中 4 例（80%）であった。HTB 患者では、輸血量の平均減少量は 8 週間で 4.4 単位であった。
- 被験者全体の 60 例（80.0%）に IWG 2006 基準に基づく赤血球反応（LTB 患者：輸血なしで 8 週間にわたり平均 Hgb 値がベースラインから 1.5 g/dL 以上上昇、HTB 患者：ベースラインと比べて連続する 8 週間で赤血球輸血量が 4 単位以上減少）が認められた。最初の赤血球反応までの期間の平均値（SD）並びに Kaplan-Meier 推定による持続期間の中央値は、被験者全体、LTB 患者及び HTB 患者の順で、それぞれ 14（22.5）日、15（22.7）日及び 13（22.6）日、並びに 723 日、推定されず、及び 352 日であった。
- ベースライン時に 2 単位以上の赤血球輸血を受けていた 42 例中 27 例（64.3%）で 8 週間以上の RBC-TI を達成した。これら 27 例における Kaplan-Meier 推定による RBC-TI 持続期間の中央値は 464 日であった。また HTB 患者で赤血球輸血の頻度が減少し、ベースラインからの平均変化量（SD）は連続する 8 週間で-1.10（1.40）回であった。
- 一部の被験者で血小板反応及び好中球反応がそれぞれ認められた。
- 血清鉄、総鉄結合能（TIBC）、トランスフェリン及びヘプシジンを含むいくつかの鉄パラメータのベースラインからの経時的な変化を評価したところ、いずれのパラメータも臨床的に重要なベースラインからの変化は見られなかった。

5.5.12.3 安全性

- 曝露期間は（最終投与日－初回投与日）＋21 日として算出した。投与が中断されなかった被験者は先行試験 A536-03 試験の、投与が中断された被験者は A536-05 試験の初回投与日を起算日とした。75 例中 46 例（61.3%）が 17 サイクル以上の luspatercept 投与を受けた。治験薬の平均曝露期間（SD）は 732.8（525.7）日であった。56 例（74.7%）が治験薬を休薬又は減量し、61 例（81.3%）が治験薬を漸増した。
- すべての被験者に TEAE が発現した。グレード 3 及び 4 の TEAE は 56 例（74.7%）に発現した。
- 主な TEAE は、ウイルス性上気道感染［25 例（33.3%）］、高血圧［23 例（30.7%）］、下痢、疲労及び尿路感染［各 17 例（22.7%）］であった。治験薬との関連性が疑われる TEAE のうち、多くの被験者で報告されたのは高血圧［5 例（6.7%）］、頭痛、関節痛及び疲労［各 4 例（5.3%）］、末梢性浮腫及び骨痛［各 3 例（4.0%）］であり、高血圧は一過性で、臓器障害を伴わなかった。これらの TEAE に器官特異的な傾向を特定することはできなかった。

Approved v2.0

- 試験期間中に 13 例が死亡し、そのうち 7 例が治験薬の最終投与から 56 日以内に死亡した（死因：心不全 2 例、敗血症、感染、大動脈弁狭窄、全身健康状態悪化及び突然死が各 1 例）。治験薬との因果関係は、関連ないらしい（unlikely related）と判断された全身健康状態悪化及び突然死を除き、いずれも治験薬と関連なし（not related）と判断された。また生存追跡調査期間中に 6 例の死亡が認められた（死因：原因不明 4 例、急性骨髄性白血病への転化及び腺癌が各 1 例）。
- 重篤な有害事象は 58 例（77.3%）に発現し、そのうちグレード 3 及び 4 の重篤な有害事象は 48 例（64.0%）に認められた。治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象は、1 例に発現した筋力低下及び筋骨格痛で、いずれも関連あるかもしれない（possibly related）と判断された。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE は 23 例（30.7%）に発現し、主なものは骨髄異形成症候群［高リスク MDS への疾患進行 5 例（6.7%）］及び急性骨髄性白血病への転化［4 例（5.3%）］であった。治験薬投与中止に至った TEAE に器官特異的な傾向を特定することはできなかった。
- 注目すべき有害事象として前癌状態及び悪性腫瘍を評価した。前癌状態又は悪性腫瘍は、22 例に発現し、固形腫瘍が 11 例、急性骨髄性白血病への転化が 5 例、白血球停滞症候群及び腫瘍崩壊症候群が各 1 例（以上、悪性腫瘍）、骨髄異形成症候群（高リスク MDS への疾患進行）が 6 例、骨髄線維症及び光線角化症が各 1 例（以上、前癌状態）であり、いずれも治験薬との関連性が疑われない［関連なし（not related）又は関連ないらしい（unlikely related）］と判断された。本試験では急性骨髄性白血病（AML）への移行が 5 例に認められ、いずれも MDS への進行のリスク因子を有する被験者であった。
- luspatercept の忍容性は概ね良好であり、治験薬に関連する安全性上の懸念は認められなかった。

5.5.12.4 薬物動態

全般的に、luspatercept のトラフ濃度は、投与が中断されなかった被験者及び投与が中断された被験者のいずれにおいても、サイクル 9 Day 1 から投与終了時まで安定していた。全体として、投与が中断されなかった被験者と投与が中断された被験者の luspatercept の平均血清中濃度に大きな差は認められなかった。

5.5.12.5 免疫原性

試験期間中に 3 例で抗薬物抗体の発現が確認され、過敏症（SMQ broad）に該当する結膜炎の事象が 1 件認められた。本事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。結膜炎の発現前又は発現時に過敏症に関連するその他の TEAE は認められなかった。本事象は、dexpanthenol 及び Euphrasia officinalis の投与後に回復したと判断された。

5.5.13 結論

A536-03 試験に登録された 116 例中 75 例が、継続投与試験である A536-05 試験に移行した。このうち 67 例（89.3%）が A536-05 試験に直接移行し、8 例（10.7%）が A536-03 試験から A536-05 試験までの間に投与を中断した。

全体として、A536-03 試験で示された有効性は、A536-05 試験で luspatercept を長期投与していた期間でも継続して認められた。連続 8 週間にわたり Hgb 値が 1.5 g/dL 以上上昇した被験者は、LTB 患者

Approved v2.0

50 例中 40 例（80.0%）であり、このうち、投与が中断されなかった被験者は 47 例中 37 例（78.7%）、投与が中断された被験者は 3 例中 3 例（100%）であった。HTB 患者 25 例中 21 例（84.0%）で、連続する 8 週間で赤血球輸血量の 4 単位以上又は 50%以上の減少が認められ、このうち、投与が中断されなかった被験者は 20 例中 17 例（85.0%）、投与が中断された被験者は 5 例中 4 例（80%）であった。HTB 患者において、輸血量の平均減少量は 8 週間で 4.4 単位であり、赤血球輸血の頻度のベースラインからの平均（SD）変化量は連続する 8 週間で-1.10（1.40）回であった。またベースライン時に 2 単位以上の赤血球輸血を受けていた 42 例中 27 例（64.3%）で 8 週間以上の RBC-TI を達成した。

被験者全体の 60 例（80.0%）に IWG 2006 基準に基づく赤血球反応が認められ、最初の赤血球反応までの期間の平均値（SD）は 14（22.5）日であり、Kaplan-Meier 推定による持続期間の中央値は 723 日であった。

全体として、luspatercept の忍容性は概ね良好であった。試験中に Safety Review Team により重大な安全性の懸念は特定されず、また、A536-03 試験と比較して luspatercept の長期投与中に新たな安全性の懸念も特定されなかった。

すべての被験者に TEAE が発現し、グレード 3 及び 4 の TEAE は 56 例（74.7%）に発現した。グレード別ではグレード 3 の TEAE の発現が最も多く、いずれも本被験者集団で予測される種類の TEAE であった。治験薬との関連性が疑われる TEAE のうち、多くの被験者で報告されたのは高血圧［5 例（6.7%）］、頭痛、関節痛及び疲労［各 4 例（5.3%）］、末梢性浮腫及び骨痛［各 3 例（4.0%）］であった。

試験期間中に 13 例が死亡し、そのうち 7 例が治験薬の最終投与から 56 日以内に死亡し（心不全 2 例、敗血症、感染、大動脈弁狭窄、全身健康状態悪化及び突然死が各 1 例）、6 例が生存追跡調査期間中に死亡した（原因不明 4 例、急性骨髄性白血病への転化及び腺癌が各 1 例）。重篤な有害事象は 58 例（77.3%）に発現し、このうち治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象は、1 例に発現した筋力低下及び筋骨格痛であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 23 例（30.7%）に発現し、主な事象は骨髄異形成症候群（高リスク MDS への疾患進行；5 例）及び急性骨髄性白血病への転化（4 例）であった。

注目すべき有害事象は 22 例に発現し、いずれも治験薬との関連性が疑われない［関連なし（not related）又は関連ないらしい（unlikely related）］と判断された。その内訳は、固形腫瘍が 11 例、急性骨髄性白血病への転化が 5 例、白血球停滞症候群及び腫瘍崩壊症候群が各 1 例（以上、悪性腫瘍）、骨髄異形成症候群（高リスク MDS への疾患進行）が 6 例、骨髄線維症及び光線角化症が各 1 例（以上、前癌状態）であった。AML への移行が認められた 5 例は、いずれも MDS への進行のリスク因子（65 歳以上、ベースライン時に遺伝子変異あり等）を有する被験者であった。

Approved v2.0

またバイタルサイン、身体所見、心電図、臨床検査評価及びその他の安全性評価に関して安全性上の懸念は認められなかった。

Approved v2.0